

Цитиколин: фармакологический и клинический обзор, обновление 2022 года

Хулио Дж. Секадес, Пьетро Гарери

Краткие сведения. Этот обзор основан на предыдущем, опубликованном в 2016 году (Secades J. J.). *Цитиколин: фармакологический и клинический обзор*, обновление 2016 года. Rev Neurol 2016; 63 (Дополнение 3): S1-S73), включающий 176 новых ссылок, содержащий всю информацию, доступную в одном документе, для облегчения доступа к информации в одном документе. Этот обзор посвящен основным показаниям препарата, таким как острый инсульт и его последствия, включая когнитивные нарушения, и черепно-мозговая травма и ее последствия. Получены наиболее важные экспериментальные и клинические данные по обоим показаниям.

Ключевые слова. Алкоголизм. Болезнь Альцгеймера. Амблиопия. Апоптоз. CDP-холин. Отек мозга. Ишемия головного мозга. Цитиколин. Когнитивное расстройство. Наркомания. Глаукома. Травма головы. Память. Мембрана нейрона. Нейропластичность. Нейрозащита. Нейроремонт. Нейротрансмиссия. Болезнь Паркинсона. Фосфатидилхолин. Фосфолипаза. Ремиелинизация. Сенильная деменция. Инсульт. Структурные фосфолипиды. Черепно-мозговая травма.

Введение

Фосфолипиды являются важнейшими составляющими клеток, программ [8]. Дополнительные специальные функции в частности клеточных мембран, а также имеют очень высокий мембране нейронов включают нервных импульсов кон- коэффициент текучести кадров, который включает в себя непрерывный Синт - водства и нейротрансмиссии [1,9]. сис этих соединений для обеспечения адекватной функции - существуют различные условия, в которых Фос- ции клеточных мембран, и таким образом клетки [1-3]. rholipids потери или снижения его синтеза происходит, свинец- Химическая структура фосфолипида указывает на нарушение функций клеток, которые могут этерификация полиспирта (глицерина или сфинголина) оказывать патофизиологическое воздействие [1,10]. В центральном синусе) с двумя длинноцепочечными жирными кислотами и родинкой- уровни нервной системы, структурные фосфолипиды молекулы фосфорной кислоты, которая, в свою очередь, этерифицирует мембрану нейрона, необходимы для адекватного азотизированным основаниям (холину, этаноламину) созревания мозга [11-14], включая аминокислоты астроглиальных клеток (серин) или инозитол [3,4]. Основной [15]. Фосфатидилхолин был предложен в качестве фосфолипидов у людей в виде фосфатидилхолина, важной молекулы для роста нейритов, и нейро- фосфатидилэтанолamina, фосфатидилинозитола, конечной регенерации [16]. Нарушены клеточные мембраны и и сфингомиелин [4]. Основной фосфолипидный метаболизм, в который вовлечен присутствующий в мембранах большинства эукариот фосфолипид- патофизиология отека головного мозга и травматизма - фатидилхолин (ПХХ), составляющий ~50% фосфатического повреждения головного мозга [17-26], а также содержание церебральных гипофолипов [5]. Основная функция оспы [27,28] и ишемии головного мозга [29-42]. Более того, было показано, что фосфолипиды должны быть частью структуры клеточных мембран, что существуют определенные вещества, и эти соединения необходимы для изменений в мембранах нейронов и метаболизма выполняют мембранные функции, в частности, поддержание структурных фосфолипидов, связанных с агрессией гомеостаза мозга и компартментализацией клеток [43-45] и некоторыми нейродегенеративными заболеваниями, а также ферментативную активность, связанную с такими когнитивными нарушениями, сосудистой деменцией, мембранными системами и связью между рецепторной и старческой деменцией головного мозга. [43-45] и некоторыми нейродегенеративными заболеваниями. тип Альцгеймера [39,46- тог и внутриклеточный сигнал [1]. Таким образом, фосфолипид 58], участвующий в механизме нейропластичности, играет ключевую роль в регуляции физиологических процессов [59], а также в других условиях, когда также задействованы изменения функций и поддержание клеточной мембраны при нейротрансмиссии [60-63] и эксайтотоксических структур аг- [6], также служит источником ряда реакций [64,65]. Изменяется в липидных медиаторах [7] и управляет гуморальным метаболизмом им- фосфолипидов, в частности фосфатинов. -

Медицинское отделение. Grupo Ferrer, S.A. Барселона, Испания (J.J. Secades). Центр когнитивных расстройств и деменции - Катандзаро Лидо. АСПИД Катандзаро. Катандзаро, Италия (П. Гарери).

Автор-корреспондент:
Доктор Хулио Дж. Секадес. Медицинское отделение. Grupo Ferrer, S.A.
Адрес: Диагональ, 549. E-08029 Барселона.

Электронная почта:
secades@ferrergrupo.com

Принято:
27.10.22.

Конфликт интересов:
Дж. Дж. С. принадлежит к медицинскому отделению Феррера.

Как процитировать эту статью:
Секадес Дж. Дж., Гарери П. Цитиколин: фармакологический и клинический обзор, обновление 2022 года. Rev Neurol 2022; 75 (Дополнение 5): S1-S89. doi: 10.33588/rn.75505.2022311.

Это дополнение к. Revista de Neurología не прошел процедуру экспертной оценки. Достоверность информации, содержащейся в настоящем документе, является исключительной ответственностью авторов. Versión española disponible en www.neurologia.com
© 2022 Revista de Neurología

Рисунок 1. Химическая структура CDP-холина (цитиколина).

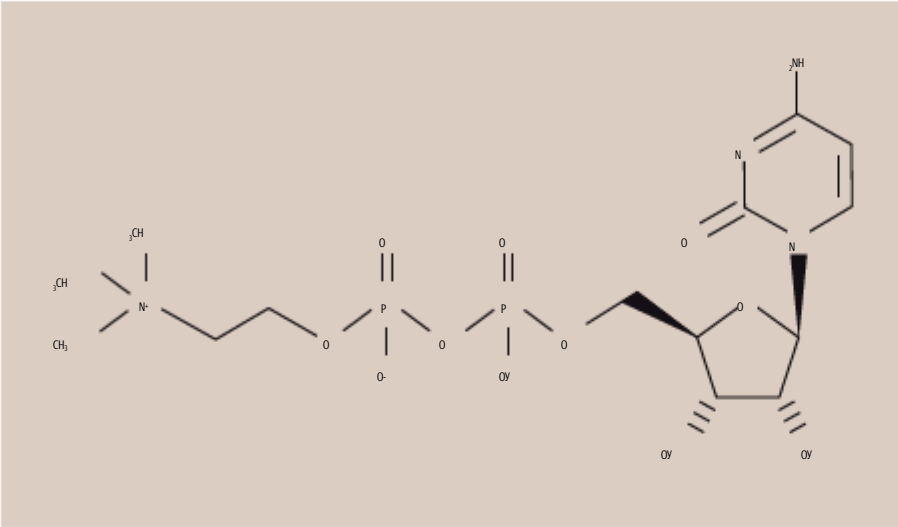
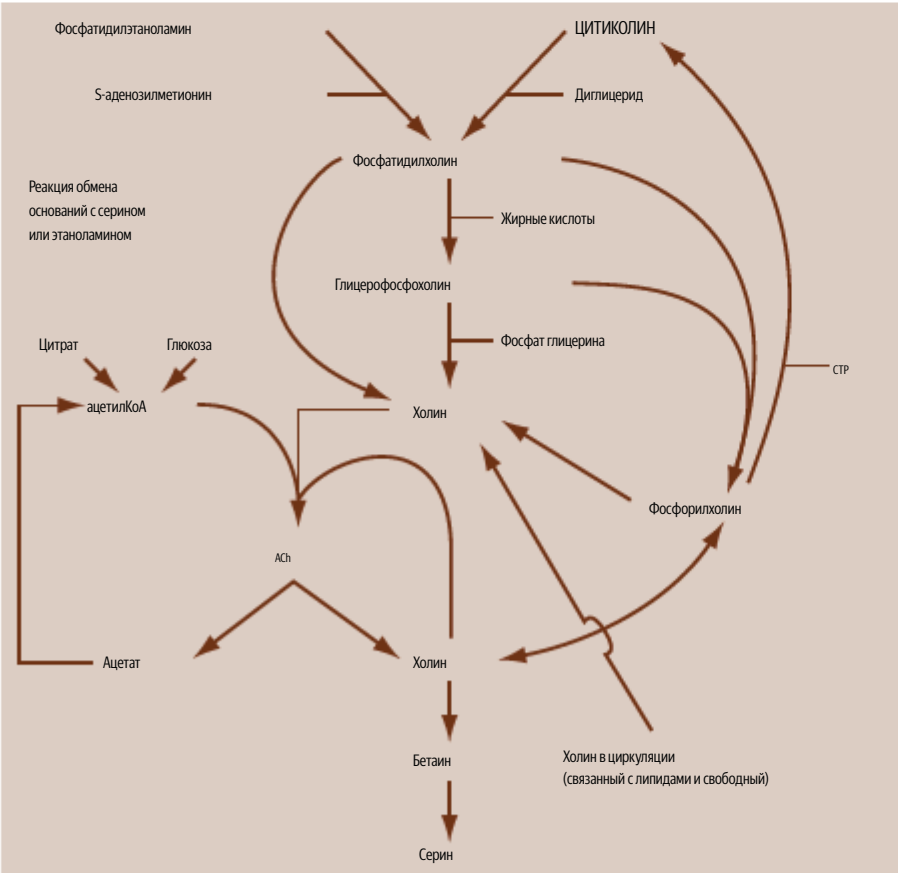


Рисунок 2. Взаимосвязь между метаболизмом цитиколина и холина, церебральными фосфолипидами и ацетил-холином.



дилхолин, были задействованы в качестве механизмов, запускающих апоптотический каскад в нескольких состояниях [62-71]. Из-за этих патофизиологических состояний существует согласие относительно необходимости наличия лекарственных средств, которые могут ускорять и/или увеличивать синтез структурных фосфолипидов мембран в таких ситуациях, то есть обладающих защитной и восстанавливающей или репаративной активностью в отношении нервной системы [72-77].

Цитиколин - это общее название фармацевтического вещества, химически представляющего собой цитидин-5'-ди-фосфохолин (CDP-холин), который идентичен природному внутриклеточному предшественнику фосфо-липида фосфатидилхолина [78]. CDP-холин представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пи-рофосфата и холина, химическая структура которого (рис. 1) соответствует 2-окси-4-аминопиримидину [79]. CDP-холин участвует в качестве важного промежуточного вещества в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран [4,78-92]., и образование этого соединения из фосфорилхолина является лимитирующей стадией этого пути биосинтеза [82,93-104]. CDP-холиновый цикл интегрирован в более крупную метаболическую сеть, и его прерывание может повлиять на распределение связанных с липидами метаболитов по нескольким другим путям [105]. Как показано на рисунке 2, CDP-холин также связан с метаболизмом ацетилхолина. Таким образом, введение CDP-холина является экзогенным источником холина и цитидина. Cho- line участвует в нескольких важных нейрхимических процессах. Он является предшественником и метаболитом АПФ- тилхолина, играет роль в одноуглеродном метаболизме и является важным компонентом различных мембранных фосфолипидов [106]. Цитидиновая фракция, после трансформации в уридин, используется для синтеза ДНК и РНК, а также для синтеза мем-компонентов бран и гликозилирования, также оказывая важное влияние на пуринергические рецепторы [107].

Фармакологическое действие

Травматические повреждения и экспериментальный церебральный отек

Javaid и соавт. [108] описали патофизиологические изменения фосфолипидов головного мозга, вызванные травматическим повреждением головного мозга, особенно холин-содержащих фосфолипидов, таких как фосфатидилхолин, и они подчеркивают роль холин-специфических терапевтических стратегий, таких как введение citico- line, для улучшения состояния при черепно-мозговой травме. Хоррокс и Дорман [109] показали, что цитиколин и CDP-этаноламин предотвращают дегра-

зависимость дозозависимости между дозой цитиколина и фосфолипидами этаноламина во время декапитационной ишемии у крыс и индукцией а и продолжительностью комы, которая начала быть значительной при частичном прекращении высвобождения свободных жирных кислот при дозах 60 мг/кг ($p < 0,05$).

реперфузия после экспериментальной глобальной ишемии у Ватанабе и др. [116], изучающих эффекты sev-песчанок. Цитиколин и CDP-этанолмин, являющиеся активаторами метаболизма мозга, обнаружили, что citi-, вводимые вместе, оказывают синергический эффект, а колин увеличивает инкорпорацию глюкозы и метаболизм- стимулирует ресинтез холина, этаноламина, глюкозы и уменьшает накопление лактата в и инозитол фосфолипидах, заметно уменьшая мозговую активность., а также индуцировал небольшое повышение уровня свободной арахидоновой кислоты в мозге.

В экспериментальной модели острого индуцированного Альбергина и Джуффрида [17] в исследовании, посвященном ишемии, ЛеПонсин-Лафитт и др. [110] оценивали реакцию нервной ткани на контузионное поражение, показали целостность гематоэнцефалического барьера с меченым io- что происходило умеренное повышение активности динатированного альбумина и метаболизма мозга с использованием his-холинфосфотрансферазы и было связано с энзимологическими исследованиями. В этой экспериментальной модели с большим увеличением активности фосфолипазы А введение цитиколина было способно повторно активировать несколько лизосомальных гидролаз. Они также обнаружили: уменьшить вазогенный отек мозга и восстановить увеличенное количество и размер лизосом во время нарушения целостности гематоэнцефалического барьера. Авторы также обнаружили регенерацию нейронов. Арригони и соавт. [117] что размер индуцированных инфарктов был меньше, показали, что цитиколин способен полностью ингибировать цитиколином, и это соединение снижало активацию фосфолипазы А без изменения активности лактатдегидрогеназы, сукцинилдегидролинфосфотрансферазной активности. С другой стороны, дрогеназа, моноаминоксидаза и кислый фосфат, Freysz et al [118] показали, что в дополнение к таже, подчеркивая ее защитную роль посредством ди- редуцирующей фосфолипазы А и активности А, citi- оказывает прямое действие на уровне клеточной мембраны. колин уменьшает высвобождение свободных жирных кислот при ги-

Микита и соавт. [111] обнаружили в культурах нейронов токсические состояния, таким образом, добавив защитный эффект, что добавление цитиколина после гипоканнического поражения к его активирующей способности восстанавливать фосфолипиды привело к защите культуры. Усиление гипоканнии. Массарелли и соавторы [119] также показали цитико-эс включение меченого холина в фосфолипидное действие на фосфолипазу А и согласились с липидами в своих выводах, в то время как в присутствии всех других авторов этот процесс замедляется. Китадаки и др. о цитиколине. Эти авторы пришли к выводу, что citico- al [120] также продемонстрировал ингибирующий эффект citico- iline способен защищать нейроны при алкалозе в ответ на активность мембраносвязанной фосфолипазы А и может способствовать пролиферации клеток.

Ясухара и соавторы [112, 113] в электрофизиологическом исследовании цитиколина на кроликах, которое считалось неспецифическим, показали, что цитиколин является ингибитором фосфолипазы А. [, на внутриклеточном уровне повышается порог реакции возбуждения [121]. и порог мышечной разрядки, и кон-

Algate и соавторы [122] проверили действие цитиколина, пришли к выводу, что это ценный препарат для лечения в экспериментальной модели эпидуральных компрессионных поражений головного мозга из-за его влияния на сознание у кошек под наркозом. Они отметили, что животные по поведению и двигательной активности пирамидальной системы, получавшие цитиколин, обладали большей устойчивостью к системе и ее афферентным импульсам. механической компрессии головного мозга в виде com-

Марти Вианьо и др. [114] сравнили эффекты pared с животными контрольной группы. Они также пириглутин, пирacetам, центрофеноксин и citi - обнаружили, что изменения дыхания и сердечно-сосудистой системы колин в исследовании антагонизма барбитуратов были менее интенсивными у обработанных животных и завершились комой у мышей. У животных не было обнаружено различий в том, что цитиколин обеспечивает значительную защиту при лечении пириглутин, пирacetамом или centro- от летальности эпидуральной компрессии. Эти феноксин по сравнению с контрольной группой, в то время как результаты соответствовали результатам, полученным Хаяиси [123], с цитиколином как продолжительность, так и глубина комы, так и Кондо [124], которые показали улучшение а также угнетение дыхания, были уменьшены по мере отслеживания электроэнцефалограммы после ad- по сравнению со всеми другими группами. Было обнаружено, что возбуждающий эффект от введения цитиколина кошкам, подвергающимся эксперименту с цитиколином, обусловлен увеличением церебральной компрессии головного мозга, а также снижением выживаемости кровотока в брахиоцитах, улучшением усвоения мозгом и качества. использование энергетического метаболизма и усиленное введение Tsuchida et al. [125] ³ Н-цитиколин митохондриальное дыхание. внутрибрюшинным путем крысам, подвергнутым се-

Огашива и др. [115] в экспериментальной модели криогенного поражения ребра путем нанесения сухого льда на место травмы головы у обезьян установили значительное повреждение волосистой части головы и подтвердили наличие la- www.neurologia.com

препарат проникает в паренхиму головного мозга, особенно в белое вещество, и прежде всего в поврежденные участки.

Буазмар [18,126] провел экспериментальную модель черепно-мозговой травмы без прямого удара ("хлыстовая травма"), чтобы оценить влияние этого удара на уровень центральных катехоламинов, и обнаружил повышенный уровень дофамина и сниженный уровень норадреналина в головном мозге после травмы. Этот тип поражения вызывает нарушение постуральной регуляции кровоснабжения мозга, а также нарушения поведения и обучения, которые связаны с ускоренной деградацией церебрального норэпинефрина. У животных, получавших цитиколин, травма не приводила к изменению уровней этих аминов. Автор подчеркнул защитную роль цитиколина, обусловленную этим стабилизирующим действием уровней катехоламинов в мозге.

Кленденон и др. [127] показали, что уменьшение в Mg^{++} -зависимая активность АТФазы в митохондриальной и синапсомембранной мембранах, возникающая при травматических повреждениях, предотвращается введением цитиколина.

Кохадон и соавт. [20,21,128], в серии исследований не до конца поняли механизм этого действия, на модели криогенного отека мозга у кроликов его эффект, по-видимому, проявляется на двух уровнях: на $in\text{-}ip$ показали, что лечение цитиколином в дозе 20 мг/кг/день и на клеточных мембранах. Цитиколин уменьшает микро- - Замедляет падение ферментативной активности проницаемости митохондрий во время экспериментального эндоскопирования -

хондриальная АТФаза.
- восстановленного Na^+/K^+ Активность АТФазы.
- Восстановлена активность чувствительной к олигомицину АТФазы.
реабсорбции печеночного эн- отека головного мозга при цефалопатии, известной причине отека головного мозга. нормальные значения, достигнутые на четвертый день, в то время как они обнаружили, что добавление цитиколина ep - такие уровни не достигались до десятого дня, усиливали двигательную активность животного и способствовали спонтанному рассасыванию

Эти авторы заявили, что благоприятная активность цитиколина при отеке мозга проявляется за счет двух механизмов: за счет восстановления проникновения мембранных энзимов и усиления их активности, а также за счет воздействия на отек за счет уменьшения впитывания воды в паренхиму головного мозга.....

Лафуэнте и Червос-Наварро [129,130] кон- канальные а $microgravimetric$ исследования в экспериментальной отек мозга, индуцированного ультрафиолетовым излучением в кошек, чтобы оценить влияние цитиколина в этой ситуации. Полученные результаты свидетельствуют о действии цитиколина, уменьшающем количество отеков, усиливающим реабсорбцию жидкости и ускоряющим отток жидкости из желудка, т.е. повышающим податливость мозга. Ас-ТОРов к выводу, что CDPamines полезны для контроля ткани новообразований, связанных с повышением свободных жирных кислот и восстановления клеточного энергетического метаболизма путем повторного запуска Na^+/K^+ насос.

Маджем и соавт. [131] оценили изменения электроэнцефалограммы, происходящие у крыс при криогенном воздействии.

отек проявляется, и как такие electroencephalogramme изменений были изменены цитиколина админис- трации. Эти авторы отметили значительное увеличение диапазона тета-частот во время состояния пробуждения с уменьшением дельта- и медленных альфа-диапазонов и меньшим межиндивидуальным разбросом общего диапазона частот, что привело к большей электрогенной стабильности мозга. Они пришли к выводу, что цитиколин защищает от воздействия криогенного отека головного мозга.

Рода [132] в экспериментальной модели криогенного отека головного мозга измерил экстравазацию Evans blue через гематоэнцефалический барьер и поглощение флуоресцеина астроцитами и нейронами, и обнаружили, что введение цитиколина значительно снижало оба процесса по сравнению с контрольными животными, что позволяет утверждать, что цитиколин оказывает прямое влияние на трансмембранный транспорт натрия, калия, воды и белков как на уровне эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, так и на уровне троцитов и нейронов. Хотя точный механизм -

токсемия [133] и ранний ожоговый отек у крыс [134].
Фаршад и др. [135] предлагают цитиколин в качестве потенциальный защитный агент в модели ускоренной

доказано, что цитиколин снижает маркеры окислительного стресса в ткани мозга, сделав вывод, что влияние цитиколина на маркеры окислительного стресса может играть фундаментальную роль в его нейропротекторных свойствах.

Диксон и соавторы [136] проанализировали влияние экзогенного введения цитиколина на двигательный дефицит, объем пространственной памяти и уровни ацетилхолина в дорсальном гиппокампе и неокортексе в модели травматического поражения головного мозга у крыс, вызванного контролируемым боковым ударом. Цитиколин вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг в течение 18 дней с первого дня после индукции травматического поражения. Другую группу животных обрабатывали физиологическим раствором. Двигательная оценка проводилась с использованием теста на равновесие, для которого животные были ранее обучены, а когнитивная оценка проводилась с помощью варианта лабиринтного теста Морриса, который чувствителен к холинергической функции. Методы микродиализа также использовались для анализа влияния на высвобождение ацетилхолина. В исследовании двигательной функции у животных, получавших цитиколин, на 1-й день после поражения наблюдался значительно более длительный бал-

период наблюдения по сравнению с животными, получавшими сак- колин в дозе 200-400 мг/кг после индукции линии (39,66 ± 3,2 секунды по сравнению с 30,26 ± 2,9 секунды - черепно-мозговая травма предотвращает повреждение нейронов $p < 0.01$). Кроме того, животные, получавшие в гиппокампе, связанном с травматическим поражением, цитиколин, имели значительно меньший когнитивный дефицит. уменьшает объем ушиба коры головного мозга и улучшает результаты В исследованиях на микродиализе после однократного введения - неврологическое восстановление. введение цитиколина внутривентрикулярным путем продемонстрировано синергетический эффект при быстром увеличении выработки ацетилхолина, заключающийся в ассоциации пропофола с цитиколином в примере, наблюдаемом по сравнению с исходным уровнем, который поддерживался на периферической модели черепно-мозгового повреждения у крыс в течение трех часов в обоих дорсальных отделах гиппокампа [140], что приводило к более высокому снижению липидного ($p < 0.014$) и неокортекса ($p < 0.036$), в то время как при введении препаратов перекисного окисления не наблюдалось изменений у животных, получавших физиологический раствор. вместе.

Авторы пришли к выводу, что посттравматический дефицит в Jacotte-Simancas и соавт. [141] исследовали эффективность- функция пространственной памяти обусловлена, по крайней мере частично, действием цитиколина и произвольными физическими нагрузками- недостаточные изменения в холинергической передаче, которые возникают при беге на колесах (три недели), самостоятельно или в случае ослабления при введении цитиколина. от черепно-мозговой травмы, связанной Платарас и соавт. [137] проанализировали влияние различных краткосрочных (три часа) и долгосрочных (24 часа) концентраций цитиколина (0,1-1 мМ) на дефицит памяти при распознавании объектов и на нейро-

активность ацетилхолинэстеразы, Na⁺/K⁺-АТФазу, генез и нейропротекцию с использованием модели грызунов и Mg²⁺-АТФазу в общих гомогенатах головного мозга, полученных при черепно-мозговой травме (контролируемый кортикальный ип- крыс и экстракты немембранносвязанного чистого раст-повреждения). Цитиколин улучшает память при дефиците ферментов.

После 1-3 часов предварительной инкубации по крайней мере в два тестируемых раза во время физических упражнений цитиколин достиг максимальной стимуляции на 20-25% ($p < 0.001$) только в долгосрочном тестировании. Некоторая степень нейро- и 50-55% ($p < 0.001$) наблюдаются для ацетилхолинов - защита цитиколина предполагалась снижением таразы и Na⁺/K⁺-АТФазы соответственно, несмотря на отсутствие межполушарных различий в объеме значительных эффектов на Mg не наблюдается---АТФазу. Au- образование в гиппокампе. Но, вопреки тому, что было, авторы пришли к выводу, что цитиколин может стимулировать ожидаемые эффекты цитиколина и физического воздействия - брал ацетилхолинэстеразу и Na⁺/K⁺-Уровень АТФазы не суммировался.

зависит от комбинации ацетилхолина и норэпинефрина- Цянь и соавт. [142]

демонстрируют защиту кожи, что может частично объяснить клиническое действие цитиколина на белое вещество и серое вещество, вызванное действием препарата. повреждение вследствие закрытой черепно-мозговой травмы в результате sup-

Baskaya и соавт. [138] исследовали влияние цитиколинового окислительного стресса и сверхактивации колина кальпаина на отек мозга и разрыв мозга, обеспечивая дополнительную поддержку применению гематоэнцефалического барьера на модели травматического воздействия цитиколина на крысах для лечения травматического повреждения головного мозга. Животные получали цитиколин (50, 100, черепно-мозговая травма. Ган и соавторы [143] на рыбах данию травмат (400 мг/кг) или физиологическом растворе на модели повреждения головного мозга внутривентрикулярным путем дважды оценивали противовоспалительное действие цитиколина после индукции травматического действия цитиколина на мозг. В этой модели авторы обнаружили поражение. Индукция травматического поражения продемонстрировала, что цитиколин может активировать microg- увеличение процентного содержания воды и Evans lla, уменьшает апоптоз нейронов и способствует экстравазации neu- blue (маркер пролиферации клеток гематоэнцефалического барьера вокруг места повреждения. разрыв) в поврежденной коре головного мозга и ипсилатеральной области. соавт. [144] оценили противосудорожный эффект показпуса. Доза цитиколина в дозе 50 мг/ кг не оказывала разрушающего действия цитиколина на пентилентетра- эффективного, в то время как при дозе 100 мг/ кг наблюдалось уменьшение припадков на модели золя. В этом исследовании было показано, что при экстравазации Evans blue в обеих областях даже острое введение цитиколина оказывает противосудорожное действие- хотя эта доза уменьшала отек мозга только при вальсантажной активности и седативном эффекте, что свидетельствует о повреждении коры головного мозга. Доза цитико-положительного действия цитиколина в дозе 400 мг/ кг на посттравматическую эпителиальную линию значительно уменьшала отек головного мозга и лептогенез. Расули и соавт. [145] указали, что citi- разрыв гематоэнцефалического барьера в обеих областях. Аутолин оказывает противосудорожное действие, вероятно, благодаря торам пришел к выводу, что эти результаты предполагают цитико- ингибирование оксида азота. линия, которая будет эффективным нейропротекторным средством при также изучалось влияние цитиколина на

травматические повреждения спинного мозга, вторичные поражения, возникающие в связи с траперитонеальное введение цитиколина в дозе 300 мг/ травматическим поражением, и было показано, что при матическом повреждении головного мозга.

Демпси и Рао [139], используя экспериментальную кг через пять минут после индукции поражения, значительно модель контролируемого бокового удара у крыс, снизили перекисное окисление липидов и улучшили двигательную активность, показали, что внутривентрикулярное введение citi- действует у обработанных животных [146], обладая тем же эффектом. www.neurologia.com

эффективнее метилпреднизолона в поведенческом и нейроанатомическом восстановлении [147]. Было продемонстрировано, что введение повторных доз цитиколина предотвращает повреждение тканей, связанное с шоком спинного мозга в острой фазе [148], и что комбинация пост- кондиционирования после ишемии с цитиколином обеспечивает защиту в модели ишемического поражения спинного мозга [149] посредством ингибирования каспазного пути и увеличения количества антиапоптотических белков. В модели *sci*- конечного повреждения спинного мозга Паулос и соавт. [150] предполагают, что нейромедиаторы сочетаются с костной костный мозг или цитиколин с костным мозгом могут наоборот считать, что CDP-холин является одним из наиболее эффективных- изменения мускариновых рецепторов в спинном мозге крыс с повреждением спинного мозга, что является перспективным повреждением периферического нерва. важный шаг к лучшему терапевтическому вмешательству Из-за его биохимических, фармакологических свойств, при повреждении спинного мозга из-за положительной роли и фармакокинетических характеристик, цитиколин является частью холинергической системы в регуляции обоих локо- потенциально полезный препарат для лечения травматической двигательной активности и синаптической пластичности. матические повреждения головного мозга [163].

Кроме того, наблюдались некоторые благоприятные эффекты цитиколина в экспериментальных моделях частичного повреждения головного мозга. **Церебральная гипоксия и ишемия** сдавливание зрительного нерва у крысы [151]. Китамура и соавт.

[152] исследовали эффективность одного или комбинации местных нейротрофических факторов, включая цитиколин, в защите ганглиозных клеток сетчатки в модели разрушения зрительного нерва крысы и заключают, что комбинация трех нейро-зависимых от метаболизма нейрональных фосфолипидов [164]. трофические факторы, включая цитиколин, были наиболее, более того, сниженным включением отмеченного эффективного способа защиты ганглиозных клеток сетчатки после предшественников в фосфолипиды нейрональных субклеток. повреждение зрительного нерва. Кроме того, имеются некоторые данные о фракциях глюкозы, полученных от животных, подвергнутых , свидетельствующие о том, что цитиколин способствует регенерации нервов - также была показана экспериментальная гипоксия [26]. Это уменьшает образование послеоперационных рубцов после ПЭ - также известно, что при церебральной ишемии проводится операция вне периферического нерва [153]. Аслан и соавт. [154] экспериментально индуцировали глицерофосфолипиды в клетке, продемонстрировав, что CDP-холин улучшает разрушение мембран под действием различных функциональных восстановлений и способствует регенерации фосфолипаз, производство свободных жирных кислот поврежденных седалищных нервов, обработанных немедленным ор и производными арахидоновой кислоты. При длительном отсроченном хирургическом лечении у крыс. Та же команда исследователей, индуцированная ишемией, воздействует на мембраны [155], продемонстрировав, что внутрибрюшинное введение становится более интенсивным и мембраны теряют свою способность к CDP-холину улучшать регенеративные функции нервов. Na^+ и Ca^{2+} накапливается внутри клетки, разрушение и функциональное восстановление на крысиной модели *sci* - запускают ишемический каскад и неизменно повреждают нерв, также улучшая адгезию нерва, что приводит к гибели клеток [7,33,37,41,121,165]. и отделяемость. Kaplan и соавт. [156] пришли к выводу, что в условиях ишемии, при сопутствующем цитиколине, проявляющем дозозависимые эффекты на аксонейронный дистресс, эндогенный синтез CDP-холина, конечная регенерация и восстановление без образования рубца ставятся под угрозу, потому что клетка, при таком содержании в модели разреза периферических нервов на крысах, лишена высокоэнергетических фосфатных соединений первичного анастомоза. В этом контексте CDP-холин необходим для этого пути биосинтеза [37,166]. модулирует активность матричных металлопротеиназ и Из-за важности восстановления нейронов- способствует экспрессии тканевых ингибиторов клеточной активности после ишемии головного мозга [4] и таллопротеиназ для стимуляции регенерации аксонов на основе обсуждаемых экспериментальных данных, различных [157]. Эти данные помогают объяснить один из механизмов, который авторы исследовали при действии цитиколина, посредством которого CDP-холин обеспечивает нейропротекторное введение в различных экспериментальных моделях повреждения периферических нервов. Samadian и соавт. [158] против церебральной ишемии и / или гипоксии. описали роль цитиколина при восстановлении периферических нервов- Boismare и соавт. [167] сообщили о том, что лечение генерирует. Эмрил и соавт. [159] продемонстрировали, что при введении цитиколина в дозе 20 мг / кг внутрибрюшинно

локальное введение 0,4 мл 100 мкмоль / л CDP- холина предотвращает возникновение невропатической боли и способствует восстановлению двигательной активности через четыре недели после повреждения седалищного нерва. Ахлават и Шарма [160] пришли к выводу, что одновременное применение S- метилизотиомочевин сульфата (селективного ингибитора iNOS) и цитиколина может обеспечить потенциальную терапию невропатической боли при диабете. Савран и соавторы [161] продемонстрировали, что CDP-холин может быть эффективным для предотвращения послеоперационного эпидурального фиброза в экспериментальной модели. После систематического обзора в литературе о моделях на грызунах Ван и др. [162]

эффективное адьювантное лечение после операции при ТЭЛА-

Исследования *In vitro* с использованием нервных тканей показали, что оксигенация вызывает снижение синтеза структурных фосфолипидов, которое зависит от времени, а также от дозы гипоксии, тем сильнее воздействие

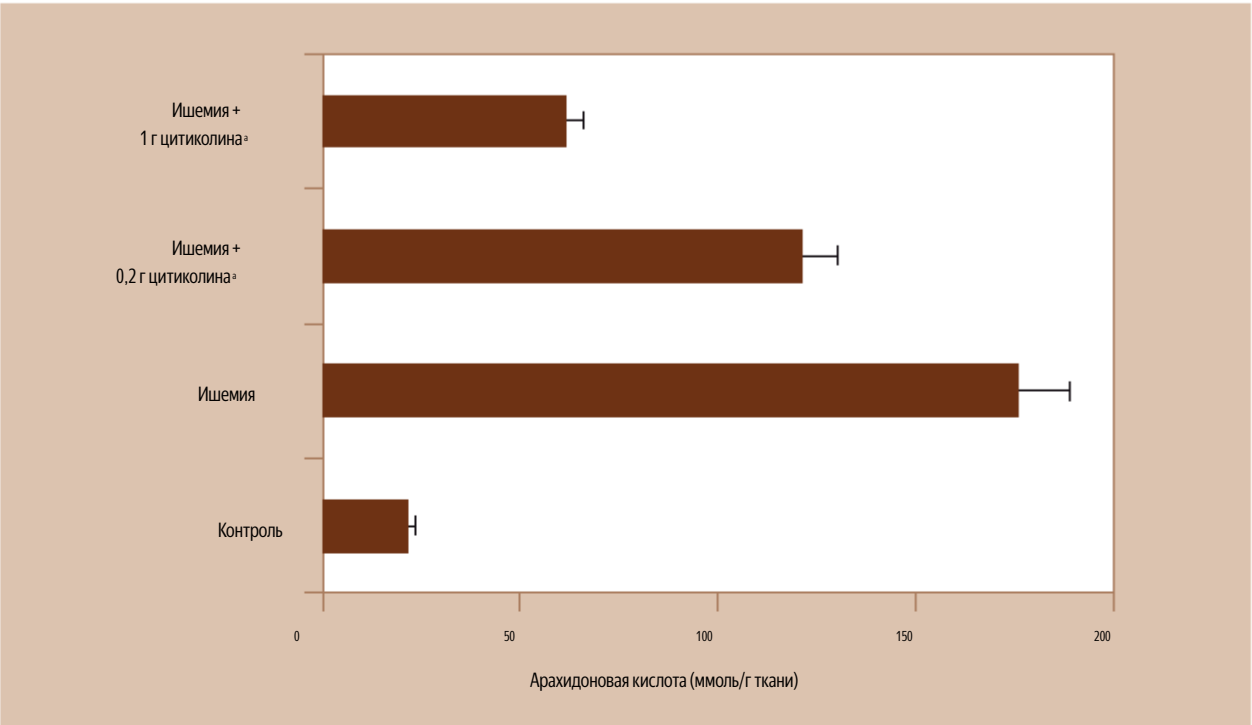
на крысах, индуцированных во время острой гипоксии перевязкой ротид у песчанок, было обнаружено, что внутрибрюшинное усиление вегетативных реакций, защита от введения цитиколина частично предотвращает изменение обусловленных реакций избегания и стабилизация липидного обмена, вызванная ишемией головного мозга-уровней дофамина и норадреналина в мозге. Эта етіа, корректирующая увеличение количества свободных жирных кислот, той же группы [168] обнаружена у собак, подвергшихся воздействию нор-изменений в нейтральных липидах, таких как диацилглицерин, при гипоксической гипоксии повышается кровяное давление, сердцебиение и снижается уровень фосфатидилхолина. Sipo и частота сердечных сокращений и региональные кровотоки, в то время как Нагаока [176] экспериментально изучал на крысах никаких изменений в общем периферическом сопротивлении не произошло. влияние введения цитиколина на свободные жиры Введение цитиколина устраняло высвобождение гемокислоты, вызванное тотальной ишемией головного мозга, в течение последних динамических эффектов, вызванных острой гипоксией, продолжительностью в пять минут. Было показано, что тестируемый препарат, свидетельствующий о том, что это действие коррелировало с дофа- снижением увеличения свободных жирных кислот, и что минергический агонистический эффект препарата. У кошек субинтенсивность этого эффекта зависела от дозы, введенной в течение коротких периодов ишемии головного мозга, которую они использовали. Содержание арахидоновой кислоты в мозге от авторов [169] отметило, что депрессия, возникающая у животных контрольной группы, подвергшихся ишемии, была вызвана кортикальными вызванными потенциалами. Такое снижение составило 174 ± 22 ммоль/г, по сравнению с 119 ± 8 ммоль/г, сниженными при предварительном введении цитиколина, и 61 ± 8 ммоль/г у животных, получавших 200 и интракаротидным путем. Эти авторы считают, что 1000 мг / кг цитиколина внутрибрюшинно, соответственно, защитные эффекты цитиколина являются метаболическими / биологическими (рис. 3). Авторы пришли к выводу, что эти результаты химического, а не гемодинамического происхождения, и предполагают, что введение цитиколина может предшествовать не исключают прямого действия препарата на вентральное ишемическое повреждение головного мозга [179-181]. Агут центральные дофаминергические структуры.

и Ортиз [178] лечили крыс-самцов весом 190 г.- Альбергина и др. [170] исследовали эффект 200 г с 4 мг / кг 14 С-метилцитиколин (50 цитиколина после введения меченого прекурсора- мкмки) пероральным путем. Через 24 часа радиоактивное излучение мозга определяет уровни субактивности церебральных фосфолипидов морских свинок и наличие меченого фосфола, вызванного гипоксией. Группе животных, которым давали фолипиды, оценивали уровень нор-цитиколина в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинным путем. моксия, гипоксия и гипоксия, следующие еще через десять минут, меченые предшественники $[2-^{14}C]$ введение 100 мг/кг немеченого цитико-глицерина и $[1-^{14}C]$ пальмитат вводили линейно. Исследователи обнаружили заметное включение внутрижелудочкового пути. Другая группа животных, получавших анирадиоактивность в мозг нормоксичных и гипо-животных, получала только предшественники и действовала как больные оспой животные, в основном связанные с контрольной группой, получавшей фосфатидил. Следователи отметили это, как следствие. Кроме того, введение немеченого, по сравнению с контрольной группой, аницитиколина, обработанного цитиколином, снижало уровень церебрального лизиса-показатели показали увеличение удельной радиоактивности фосфатидилхолина, вызванное гипоксией. Рао и соавт. общее количество липидов и фосфолипидов в очищенном mito- [182] показали, что цитиколин значительно снижает количество хондрией, полученных из полушарий головного мозга, дисфункцию гематозенцефалического барьера после ишемии беллума и ствола головного мозга. В последующем исследовании, проведенном с шестичасовой реперфузией у песчанок, и в той же исследовательской группе [171] было показано, что цитиколин на той же модели транзиторной ишемии головного мозга, как полагают, способен противодействовать эффектам гипоксии, значительно снижая увеличение арахидоновой кислоты, включение меченых предшественников в РНК и синтез лейкотриена С через 24 часа после ишемии белков, особенно при ядерной и митохондриальной индукции эмиа. Они также показали, что на церебральном

уровне. Различные экспериментальные исследования показали продолжительность жизни у животных, получавших цитиколин. После объем отека был значительно ниже в три раза. введения колина для предотвращения высвобождения жирных кислот в течение шести дней реперфузии головного мозга было обнаружено, что ишемия вызывает ишемию и гипоксию и увеличивает синтез $80 \pm 8\%$ структурных фосфолипидов СА гиппокампа, приводящих к гибели нейронов [172-191]. Хоррокс и др. на уровне слоя, а цитиколин обеспечивал нейропротектор- [172,175,177], используя экспериментальную модель увеличения на $65 \pm 6\%$. В последующем исследовании эти авторы [183] показали, что цитиколин способен свидетельствовать о том, что введение смеси цитиколина и этаноламина может значительно восстанавливать фосфатидилхолин, сфингомиелин, CDP-этаноламин снижает уровни свободных жирных кислот ге- и кардиолипина после индукции транзиторной ишемии головного мозга и увеличивает синтез соответствующей ишемии головного мозга у песчанок. У песчанок [183] цитиколин способен указывать на то, что введение смеси цитиколина и может незначительно восстанавливать фосфатидилхолин, сфингомиелин, CDP-этаноламин снижает уровни свободных жирных кислот ге- и кардиолипина после индукции транзиторной ишемии и увеличивает синтез соответствующей церебральной ишемии. По мнению этих авторов, глицерофосфолипиды, предполагающие участие основного механизма действия цитиколина, могут быть связаны с холино- и этаноламинфосфотрансферазами. подавление стимуляции активности фосфолипазы А-

Trovarelli и соавт. [173,174], используя экспериментальный ту в условиях ишемии, хотя они также подчеркивают глобальную модель ишемии, состоящую из двусторонних эффектов са- its на синтез глутатиона и глутатионинемии

Рисунок 3. Влияние цитиколина на высвобождение арахидоновой кислоты в ишемизированном мозге крыс. Цитиколин (200 и 1000 мг внутривенно) вводили за 10 минут до декапитации. Через пять минут выделяли свободные жирные кислоты. Уровни арахидоновой кислоты определяли методом газовой хроматографии. * $p < 0,05$; $p < 0,001$ по сравнению с нелеченной ишемией.



активность одной редуктазы. Таким образом, препарат будет предотвращать разрушение мембраны, уменьшать образование свободных радикалов и сохранять естественную защиту нервной системы от окислительного повреждения [184- 188]. Совсем недавно эта исследовательская группа также показала, что цитиколин усиливает синтез фосфатидилхолина, который нарушается в условиях ишемии-етия, уменьшая потерю активности СТР-фосфо- фохолин цитидилтрансферазы [189,190]. Таким образом, препарат оказывает действие, предотвращающее деградацию фосфолипидов и ее последствия, а также способствующее регенерации церебрального фосфатидилхолина, эффекты, которые, как видно, приводят к уменьшению объема ишемического поражения головного мозга [191].

Торнос и соавторы [192] провели фармакологическое исследование защитного действия цитиколина против токсичности в экспериментальной модели гипоксии, вызванной цианистым калием. Они обнаружили, что лечение цитиколином перорально в течение четырех дней до индукции гипоксии оказывало защитный эффект, демонстрируемый более длительным временем выживания у пролеченных животных . Эти преимущества цитиколина также могут быть приписаны активации церебрального энергетического метаболизма [193] и повышенной активности mito-

хондриальная цитохромоксидаза [194] индуцируется этим препаратом.

Наруми и Нагаока [195] исследовали влияние введения цитиколина на метаболизм церебральных моноаминов на двух моделях глобальной ишемии головного мозга у крыс. В первой модели они рег- сформировали ишемию головного мозга, используя двустороннюю окклюзию сонной артерии, в течение 30 минут у спонтанно гипертензивных крыс и отметили, что произошло значительное снижение уровня норэпинефрина в коре головного мозга. В этой модели введение 1000 мг/кг цитиколина снижало содержание дофамина в полосатой ткани и промежуточном мозге, нормализуя снижение соотношения метаболитов дофамина к дофамину, вызванное ишемией. Во второй модели двустороннюю каротидную окклюзию также выполняли через 24 часа после электрокаутеризации обеих позвоночных артерий у крыс линии Вистар. В этой модели уровни норэпинефрина, до- памина и серотонина снизились на 70-80% в коре головного мозга. Аналогичное снижение также наблюдалось в уровнях норэпинефрина и серотонина в тазобедренном покампе, в уровнях дофамина в ядрах головного мозга, в уровнях дофамина и серотонина в полосатом теле и в уровнях норэпинефрина в диэнцефалии. -

лон и ствол мозга. Введение цитиколина транспортерам *mate*, восстанавливающим их нормальную активность, в дозе 500 мг / кг значительно усиливало и, следовательно, уменьшало как в паренхиме головного мозга, так и в вызванном ишемией снижении уровней полосатого дофамина и циркулирующего глутамата. Это было связано с уровнями. Следовательно, эти авторы предполагают, что это связано с уменьшением объема инфаркта головного мозга. Линия, по-видимому, восстанавливает обмен дофамина. Те же авторы продемонстрировали, что цитиколин восстанавливает полосатое тело крыс, подвергнутых экспериментальной церебральной стимуляции, переносчика глутамата EAAT2 при липидной ишемии. восстанавливает микродомены и повышает уровень глутамата. -

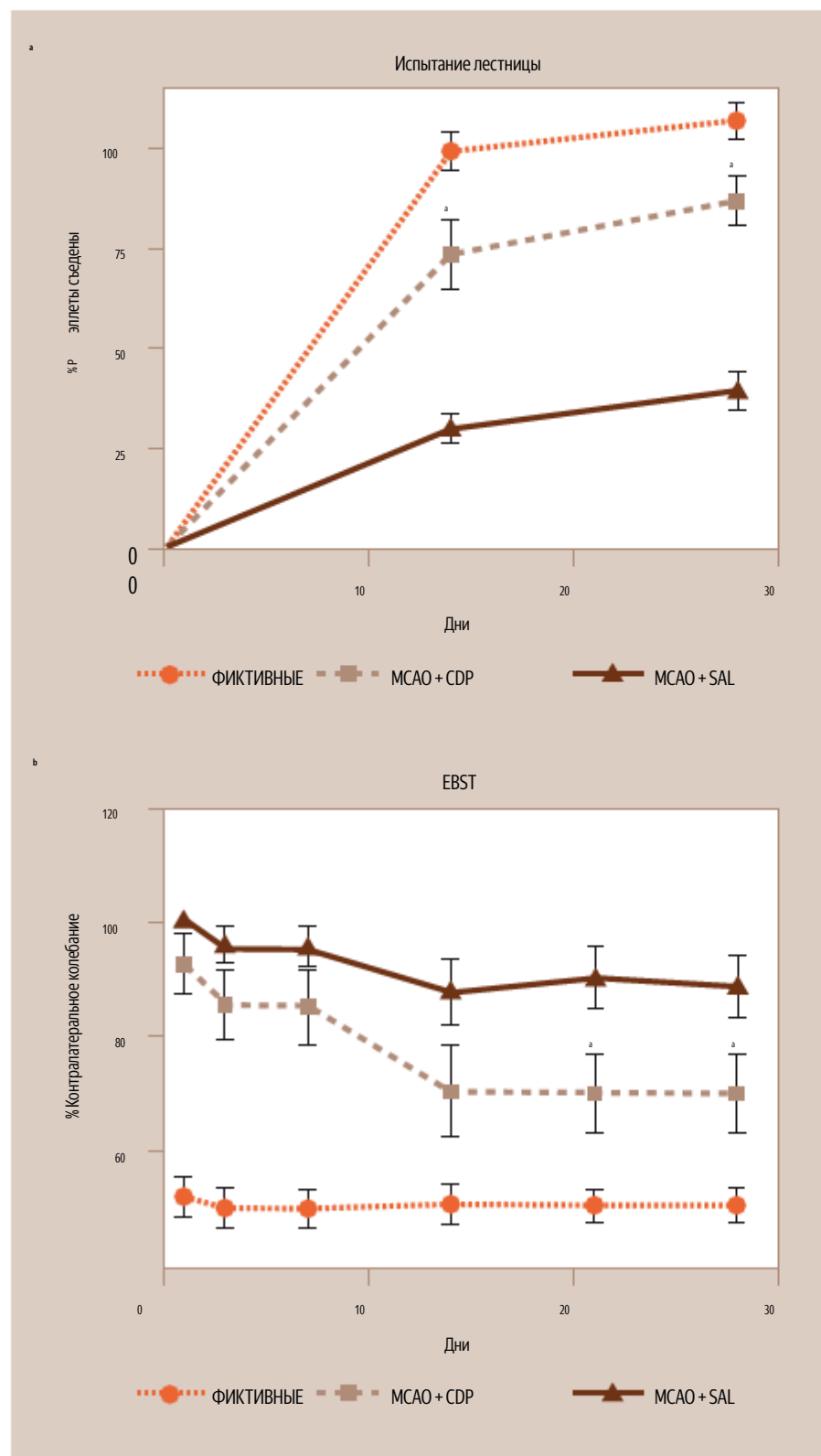
Нагаи и Нагаока [196] сообщили о результатах *take*, и этот эффект также был обнаружен после экспериментального исследования влияния цитиколина на инсульт, когда цитиколин вводили через четыре часа после поглощения глюкозы в различных областях мозга крыс после ишемической окклюзии [199]. В другом случае глобальной ишемии головного мозга, вызванной ос- исследованием [200], они обнаружили, что хроническое лечение закупоркой обеих сонных артерий в течение 30 минут цитиколином, начатое через 24 часа после инсульта, представляет собой электрокаутеризацию обеих позвоночных артерий. способность повышать пластичность нейронов, а также поглощение глюкозы мозгом, как было измерено, способствует функциональному восстановлению (рис. 4). Чжао и соавт. Через дней после рециркуляции. Без введения цитиколина - [201] также показали положительное влияние цитиколина на истрацию, было обнаружено, что глобальное церебральное поглощение пространственного обучения и памяти крыс после фокального кз- снизилось до 81% от нормального значения. С административной ишемией. внутривенное введение цитиколина в дозе 250 мг/кг. Какхана и соавт. [202] исследовали распределение меченого цитиколина по брюшине два раза в день в течение трех дней после начала рециркуляции ацетилхолина и его влияние на рециркуляцию ацетилхолина, постишемическое снижение синтеза глюкозы из глюкозы в коре головного мозга крыс поглощение было значительно ниже в коре головного мозга. подвергнутый 30-минутной ишемией с последующей Это позволяет предположить, что цитиколин улучшает энергетическую реперфузию. Лечение цитиколином улучшило метаболизм в головном мозге в условиях ишемии глюкозы и значительное восстановление АПФ.-

Ким и др. [197] исследуют влияние цитиколина на синтез тилхолина из глюкозы. Для этих *ai*- в контексте вызванных гипогликемией нейрональных нарушений полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколин гибель на модели крыс с гипогликемией, вызванной инсулином, улучшает энергетический метаболизм мозга при ишемии *setia*. Острая гипогликемия была вызвана внутриутробными состояниями. Эти авторы [203] впоследствии оценили, что перитонеальная инъекция обычного инсулина (10 Ед / кг) усиливала влияние цитиколина на неврологические показатели после ночного голодания, после чего изoeлектричество восстанавливалось и метаболизм глюкозы в головном мозге в течение 30 минут. Цитиколин со впрыском - экспериментальной крысиной модели транзитной церебральной ищ- ний (500 мг/кг, внутрибрюшинно) были начаты им - эмия, показывающие, что высокие дозы цитиколина улучшается сразу после глюкозы реперфузии. Лечение неврологическое состояние животных, подвергнутых ишемической болезни сердца- цитиколином, приводило к значительному снижению эмия, что коррелировало с улучшением гибели нейронов головного мозга, окислительного повреждения и микроглиального метаболизма *ас*- энергии, а также с включением лекарственного средства в активацию гиппокампа по сравнению с фракцией мембранных фосфолипидов. Эти контрольные группы, повторно получавшие носитель через семь дней после получения результатов, согласуются с результатами, полученными Fukuda et al. индуцированная гипогликемия. Введение цитиколина [204] в предварительном исследовании. после гипогликемии снижался уровень иммуноглобулина Нагаока [205] изучали влияние утечки цитиколина через нарушение гематоэнцефалического барьера на возникновение инсульта и смертность в спонтанно возникшем гиппокампе по сравнению с крысами-носителями с гипертензией, подвергнутыми ишемией головного мозга. группа. Цитиколин усиливал ацетилтрансферацию холина- Ишемия была вызвана закупоркой обеих общих сонных артерий, отвечающих за экспрессию *ase* для синтеза фосфатидилхолина. Цитиколин (200-1000 мг / кг внутривенно) после гипогликемии. Эти данные свидетельствуют о том, что перитонеальное введение до индукции ишемии стабилизация мембран нейронов путем добавления цитиколина вызывала дозозависимую задержку начала оказания помощи, что может спасти нейроны от дегенеративного инсульта и остановки дыхания. Эти эффекты были процессом после гипогликемии, что наблюдалось в нескольких исследованиях, также наблюдавшихся у животных, получавших лечение после индуцирования ишемии ишемией. Следовательно, эти результаты предполагают. Кроме того, цитиколин в дозе 500 мг / кг внутрибрюшинно- этот цитиколин может обладать терапевтическим потенциалом для улучшения неврологического статуса у крыс и уменьшения вызванной гипогликемией гибели нейронов, устранение ишемии головного мозга в течение 40 минут и репер-

Уртадо и соавт. [198] показали, что введение Эти результаты свидетельствуют о том, что цитиколин обладает способностью цитиколина значительно повышать нейропротекторную роль аденозина в отношении ишемии головного мозга и уровней трифосфата (АТФ) в головном мозге как у здоровых реперфузионных. и ишемизированных животных, и что это увеличение Saligaut и Boismare [206] изучали эффекты

Было установлено, что АТФ коррелирует с положительным влиянием на глутамат цитиколина,

Рисунок 4. Влияние длительного лечения CDP-холином на функциональное восстановление, определяемое как сенсомоторная интеграция (а) и асимметричное моторное поведение (б). CDP-холин (MCAO+CDP) или физиологический раствор (MCAO+SAL) вводили через 24 ч после рМКАО и в течение 28 дней после рМКАО. Сенсомоторная интеграция и асимметричное двигательное поведение изучались с помощью теста на умение подниматься по лестнице и теста на раскачивание тела на возвышении (EBST) соответственно. Данные представляют собой средние значения $\pm$ SEM, $p < 0,05$ по сравнению с MCAO+SAL.



п.о., у крыс линии Вистар, перенесших острую гипобарическую гипоксию (15 минут на моделируемой высоте 7,180 метров), оценивали тест на формирование поведения, поглощение дофамина в полосатом теле и уровни этого нейромедиатора и его метаболитов в полосатом теле.

.....В тесте на формирование поведения было замечено, что цитиколин защищает от гипобарической гипоксии иным образом и в большей степени, чем апоморфин

. Биохимические исследования показали пресинаптический эффект, вероятно, из-за активации тирозингидроксилазы, вызывающий изменения в поступлении дофамина, а также улучшенное высвобождение дофамина. Аналогичные результаты о влиянии цитиколина на активность тирозин-синг-гидроксилазы были получены другими группами [207].

ЛеПонсин-Лафитт и соавторы [110] изучали эффекты цитиколина на различные гистологические изменения мозга на экспериментальной модели мультифокальной церебральной ишемии у кошек, при которой ишемическое поражение было вызвано введением во внутреннюю сонную артерию калиброванных микросфер, которые будут вызывать ребральные микроинфаркты, характеризующиеся наличием центральной области некроза, окруженной полутенью, вместе с отеком из-за разрыва гематоэнцефалического барьера. Введение цитиколина значительно уменьшало количество поражений, а также количество экстравазированного альбумина, что подтверждает, по мнению этих авторов, что цитиколин проявляет свою нейропротекторную роль в борьбе с ишемией, воздействуя на клеточные мембраны. Араки и соавторы [208] также обнаружили некоторый нейропротекторный эффект цитиколина при полной ишемии головного мозга, вызванной декапитацией и отравлением цианистым калием у мышей.

Ароновски и соавт. [209] оценивали эффекты хронического введения цитиколина (500 мг/кг) на выздоровление у крыс со спонтанной гипертензией, не устраняющих окклюзию средней мозговой артерии в течение от 30 до 120 минут. Лекарственный препарат или физиологический раствор вводили внутривенно через 15 мин после индукции ишемии и продолжали в течение 14 дней. Морфологическое поражение и неврологические нарушения (двигательные и сенсомоторные возможности) анализировали путем измерения максимального морфологического объема поражения, максимальных неврологических изменений и продолжительности ишемии, вызывающей половину максимального морфологического поражения или максимальных неврологических изменений. Максимальный морфологический объем поражения не был изменен цитиколином ($101,6 \pm 11,4 \text{ мм}^3$ для цитиколина - $103,3 \pm 13,6 \text{ мм}^3$ для физиологического раствора); однако цитиколин значительно увеличивал продолжительность ишемии, необходимую для того, чтобы вызвать половину морфологического изменения, которое изменилось с $38,3 \pm 5,9$ до $60,5 \pm 4,3$ минут ($p < 0,05$). Аналогично, цитиколин не изменял величину максимальных неврологических изменений

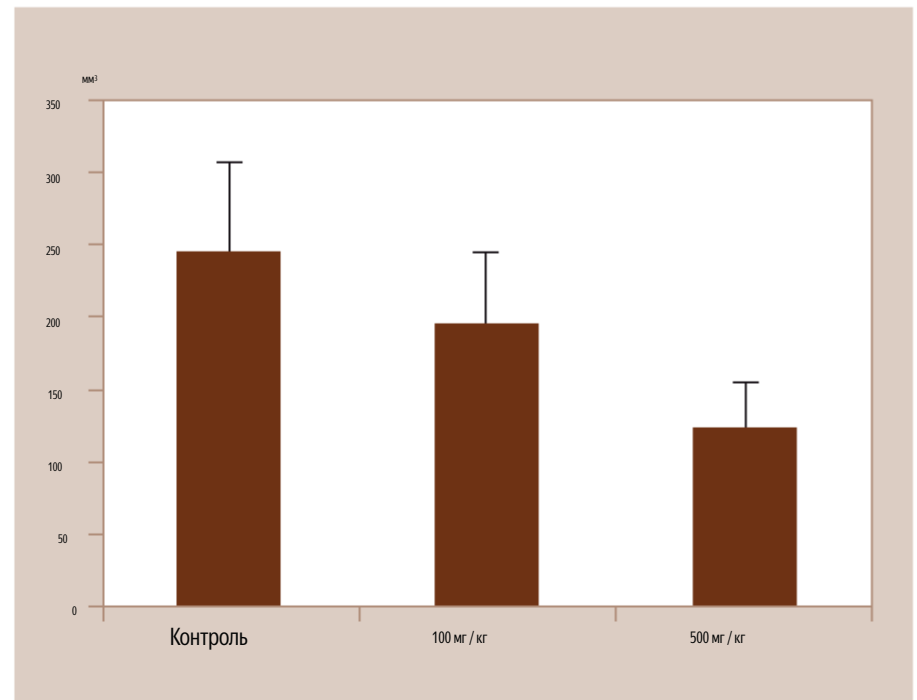
($8,5 \pm 0,7$ для цитиколина, $10,1 \pm 4,0$ для контроля), но потребовалось значительное увеличение продолжительности ишемии, чтобы вызвать половину максимального неврологического изменения с $41,9 \pm 4,6$ до $72,9 \pm 24,5$ минут ($p < 0.05$). Согласно этим авторам, цитиколин демонстрирует большую эффективность у животных, у которых наблюдается суб-максимальное поражение, возникающее в этой модели при ишемии через 30-75 минут.

Шабиц и соавторы [210] оценивали эффекты длительного лечения цитиколином на модели транзиторной фокальной ишемии (два часа) у крыс. Десять Ани-МАЛС были рандомизированы в каждой из групп: плацебо (физиологический раствор 0,3 мл/день/7 дней), низкая доза (Сити-Колин 100 мг/кг/сутки/7 дней внутривенно) и высоких доз (500 мг/кг/сутки/7 дней внутривенно). Лечение начинали во время реперфузии, как только заканчивался двухчасовой период ишемии. Проводились ежедневные неврологические оценки (модифицированная шкала Зеа Лонга), и выживших животных умерщвляли на 7-й день, после чего рассчитывали отек мозга и объем кровоизлияния. Не было замечено никаких различий в неврологической оценке животных в конце исследования, но более благоприятная тенденция была отмечена в группе, получавшей высокие дозы цитиколина. Средний объем инфаркта (рис. 5) составил $243,5 \pm 88,6$ мм³ на месте-группа бо, $200,2 \pm 19,9$ мм³ в группе, получавшей низкие дозы, и $125,5 \pm 45,2$ мм³ в группе, получавшей высокие дозы. Эти различия были статистически значимыми ($p < 0.01$). Дозозависимое снижение мозгового Эде-Ма объем тоже был замечен, но не доходило Статистическими значение.

В серии проведенных исследований цитиколина было показано, что цитиколин в высоких дозах и его комбинация-показано, что цитиколин оказывает синергический эффект с другими препаратами. Сочетание цитиколина с rtPA уменьшало размер при лечении ишемии головного мозга, такой как ишемическое поражение (рис. 6). В контрольной группе средний объем инфаркта, вызванного тромболитическими [211-215] и нейропротекторными препаратами, составил $41,2\%$ (5,9-87%). В группах [216-224]. Андерсен и соавторы [211] провели экс-терапию только цитиколином, значения составили $30,4\%$ (1-периментальное исследование на модели каротидной эмболии у крыс - 70%, н.с.) во 2-й группе и $22,2\%$ (0,7-76,6%; $p < 0,05$) для оценки эффекта различных доз citi-0,05) в группе 3. При использовании только rtPA (группа 4) среднее значение коллина, вводимого отдельно или в сочетании с повторным объемом, составило $24,5\%$ (1,4-71,1%, н.у.е.), в то время как при использовании комбинированного тканевого активатора плазминогена (rtPA), комбинированного лечения, средние объемы составили $13,5\%$ от размера инфаркта. Девяносто крыс Спрэга-Дуоули ($0,2-47,8\%$; $p = 0,002$) в 5-й группе и $29,2\%$ (0,11-подвергшихся эмболии в области сонной артерии было $72,1\%$, н.у.е.) в 6-й группе. Это исследование показало, что были рандомизированы на шесть групп: а) получавшие физиологический раствор ани-цитиколин в высоких дозах и комбинацию цитико-мал; б) цитиколин в дозе 250 мг / кг; в) цитиколин в дозе 500 мг / линия в более низких дозах со значительно сниженным рТПА кг; г) рТПА в дозе 5 мг / кг; д) рТПА в дозе 5 мг / кг + цитиколин размером инфарктов головного мозга. Диес-Техедор и др. 250 мг / кг; и ф) rTPA 5 мг / кг + цитиколин 500 [212,213] сообщили о аналогичных результатах, заявив, что повторно-мг / кг. Лечение рТПА проводилось в подгруппе случаев, результаты этой ассоциации улучшаются при применении цитико-тимальной дозы (5 мг / кг вводится в течение 45 минут, лайн вводится сразу после введения рТПА-начало лечения через 45 минут после эмболизации). служение. Та же команда [214] сравнила, что цитиколин вводили ежедневно путем внутривенного воздействия высоких доз CDP-холина (1000 мг / кг) тонально в течение четырех дней. Мозг выжившего после rtPA (5 мг/кг) экспериментального животного животных фиксировали через четыре дня и инфаркт vol-модель эмболического инсульта. CDP-холин и rtPA ите, рассчитанные как процент от общего объема, приводили к значительному снижению повреждения головного мозга пораженного полушария, измеряли с учетом объема инфаркта, гибели клеток и воспаления.

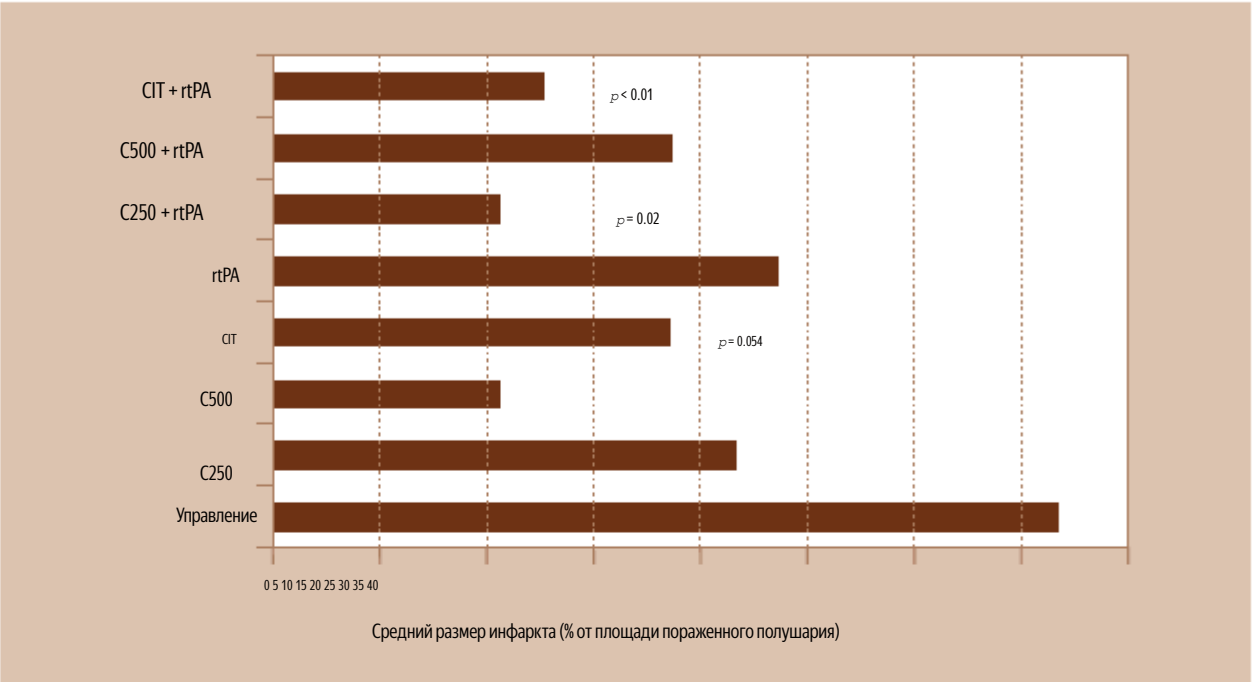
www.neurologia.com

Рис. 5. Влияние цитиколина в низкой дозе (100 мг / кг) или высокой дозе (500 мг/кг) на объем инфаркта. Значения представляют среднее значение $\pm$ SD. Объем инфаркта был значительно меньше ($p < 0,01$) в группе, получавшей высокие дозы цитиколина, чем в контрольной группе.



микроскоп. Средние значения объема инфаркта, суг-

Рисунок 6. Влияние ассоциации цитиколина (CIT) и rtPA на размер инфаркта в модели эмболического инсульта у крыс. C250: цитиколин 250 мг/ кг; C500: цитиколин 500 мг/ кг; rtPA: rtPA, 5 мг/ кг.



основные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин 6) по сравнению с группой, перенесшей инфаркт. Кроме того, CDP-холин значительно уменьшал объем инфаркта, гибель клеток и уровни интерлейкина 6 по сравнению с группой rtPA. На основании этих результатов они пришли к выводу, что высокие дозы CDP-холина могут быть эффективным средством лечения острого ишемического инсульта даже при отсутствии тромболизиса. Шуайб и соавторы [215] исследовали нейропротекторные эффекты цитиколина отдельно или в сочетании с урокининазой на крысиной модели фокальной ишемии головного мозга, вызванной эмболизацией в начале средней мозговой артерии. Оба препарата вводили через два часа после индукции ишемии. Животных умерщвляли через 72 часа. У животных, получавших физиологический раствор, объем проникновения составил $33,1 \pm 9,7\%$. Получавших цитиколин животных разделили на две группы, одной из которых давали разовую дозу цитиколина 300 мг/ кг, в то время как другая группа получала суточную дозу 300 мг/кг в течение трех дней, обе - внутривенно. Значительное уменьшение объема инфаркта было отмечено в обеих группах ($20,9 \pm 9,7\%$ при однократных дозах); $p = 0,01$; $18,9 \pm 11,4\%$ при многократных дозах; $p = 0,008$). У животных, получавших только урокиназу в дозах 5000 ед/кг, также наблюдался меньший объем введения fraction ($19,5 \pm 12,5\%$; $p = 0,01$). Однако,

наибольшее уменьшение объема было достигнуто в группе животных, получавших комбинацию цитиколина и урокиназы ($13,6 \pm 9,1\%$; $p = 0,0002$). Эти авторы пришли к выводу, что цитиколин оказывает значительный нейропротекторный эффект, который может быть усилен в сочетании с тромболитиками. Synergistic эффекты также были показаны с Ассо-разобщенность цитиколина с МК-801 или dizocilpine [216], основной фактор роста [217], Ла- motrigine [218], нимодипин [219,220], N-нитро Л- аргинин метилового эфира [221], homotaurine [222], докозагексаеновая кислота [223], и azelnidipine [224], но не с пирацетамом [225] в моделях церебральной ишемии. Было продемонстрировано, что цитиколин в сочетании с гипотермией более эффективен, чем применение в одиночку, при уменьшении мозгового повреждения после транзиторной фокальной ишемии [226]. Кроме того, было продемонстрировано, что предварительное кондиционирование CDP-холином ослабляет вызванную окислительным стрессом гибель миоцитов сердца в модели гипоксии / реперфузии [227]. Zazueta et al. [228] демонстрируют, что цитиколин защищает печень от ишемии / реперфузионного повреждения, поддерживая функцию митохондрий и снижая окислительный стресс..... [Также известно, что цитиколин и введение мезенхимальных стволовых клеток проявляют равную эффективность в неврологическом восстановлении, снижении

гибели нейронов и увеличения активности нейронов под действием каиновой кислоты в клетках сетчатки [244-247] и в паре в модели инфаркта головного мозга у крыс, но модели нейродегенерации сетчатки в пробирке [248]. комбинация не увеличивает пользу, Komnatska et al. [249] демонстрируют, что цитиколин [229], несмотря на то, что лечение цитиколином индуцирует восстановление микроциркуляции в сосудах экспрессии маркеров пластичности головного мозга в экспериментальном цилиарном теле у кроликов, измеренных с помощью лазерной доплерометрии при инсульте у животных [230]. Дидерих и др. [231] описывают расходографию. Богданов и соавторы [250] предполагают, что подписанное исследование с целью проверки того, может ли местное введение цитиколина липосомально усиливать нейрорегенерацию после экспериментального введения, может рассматриваться как новая стратегия инсульта. Животных подвергали фототромботическому воздействию - для лечения ранних стадий диабетической ретинопатии. инсульт при ИК и лечили либо ежедневно в течение 14 дней. Наварро [251] подвергали 48 CDP-холину (100 мг/кг) или носителю 10 исследуемых крыс в течение 103 дней с уменьшающимся количеством кислорода, через 24 часа после индукции ишемии, т.е. они подвергались воздействию хронической гипоксии. Городское движение. Сенсомоторные тесты проводились после того, как *ap line* продемонстрировал защитный эффект за счет увеличения продолжительности адекватного периода тренировок на 1, 10, 21 и 28-е сутки в условиях умеренной гипоксии (15% после инсульта. Затем мозг был удален и проанализирован). В последующем исследовании эти же авторы проанализировав размер инфаркта, образование глиального рубца, нейро- [252] проанализировали эффекты цитиколина в генезе Wistar и плотности связывания лигандов у возбужденных крыс, подвергнутых гипоксии в течение пяти месяцев. Поведенческие и тормозящие рецепторы нейротрансмиттеров. Изменения в организме, вызванные гипоксией, были ослаблены у животных, получавших цитиколин, у животных, получавших цитиколин, наблюдались значительные изменения. Улучшение неврологических результатов на 10, 21 и 28-й дни интересно, что терапевтическое введение цитиколина после ишемии, которое нельзя было объяснить, оказалось более эффективным, чем профилактическое введение различий в объемах инфаркта или формировании глиального рубца. Кроме того, в условиях крайней гипоксии. Однако нейрогенез в зубчатой извилине, условия *ia*, цитиколин проявлял защитный эффект в субвентрикулярной зоне, а перинфарктная зона была увеличена за счет увеличения продолжительности жизни. Ли с соавторами [253] демонстрирует существенное увеличение на CDP-холин. Кроме того, предположение о том, что цитиколин защищает от когнитивных улучшенных неврологических последствий после нарушения функции цитиколином в модели хронической церебральной гипертензии на крысах, лечение было связано со сдвигом в сторону возбуждения. активность в периферической коре. Настоящие данные, предложенные для объяснения демонстрируют, что, помимо хорошо известных нейро-нейропротекторных эффектов цитиколина, являются восстановительными ропротекторными эффектами при остром ишемическом инсульте, восстановлением барьерной функции эндотелиальных клеток холин также обладает существенным нейрорегенераторным действием - [254], ингибированием митохондриальной проницаемости, активным потенциалом. Кроме того, цитиколин усиливает ангиопереход [255,256] и обеспечивает генез нейрональной памяти [232], а также пролиферацию астроглиальных клеток и целостность бран и защиту стабильной дифференцировки мембран [233]., оба механизма вовлечены в кортикальную распространяющуюся депрессию [257]. Другой механизм исследования механизмом было участие Fresta и соавт. провели серию экспериментов по изучению нейропротекторного действия сиртуина 1 на CDP-моделях транзиторной ишемии головного мозга у крыс с использованием холина [258]. Лечение CDP-холином в липосомальном цитиколине, при котором было обнаружено значительное повышение уровня белка сиртуин 1 в головном мозге, одновременно значительно увеличивало выживаемость животных, получавших это средство в ответ на нейропротекцию. Лечение сиртинолом препаратом цитиколина [234-236], а в последнее время и более поздним, блокировало уменьшение объема инфаркта, вызванное тем, что этот же лекарственный препарат значительно снижает уровень CDP-холина, тогда как ресвератрол вызывал сильный феномен созревания, то есть замедленный *sege*- синергический нейропротекторный эффект при CDP-cho- нейродегенеративном поражении головного мозга, возникающем после операции. Эти результаты демонстрируют устойчивый эффект ишемического события, приводящего к значительному улучшению CDP-холиноподобного активатора сиртуина 1 за счет усиления регуляции функций мозга [237]. Эти результаты согласуются с его выражением. с ранее обсуждавшимися результатами [192], показывающими, что липосомального цитиколина более эффективно - цитиколин обладает определенным антитромбоцитарным агрегирующим действием по сравнению с нелипосомальным цитиколином [238- эффект, который может обеспечить дополнительное преимущество для 240]. Другие способы повышения нейропротекторной эффективности - лечение заболеваний сосудов головного мозга. Пинарди эффективность цитиколина заключается в стереотаксической доставке и соавт. [260], исследованных на крысах Спрэгга-Дуэли [241], наноносителях [242] или простых диффузионных эффектах инфузии цитиколина на релаксацию, индуцированную через интерстициальную жидкость в мозге [243].

Также было показано, что цитиколин оказывает влияние на нервно-каротидное сосудистое русло, не оказывая холинергического нервного защитного действия против нейротоксического повреждения,

кровать, которая, напротив, обладает обильным холинергическим снабжением нервов. Изменения перфузионного давления измеряли во время кривой "доза-эффект" ацетил- холина и после инфузии цитиколина в дозе 1 мг/мин/30 минут. Авторы отметили, что цитиколин вызывал расслабление в обоих сосудистых руслах, что позволяет предположить наличие мускариновых рецепторов. Во внутреннем сонном сосудистом русле при инфузии цитиколина в течение 30 минут кривая дозозависимость ацетилхолина значительно смещалась влево, усиливая расслабление. Однако этого не произошло в наружном сонном русле. Эффект цитиколина был замаскирован при его совместном введении с гемихолинем. Согласно этим авторам, результаты предполагают, что цитиколин будет действовать путем повышения уровня холина в холинергических окончаниях, увеличивая синтез и / или высвобождение ацетилхолина.

Кларк и соавторы [261] исследовали, способен ли цитиколин уменьшать ишемическое повреждение и улучшать функциональный неврологический результат на модели внутримозгового кровоизлияния в кость у мышей. Они вызвали кровоизлияние в 68 швейцарских мышей-альбиносов, введя им коллагеназу в хвостатое ядро. Животным регулярно вводили физиологический раствор или цитиколин в дозе 500 мг/кг внутри брюшины перед введением коллагеназы и через 24 и 48 часов. Мышей оценивали с использованием 28-балльной неврологической шкалы и умерщвляли через 54 недели для оценки объема гематомы, общего повреждения и окружающих ишемических повреждений. Что касается неврологического течения, у животных, получавших цитиколин, были лучшие показатели, чем у животных, получавших плацебо ($10,4 \pm 2$ против $12,1 \pm 2,4$; $p < 0.01$). Не было замечено различий в объемах гематом, но у животных, получавших цитиколин, было отмечено значительное уменьшение объема окружающих ишемических повреждений, при этом значения составили $13,8 \pm 5,8$ мм (рис. 1). При этом не было выявлено различий в размерах гематом, 3 ($10,8 \pm 4,3\%$ от площади полушария) и $17 \pm 7,1$ мм³ ($13,3 \pm 5,1\%$) для плацебо, $p < 0.05$. По мнению авторов, эти результаты подтверждают потенциальную роль цитиколина для лечения внутримозгового кровоизлияния.

Было показано, что апоптотические механизмы играют первостепенную роль в патофизиологии церебрального ишемического повреждения как на экспериментальном уровне [262- 266], так и у людей [267,268]. Поэтому мы исследовали [269], может ли цитиколин влиять на апоптотические механизмы после фокальной церебральной ишемии. Модель постоянной дистальной окклюзии средней мозговой артерии использовали на крысах Спрэг-Доули. Животных рандомизировали в четыре группы: В+А, цитиколин 500 мг/кг внутрибрюшинно за 24 часа и один час до окклюзии и 23 часа после окклюзии; А, цитиколин 500 мг/кг внутрибрюшинно в течение 30 минут и 23 часов после окклюзии; С, физиологический раствор внутрибрюшинно-

al; D, Фиктивная операция. Животных умерщвляли через 12 (семь животных на группу) и 24 часа (семь животных на группу) после окклюзии. Проводили иммуногистохимический анализ прокаспаз 1, 2, 3, 6 и 8 с использованием козьих поликлональных антител и, используя гель-электрофорез и вестерн-блоттинг, тестировали специфические субстраты для действия каспазы с использованием анти- телец поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP). Ишемия индуцировала экспрессию всех прокаспаз и PARP как в зоне инфаркта, так и в областях полутени через 12 и 24 часа после ишемии. Цитиколин снижает экспрессию всех прокаспаз на 12 и 24 часа после ишемии, кроме прокаспаз 3 по 24 часа в группа А и PARP выражения (фиг. 7), и результаты были понятнее, в группе В + В, предполагая определенную профилактическую роль цитиколина, результаты, которые были подтверждены недавно [270]. Было показано, что цитиколин способен ингибировать определенные внутриклеточные сигналы, участвующие в процессах апоптоза [271], и поддерживать эти ингибирующие эффекты в различных экспериментальных моделях для изучения механизмов апоптоза [142,226,272-276].

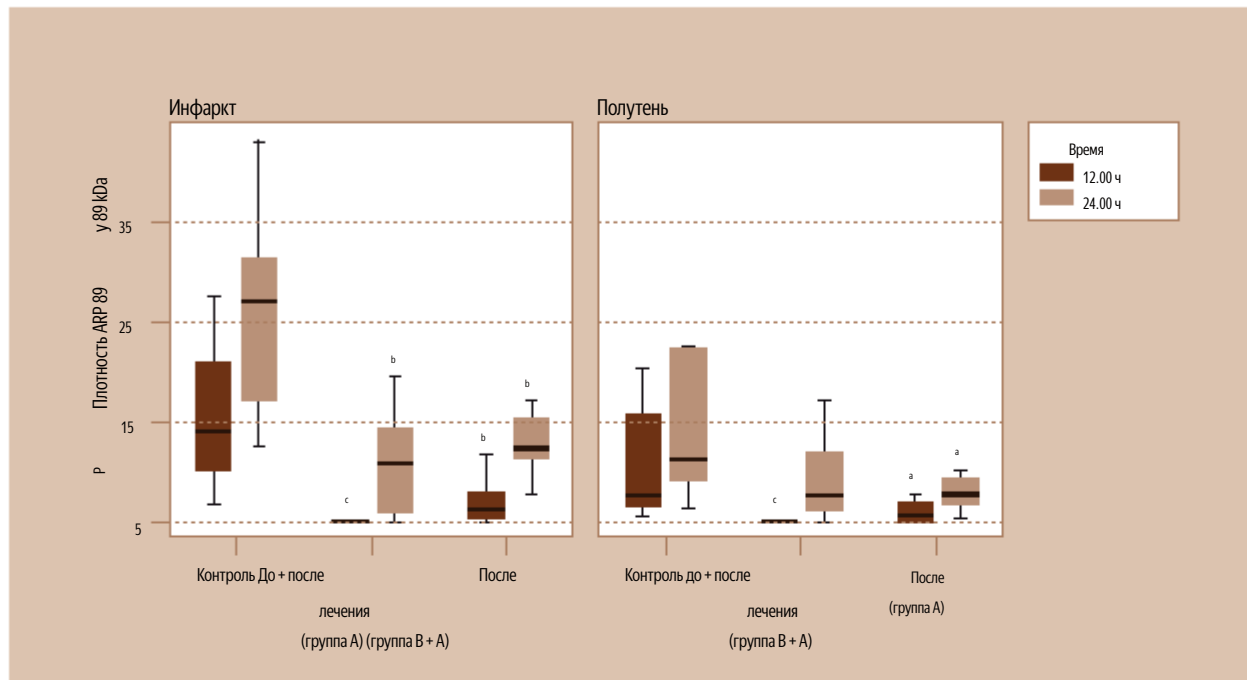
Федорович и соавторы [277] обнаружили, что цитиколин может ослаблять повреждение головного мозга на модели врожденной фиксации у крыс. Было продемонстрировано, что мета-анализ обеспечивает эффективный метод для объединения данных экспериментальных исследований инсульта. С помощью этого метода Бустаманте и соавт. подтверждают, что цитиколин уменьшает объем инфаркта и улучшает исход [278], указывая дозы 300-500 мг / кг как оптимальную дозу для преобразования в потенциальный нейропротекторный препарат при инсульте у человека [279].

Согласно Drago и соавт. [280], цитиколин является препаратом выбора для лечения цереброваскулярных расстройств, особенно в его хронической форме, поскольку его клиническое применение оправдано фармакологическими действиями, которые он оказывает на центральную нервную систему. Подводя итог, цитиколин (рис. 8):

- Положительно влияет на энергетический обмен мозга-болизм.
- Стимулирует центральную нейротрансмиссию.
- Активирует механизмы восстановления клеток.
- Уменьшает размер ишемического поражения.
- Ингибирует апоптоз, связанный с ишемией.
- Оказывает синергическое действие с тромболитическими и нейропротекторными препаратами.

Эти характеристики придают цитиколину подходящий фармакологический профиль для лечения церебральной ишемии [39,40,281-283]. Кроме того, постулировалась роль цитиколина в лечении осложнений инфекционных заболеваний, таких как церебральная малярия [284,285]. Абдель-Азиз и соавторы [286] заключают, что цитиколин позволяет избегать как коротких, так и длительных приемов-

Рисунок 7. Анализ полосовой денситометрии на PARP методом вестерн-блоттинга у различных групп крыс в зоне инфаркта и полутени через 12 и 24 ч после ишемии. * $p < 0.05$; $p < 0.025$; $p < 0.0001$.



длительное устранение нейроэндокринных нарушений, прием цитиколина в различных дозах. Ме- окислительный стресс, воспаление и метаболизм апоптоза каждого нейромедиатора изучали в результате облучения головы на модели крысы.

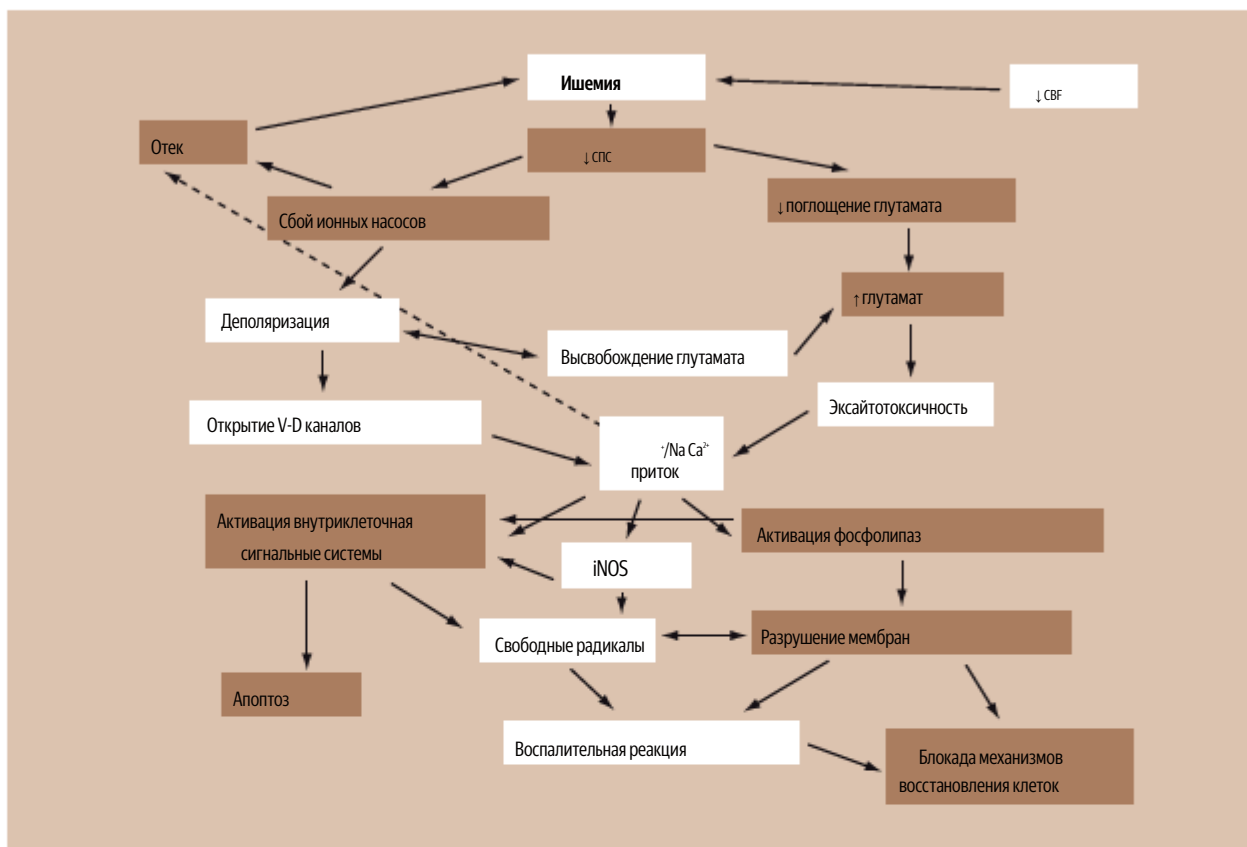
Синаптическая передача, внутриклеточная сигнализация системы и уровни нейротрансмиттеров

области мозга, где он обладает функциональной активностью. Таким образом, для катехоламинов действие цитиколина изучалось в полосатом теле, коре головного мозга и средней-мозг, в то время как для серотонина был изучен гипоталамус также изучался. Скорость синтеза дофамина, нор-

Как обсуждалось ранее, цитиколин оказывает некоторое влияние на адреналин, а серотонин был выражен как его эффекты через его действие на уровни определенного индекса конверсии, равного соотношению между нейротрансмиттерами, и на некоторый внутриклеточный показатель - количество меченого нейротрансмиттера на грамм завершающих процессов. В этом разделе будут обсуждаться эти специфические для мозга эффекты (сртм/г) и тирозина или триптофана на нейротрансмиссию и на специфическую радиоактивность (сртм / ммоль) в мозге. Как показано процессы межклеточной передачи сигналов. Как будет видно на рисунке 9, цитиколин значительно повышал уровень дофа- низкий, большинство исследований были сосредоточены на анализе уровней mpe и скорости синтеза в полосатом теле, влияние цитиколина на центральную дофаминергическую транс- и эффект, оказываемый на уровни тирозина, был очень значительным, а на никотиновый холинергический нейротрансмиссионный эффект - по отношению к уровню норэпинефрина были повышены при сионе.

Мартинет и др. [287] провели исследование, в котором ствол головного мозга. Что касается воздействия на серотонин, то было замечено, что влияние введения цитиколина на норадреналин вызывает снижение уровней, и уровни нефрина, дофамина и серотонина оценивались как скорость синтеза этого нейромедиатора в головном мозге, измеренная в различных областях мозга крыс. Для этого использовали ствол и гипоталамус, и никаких изменений не было замечено версия 3 H-тирозин и 3 H-триптофан, вводимый в кору головного мозга или полосатую ткань. Согласно этим авторам, вводится внутривенно в 3 H-норэпи- повышенный синтез дофамина может быть связан с нефрином, 3 H-дофамин, и 3 H-серотонин сравнивали с усиливающим действием цитиколина на тирозин, сравнивая результаты, полученные с активностью гидроксилазы, ограничивающим скорость этапом при введении дофа- физиологического раствора, с результатами, полученными после дополнительного синтеза. Эта активация гидроксида

Рисунок 8. Ишемический каскад. В самых темных прямоугольниках показаны процессы, при которых цитиколин продемонстрировал фармакологические эффекты.

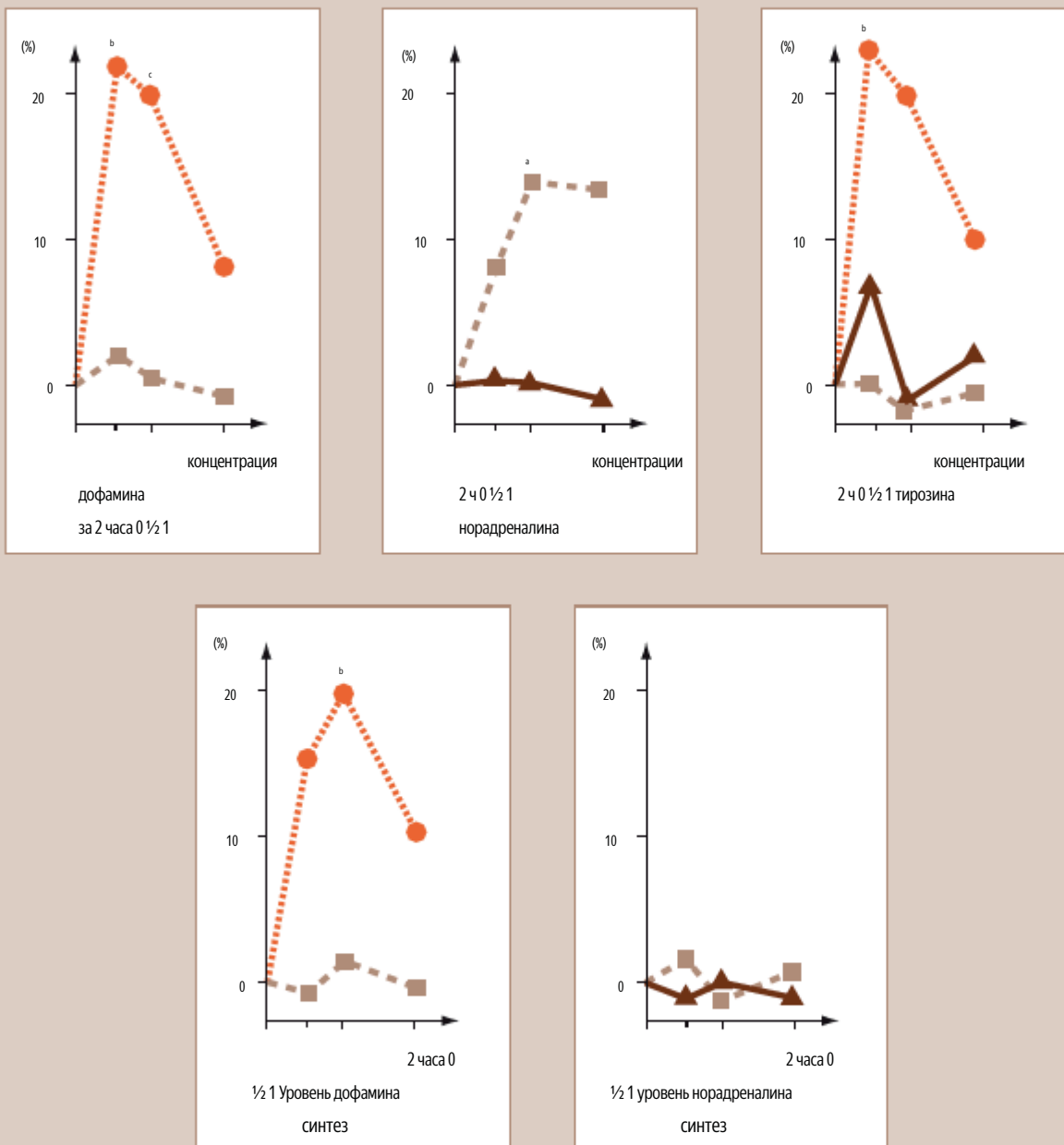


илаза приведет к ингибированию обратного захвата дофамина в синапсе, действие, которое было показано в *исследованиях ex vivo* [288,289]. Напротив, наблюдаемое увеличение синтеза дофамина, по-видимому, не связано с повышением уровня тирозина, поскольку это полностью насыщает тирозингидроксилазу в физиологических условиях. Влияние цитиколина на синтез полосатого дофамина особенно интересно, потому что изменения в синтезе дофамина экстрапирамидными дофаминергическими нейронами лежат в основе болезни Паркинсона.

Saligaut и соавт. [290] получили результаты, согласующиеся с предыдущими, при изучении обратного захвата дофамина в синапсах, взятых из полосатого тела крыс, ранее получавших цитиколин. После длительного лечения этим препаратом наблюдалось снижение обратного захвата дофамина синапсами, и авторы связали этот факт с увеличением активности тирозингидроксилазы, что предполагало увеличение синтеза дофамина. Они думают, что структурные изменения в нейронах

мембраны, в основном содержащие фосфолипиды, могут быть одним из факторов, ответственных за изменение обратного захвата нейротрансмиттера синапсами, индуцируемого цитиколином. Также было замечено, что гипобарическая гипоксия противодействует ингибирующему действию цитиколина на обратный захват дофамина синапсами. Этот антагонизм может быть объяснен тем фактом, что хайпохсия уменьшает активность тирозин-гидроксилазы, фермента, который необходим кислород, тем самым противодействуя ских ферментов, активации, оказываемое цитиколина. Это приводит к снижению синтеза дофамина и последующему увеличению обратного захвата дофамина. Эти те же авторы изучали действие цитиколина при холинергическом синдроме, вызванном периментальным оксотреморином, у мышей [291] и показали, что предварительная обработка цитиколином не усиливает этот синдром, но подавляет слюноотделение, вызванное оксотреморином. Леводopa противодействовала мозговым симптомам, таким как тремор-акинезия, вызванная оксотреморином. Однако этот антагонизм исчезал у животных после длительного перорального лечения цитиколином, таким образом

Рисунок 9. Влияние цитиколина (30 мг/кг внутривенно) на синтез катехоламинов в разные моменты времени после введения. Из графиков видно, вариаций в концентрации катехоламинов и темпов синтеза, в процентах по отношению к контролю, в разных местах. Корпус стрiatum: Кора головного мозга, Ствол головного мозга-mesencephalon: $p < 0.1$; $p < 0.05$; $p < 0.01$.



подтверждая действие цитиколина на дофаминные вещества в ходе экспериментов, эти авторы исследовали *gis*-пути. Эффекты цитиколина, по-видимому, являются опосредованными эффектами цитиколина на метаболизм катехоламинов, обусловленными гиперчувствительностью некоторых дофаминергических реакций в полосатой ткани и гипоталамусе у подопытных крыс-рецепторов, а не прямым стимулирующим эффектом, вызванным острой гипобарической гипоксией [292]. Результаты на полосатых дофаминергических рецепторах. В другом исследовании показано, что цитиколин частично противодействует ef-

влияние гипоксии на высвобождение и метаболизм определенных нейромедиаторов. В другом исследовании Sa- ligaut и соавт. проанализировали эффекты цитиколина у крыс с односторонним нигростриальным поражением, вызванным 6-гидроксидопамином [293]. У поврежденных животных введение ам- фетамина вызывало ипсиверсивное хождение по кругу, в то время как такое хождение по кругу было контрверсивным при введении леводопы и апоморфина. По-видимому, это опосредовано развитием на поврежденной стороне сверхчувствительности к постсинаптическим дофаминергическим рецепторам. Субхроническое лечение цитиколином не вызывало поведенческих эффектов. Цитиколлин не изменял стимулирующий эффект апоморфина, но усиливал эффекты леводопы и амфетамина. Эти данные показывают, что эффекты цитиколина опосредованы пресинаптическим механизмом. Хотя потенциал действия леводопы не может быть объяснен активацией тирозингидроксилазы, этот эффект, по-видимому, связан с улучшенным высвобождением дофамина, синтезируемого из экзогенной леводопы. Кашкин и соавторы [294] оценивали влияние комбинации цитиколина с леводопой/карбидопой в ротеноновой модели болезни Паркинсона у крыс, подтверждая, что комбинированная терапия оказывала более выраженный терапевтический эффект при экстрапирамидных расстройствах степени, чем монотерапия.

Кансев и соавт. [295] обнаружили, что периферическое введение цитиколина повышает концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови. Кроме того, CDP-cho- линия модулирует моноаминергические [296] и холинергические gic [297] транспортеры в мозге крысы.

Агут и соавторы [298] косвенно изучали влияние цитиколина на синтез дофамина в полосатом теле путем измерения локальных уровней дофаминовых метаболитов у животных, у которых блокада дофаминовых рецепторов была индуцирована введением галоперидола. Предварительная обработка цитиколином в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 5 дней значительно увеличивала уровни гомованиловой кислоты и 3,4-дигидроксифенилацетат- тиковой кислоты в полосатой ткани обработанных животных по сравнению с контрольной группой. Увеличение уровня повторное поступление этих метаболитов было еще сильнее в группе пациентов, у которых при такой форме введения животные также получали апоморфин. Результаты об- лученные в ходе этого исследования свидетельствуют, что цитиколлин увеличивает липидов, а не синтез ацетилхолина. Этот вторичный синтез дофамина в полосатой ткани крыс на пути действия цитиколина будет преобладать, при этом активация такого синтеза была экспериментально проведена при остром введении, поскольку это было бы in ментально индуцировано введением галоперидола. в связи с относительно быстрым использованием холина Впоследствии эта же исследовательская группа, которая будет использоваться для синтеза ацетилхолина, провела исследование, чтобы выяснить, действует ли цитиколлин, тем самым увеличивая активность тирозингидроксилазы только, не провоцируя повышение активности дофамина через холинергические интернейроны. Из-за потребности дофаминергических рецепторов, вызванной интра- тростом, хроническое введение цитиколина увеличило бы синтез этого нейромедиатора, что привело бы к прогрессивно большей доступности цитина, увеличению уровней его основного метаболизма в полосатом теле и, следовательно, отвлекло бы церебральный холин.

литы, гомованиловая кислота и 3,4-дигидроксифенил- уксусная кислота [299].

Действия цитиколина на дофаминергические системы Теа также была изучена путем изучения ее фар- macological действия в экспериментальных моделях, используемых для этой цели, например, гипотермии, вызванной апоморфином, поздняя дискинезия, индуцированная гало- peridol или акриламид-индуцированного поражения. Агут и соавт. [300] изучали влияние введения цитиколина на гипотермию, вызванную апоморфином, которая считается результатом агонистического действия апо- морфина на D-рецепторы. Подопытные животные получали, в дополнение к апоморфину, галоперидол в дозе, достаточной для частичного блокирования апоморфин- индуцированной гипотермии, чтобы получить фармацевтическую систему, чувствительную к действию цитиколина на дофаминергическую систему. Группа животных получала цитиколлин в дозе 100 мг/кг перорально, а галоперидол в дозе 0,15 мг/кг вводили через 30 мин внутривитонеально..... Тридцать минут спустя измеряли ректальную температуру и подкожно вводили апо- морфин в дозе 1 мг/кг. Ректальную температуру снова измеряли через 30, 60 и 90 минут. Другая группа животных получала воду вместо цитиколина по той же схеме. Также были проанализированы эффекты постоянного приема цитиколина в дозе 100 мг / кг / сут перорально в течение пяти дней. В последний день применялся тот же протокол, что и для острого введения. В таблице I показано среднее снижение температуры, наблюдаемое в каждой партии животных и в разные моменты времени оценки. Острое введение цитиколина вызывает гипотермию, которая значима во все контрольные моменты времени. При длительном введении только значительный результат достигается через 90 минут. Авторы пришли к выводу, что 100 мг/кг дозы цитиколина объявление- служили остро перорально, обладает гипо- thermizing эффект похож на тот, сообщается на различные дофаминергические агонисты. С другой стороны, они считали, что тот факт, что хроническое применение цитиколина вызывало только значительную гипотензию.

тия в последний анализируемый момент времени, вероятно, оследующий препарат преимущественно воздействует на фосфо-

Таблица 1. Снижение температуры для каждой исследуемой партии относительно нулевого времени, выраженное как среднее значение для n= 20.

Партия	Препараты	Время приготовления		
		+ 30 мин	+ 60 мин	+ 90 мин
A	Вода (10 мл/кг об.)			
	Апоморфин (1 мг/ кг внутривенно)	1.19 ± 0.23	0.61 ± 0.17	0.19 ± 0.15
	Галоперидол (0.5 мг/ кг внутривенно)			
B	Цитиколин (0,1 г/кг внутривенно)			
	Апоморфин (1 мг/ кг внутривенно)	1.39 ± 0.18 ^b	0.74 ± 0.17 ^a	0.38 ± 0.14 ^b
	Галоперидол (0.5 мг/ кг внутривенно)			
C	Вода (10 мл/кг/5 дней внутривенно)			
	Апоморфин (1 мг/ кг внутривенно)	1.13 ± 0.22	0.63 ± 0.25	0.26 ± 0.12
	Галоперидол (0.5 мг/ кг внутривенно)			
D	Цитиколин (0,1 г/кг/5 дней внутривенно)			
	Апоморфин (1 мг/ кг внутривенно)	1.11 ± 0.25	0.70 ± 0.19	0.41 ± 0.12 ^b
	Галоперидол (0.15 мг/ кг внутривенно)			

^a p< 0.05^b p< 0.01 по сравнению с контролем.

к синтетическому пути CDP-холина и *neal*, и обнаружили, что значительный ($p < 0,05$) повышают фосфолипиды, что косвенно привело бы к повышению уровня полосатого дофамина через час после дофаминергического агонистического эффекта. Эти авторы отказываются от инъекций. С другой стороны, Станцани [304] показал, разработал экспериментальную модель поздней дискинезии цитиколином, оказывающую нейропротекторный эффект при суб-сии, вызванной галоперидолом (2 мг / кг / сут / 7 дней) у *stantia nigra*, отметив, как цитиколин защищает этих крыс в исследовании, включающем хроническое введение области от поражения, вызванного пероксидазами (лошадиный галоперидол или вода, в общей сложности 120 животным [301], редька), достигая увеличения числа выживших-обнаружив, что введение галоперидола защищает эту область от поражения, вызванного пероксидазами. цитиколин плюс ингибирующие клетки. Порседду и Конкас [305] также сообщили, что апоморфин у крыс, получавших галоперидол, при трофическом и / или стимулирующем действии цитиколина вызывал двигательную активность, аналогичную активности, наблюдаемой на нигростриальных дофаминергических нейронах в *mod-* в группе, получавшей только цитиколин. Данные свидетельствуют о поражении, вызванном каиновой кислотой. Кроме того, в этом исследовании *ed* показано, что в модели галопериэкспериментальных исследований, демонстрирующих защитный эффект дофаминергической гиперчувствительности, вызванной *dol*, к цитиколину в культурах дофаминергических нейронов, прием цитиколина перорально вызывает гипермотивацию к 6-гидроксидопамину [306], 1-метил- иту; это может вызвать феномен конкуренции 4-фенилпиридиния [307,308] и глутамата [307]. по сравнению с другими агонистами, приводящий к частичному снижению- Miwa et al. [309] предположили, что цитиколин может действовать на эффект апоморфина у животных до- в качестве ингибитора обратного захвата дофамина после введения-, получавших цитиколин. В модели однократного введения акриламида и того, что этот препарат может изменить индуцированное поражение, те же авторы [302] показывают, что активность дофаминергических нейронов при введении низких пероральных доз цитиколина, 50 изменений в составе нейрональной мембраны- мг / кг, эффективна для коррекции неврологической картины после повторного введения. Вдобавок- синдром, вызванный акриламидом. Одновременно эти авторы обнаружили, что цитиколин оказывает определенное действие при введении обоих веществ, вызывая об- мускариновый эффект. В связи с этим, также было показано, что Хименес и др. значительная потеря веса у мышей [310] показывают, что хроническое введение цитико- вызывает активацию дофаминергической системы, поскольку линия для пожилых мышей способствует частичному восстановлению, что видно из результатов, полученных с помощью апоморфиновой функции дофаминергической и мускариновой рецепции- стереотипный тест.

Сибуйа и соавт. [303] измерили с помощью флуорома - что это действие может быть объяснено на основе механизма- попробуйте, уровни полосатого дофамина после введения препаратов, влияющих на текучесть мембраны нейронов, в цитиколине в однократной дозе 500 мг / кг внутривенно - согласуется с результатами, полученными Петковым и соавт.

[311]. Эта последняя исследовательская группа, сравнивая эффекты цитиколина с эффектами ноотропических препаратов адафеноксата и меклофеноксата на уровни церебральных биогенных моноаминов норэпинефрина, дофамина и серотонина в лобной коре, полосатой ткани, гиппокампе и гипоталамусе крыс [312], установлено, что адафеноксат повышает уровни норэпинефрина в складчатых и снижает норэпинефрина уровней в гипоталамусе, повышение уровней в коре головного мозга и гипоталамусе, и снизил их в складчатых и увеличение серотонина уровней в коре, но снизил их в гиппокампе. Меклофеноксат вызывал снижение уровней норэпинефрина в коре головного мозга и гипоталамусе, в то время как повышал уровни дофамина в гиппокампе и гипоталамусе и серотонина в коре головного мозга, полосатой ткани, гиппокампе и гипоталамусе. Также недавно было показано, что введение цитиколина повышает уровень дофамина в сетчатке [313]. Мао и др. [314] показали, что внутрибрюшинная инъекция цитиколина может замедлить миопический сдвиг, вызванный депривацией формы у морских свинок, который был опосредован повышением уровня дофамина в сетчатке. Цитиколлин повышает уровни норэпинефрина в коре головного мозга и гипоталамусе, уровни дофамина в полосатых тканях и уровни серотонина в коре головного мозга, полосатых тканях и гиппокампе, имея несколько иной профиль по сравнению с ноотропными препаратами. Что касается действия цитиколина на норэпинефрин, исследование Лопеса-Ковиеллы и соавт. [315] показывает, что введение цитиколина увеличивает общую экскрецию с мочой 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля, отражая норадренергическую активность, у крыс и людей, предполагая, что цитиколлин увеличивает высвобождение норадреналина. Недавно также было экспериментально показано, что цитиколлин способен влиять на взаимосвязь между возбуждающими (глутамат) и ингибирующими (гамма-аминомасляная кислота) аминокислотами в коре головного мозга крыс [316]. В серии экспериментов оценивалась способность цитиколина вызывать центральную холинергическую активацию. Было показано, что внутричерепное бровентрикулярное введение цитиколина вызывает повышение уровней вазопрессина [317] и других гормонов гипофиза [318], что связано главным образом с центральной холинергической активацией. Такой же эффект был продемонстрирован после внутривенного введения ад- [319]. Также было показано, что цитиколлин оказывает прессорное действие в случаях гипотонии у животных [320] или даже в случаях гипотензии вследствие геморрагического шока [321,322]. Амин и соавторы [323] изучали влияние цитиколина на сердечно-сосудистую функцию у крыс-альбиносов, получавших 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро- пиридин (МРТР). МРТР - это химическое вещество, которое превращается в нейротоксин 1-мет-

ил-4-фенилпиридиний, который вызывает истощение катехоламинов. В этой модели цитиколина увеличение сердечного норадреналина и тирозин гидроксилазы и улучшенные маркеры, связанные с активными формами кислорода вида мусорщик, митохондриальной проницаемости, кал- билирубина гомеостаза на клеточном уровне, метаболизма, гомеостаза, и митохондриального биогенеза. Авторы заключают, что цитиколлин улучшал сердечно-сосудистую дивазотонию, и это отражалось на сократительной способности сердца, электрической активности, кровяном давлении и реактивности сосудов. Кроме того, в этом эффекте цитиколина участвует вклад центральной гистаминергической системы [324]. Еще раз был подчеркнут центральный холинолитический активирующий эффект, оказываемый цитиколлином, связанный с этим эффектом для объяснения сердечно-сосудистых [325-328] и метаболических эффектов [329-332] препарата. Цитиколлин также модулирует церебральный метаболизм посредством связанной с глутаматом ферментативной активности цима [333]. Сбарделла и др. [334] показали, что цитиколлин сильно влияет на протеолитическую активность 20S протеасомы, функционируя как бимодальный аллостерический модулятор, вероятно, связывающийся в нескольких сайтах, что предполагает его потенциальную роль в качестве регулятора протеостаза в нервных клетках. Исо и соавт. [335] обнаружили, что лечение цитиколлином изменяет липидные реакции сыворотки крови на эндотоксин и предотвращает повреждение печени во время эндотоксемии посредством механизма, опосредованного никотиновым рецептором асе- тилхолина. CDP- холин ослабляет индуцированное скополамином нарушение предимпульсного торможения у крыс благодаря вовлечению центральных никотиновых механизмов [336]. Йилмаз и соавт. [337] показывают, что введение цитиколина восстанавливает нарушения первичного, вторичного и третичного гемостаза и предотвращает развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания во время экспериментальной эндотоксемии у собак, вероятно, за счет увеличения как нейрональной, так и ненейрональной холинергической активности. Кокатурк и соавт. [338] показывают, что лечение цитиколлином улучшает функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем при экспериментальной психической эндотоксемии у собак, и предполагают, что они могут быть полезны при лечении эндотоксического шока в клинических условиях. Дулитл и соавт [339] показали, что цитиколлин коррекция альвеолярного типа II сотового Митохондриальной дисфункции при гриппе-инфицированных мышей за счет предотвращения снижения окислительного Phosphorylation, митохондриальный мембранный потенциал, и синтез кардиолипина.

Руки-Азизи и соавт. [340] пришли к выводу, что применение цитиколина в качестве вспомогательного лекарственного средства в комбинации с циталопрамом повысило эффективность препаратов, селективно ингибирующих обратный захват серотонина, для лечения депрессии на мышинной модели депрессии. Хакпай и др. [341] пришли к выводу, что ад-

применение цитиколина в качестве вспомогательного лекарственного средства, подводя итог, можно сказать, что эффекты цитиколина в эксперименте в сочетании с имипрамином повысили эффективность моделей, используемых для выявления фармакологического действия трициклических антидепрессантов для модуляции дофаминергической системы, в отношении поведения при боли и депрессии у мышей.

изучен. Было показано, что цитиколин действует как do-

Кроме того, цитиколин оказывает антиноцицептивное действие, являясь агонистом инсулина, и оказывает особенно значительное воздействие на холинергическую систему [342-344], опиоидный кантонизирующий эффект на уровне дофамина и его метаболических рецепторов и гамма-аминомасляной кислоты [345,346], олиты в полосатом теле. Результаты, полученные в системе аргинин-вазопрессин [347], и предполагают, что при введении цитиколина стриатальный Na^+/K^+ -АТФазы [348]. синтез дофамина повышается, вероятно, за счет

Цитиколина, вводят до активации тиопенталовой со- тирозингидроксилазы. Увеличение дозы дофаминной анестезии, способной улучшить функцию мозга на несколько уровней, частично является результатом ингибирования уменьшения продолжительности отсутствия реакции на обратный захват корд-дофамина, возможно, связанного с цитиколиновым рефлексом нила, а также усиления эффекта обезболивания на синтез фосфолипидов.

Кроме того, продолжительность сна [349] и значительное увеличение цитиколина также оказывают некоторое влияние на другие частоту сердечных сокращений и дыхания, незначительное увеличение моноаминов, серотонина и норадреналина, mtu - насыщение кислородом и незначительное снижение каротиновых и никотиновых рецепторов, а также глутамата, ректальной температуры у животных [350]. Цитиколиновые опиоиды и гамма-аминомасляная кислота вместе с также оказывают защитное действие на моделях эпилепсии, оказывая важные модулирующие эффекты на несколько внутриклеточных сигнальных процессов, индуцируемых ксилокаином [351] и пентилентетразолом. [352,353], но не тогда, когда эпилепсия индуцируется

пилокарпином [354]. Бехет и др. [355] стремились к- **Эффективности обучения, памяти и старению мозга**

мулатные ниосомы, насыщенные цитиколином, для эффективной

доставки в мозг интраназальным путем с целью улучшения Было показано, что гипобарическая гипоксия снижает эффективность лечения эпилепсии. Защита от сгибов повышает эффективность обучения у крыс, подвергающихся обусловленному пентилентетразолом кондиционированию избегания звука при генерализованных судорогах, и что этот эффект и смертность были определены у крыс и могут быть нейтрализованы предварительной обработкой апо- по сравнению с пероральным лекарственным раствором в точной дозировке морфина или других дофаминергических агонистов. Они стареют. Результаты *in vivo* показали, что низкая доза эффектов гипоксии, проявляющихся в отношении ингибирующих цитиколин-нагруженных ниосом в геле *in situ*, усиливала метаболизм церебральных катехоламинов, обеспечивая защитный эффект с замедлением латентности, что в конечном итоге было бы ответственно за недостаточное начало судорог, и это можно рассматривать как стимуляцию центральной постсинаптической дофаминергической системы как метод повышения эффективности цитиколина в рецепторах.

Основываясь на этих предположениях, Салигаут ведет лечение эпилепсии.

и Boismare [206] провели исследование на ef-

Нэшин и Кенни [356] охарактеризовали эффекты введения цитиколина после изучения

защитных эффектов очищенного цитиколина при трансплантации у крыс, подвергшихся гипобарической гипомитохондриальной возрастной макулярной дегенерации. В условиях гипоксии цитиколин вводили в клетках пигментного эпителия сетчатки в дозе 300 мг / кг / сут в течение 12 дней в группу пораженных митохондрий крыс с клиническими признаками, которые прошли обучающие тесты на хорошо изученных пациентах с возрастной макулярной дегенерацией, и кондиционирование избегания в течение последних пяти дней продемонстрировало, что цитиколин подавляет апоп-терапию в дозе 300 мг / кг / сут в течение 12 дней. Эффекты, наблюдаемые в этой группе, были связаны с комбинацией генов, связанных с тозом, и снижали уровень каспазы-3 и сравнимы с эффектами, наблюдаемыми в другой группе, получавшей апоптоз, опосредованный каспазой-7 в этой модели, с апоморфином в дозе 0,5 мг / кг за 30 минут до каждого приема вместе со снижением окислительного стресса.

Применительно к внутриклеточной сигнальной системе - у животных, получавших оба вида лечения. Группой ежедневный сеанс кондиционирования и на те, которые были зарегистрированы

тем было продемонстрировано влияние цитико- животных, выступавших в качестве контрольных и получавших аскорбинку

линии, на следующие системы:

- Фактор, активирующий тромбоциты [357, 358]. Цитиколин частично восстанавливал способность к обучению раствор кислоты в тех же экспериментальных условиях-

- MAP киназы [271]. Такой же эффект, но в меньшей степени, был у

- ERK1/2 [232,246]. наблюдался при введении апоморфина и

- Rho/Rho-киназы [359]. при комбинированном введении обоих препаратов.

- Кальпаин [142]. Эти результаты предполагают, что введение цитико-

- Фосфолипазы-тромбоксана [360]. *line* противодействует, как и в случае с дофаминергическими агонистами,

- Фосфолипазе-простагландину [361]. эффекты гипоксии. Ранее мы комментировали

- Провоспалительные цитокины [143,362-366]. защитный эффект цитиколина в отношении ЦОГ-

врожденные нарушения, вызванные

хронической гипертензией головного мозга [253].

Драго и соавт. [367] вводили цитиколин в дозе 10-20 мг/кг/сут внутривбрюшинно в течение 20 дней 24-месячным крысам-самцам Sprague-Dawley из штамма, демонстрирующего когнитивный и моторный дефицит. Препарат также давали крысам с изменениями в поведении, вызванными однократной инъекцией скополамина, холинергического антагониста, пренатальным воздействием метилазоксимет-анола или двусторонними инъекциями каиновой кислоты в магноцеллюлярные базальные ядра. Во всех случаях *citico-line* улучшил показатели обучения и памяти, оцениваемые с помощью тестов активного и пассивного избегания. В группе старых крыс также наблюдалось улучшение двигательной способности и координации. По мнению этих авторов, эти результаты свидетельствуют о том, что цитиколин влияет на центральные механизмы, участвующие в когнитивном поведении, вероятно, посредством холинергического действия.

В модели скополаминово-индуцированного ухудшения памяти Петков и др. [368] показали, что цитиколин способен предотвращать амнезию, вызванную скополаминоамином. Амин. Впоследствии Мошарроф и Петков [369] показали, что цитиколин в дозе 100 мг / кг полностью предотвращает амнезию, вызванную скополамином, как и сочетание цитиколина в дозе 50 мг / кг и пирацетама в дозе 500 мг / кг, также вызывая значительное увеличение задержки. Авторы предположили, что этот эффект *mediated* наркотического действия на нейротрансмиссию. Та-касаки и соавт. [370] предполагают, что цитиколин оказывает укрепляющее действие на нарушение пространственной памяти, вызванное скополамином, уменьшая гибель нейронов и улучшая нарушенный холинергический сигнал *pal*. Цитиколин действует как препарат, улучшающий память, и этот эффект особенно заметен у животных с дефицитом памяти [371]. С другой стороны, Алварез и др. [372] показали, что цитиколин противодействует амнезии, вызванной бромзапапом у крыс. Бруви-лер и др. [373] обнаружили, что хроническое введение цитиколина оказывает облегчающее воздействие на процессы обучения и памяти у собак, но не влияет на установленные способности и не демонстрирует, в этой модели, какого-либо влияния на двигательную, нейровегетативную или мотивационную системы. По мнению этих авторов, это является аргументом в пользу избирательности действия лекарств на процессы памяти. Было даже показано, что линия *Citico-* оказывает защитное действие против мнестических нарушений у пожилых животных [374] и у животных в условиях изоляции [375] при введении в качестве пищевой добавки, а также у крыс со спонтанной гипертензией [376]. Ахмад и соавторы [377] сравнили относительную эффективность ноотропов, таких как пирацетам, модафинил и цитиколин, на обучение и память у крыс с использованием теста водного лабиринта Морриса. В общей сложности для исследования использовали 30 крыс линии Вистар.

исследование. Животных разделили на пять групп ($n = 6$). Группы с I по V получали камедь акации перорально, скополамин 2 мг/кг внутривбрюшинно, пирацетам (52,5 мг/кг), модафинил (2,5 мг/кг), цитиколин (25 мг/кг) соответственно перорально в течение 20 дней. Обучение и память оценивали с помощью теста с водным лабиринтом Морриса. Животных тренировали в водном лабиринте Морриса в течение последних пяти дней приема препарата. Скопол-амин в дозе 2 мг/кг вводили внутривбрюшинно вышеуказанным группам животных (кроме групп I и II) для индукции амнезии за 45 минут до поведенческого теста. Индуцированное скополамином выраженное ухудшение памяти, о чем свидетельствует значительное снижение ($p < 0,01$) в количестве записей и времени, проведенном в целевом квадранте, по сравнению с контрольной группой. Был значительный ($p < 0,05$) увеличение количества заходов и времени, проведенного в целевом квадранте водного лабиринта Морриса у животных, которых предварительно лечили пирас-там, модафинилом и цитиколином, по сравнению с группой, получавшей скополамин. Среди трех ноотропов модафинил и цитиколин показали значительное значение ($p < 0,05$) улучшение памяти по сравнению с пирацетамом. Абдель-Захер и соавт. [378] исследовали потенциальный защитный эффект *citico-line* на когнитивные нарушения, вызванные хлоридом алюминия, у крыс и впервые продемонстрировали, что цитиколин может защищать от развития этих когнитивных нарушений посредством ингибирования индуцированного *alu-* минимумом повышения уровня глутамата, окислительного дательного стресса и перепроизводства оксида азота в гиппокампе. Хоссейни-Шарифабад и др. [379] показали, что магний усиливает защитное действие цитиколина на вызванные хлоридом алюминия когнитивные нарушения у мышей.

Чакыр и соавт [380] исследовали влияние горюче-Колин на хорошо известные побочные эффекты быстрого движения глаз лишение сна на обучение и память у взрослых белых беспородных крысах-самцах линии Wistar, и полученные результаты свидетельствуют, что цитиколин сокращает быстрыми движениями глаз, лишение сна-индуцированных нарушений в памяти, по крайней мере частично, *teracting* нарушения в биохимических и *Mo-* *lecular* биологических параметров.

Safavi et al [381] сравнивают индивидуальные эффекты бенфотиамина и цитиколина и их совместного применения на нарушения памяти у мышей с сахарным диабетом. Сахарный диабет индуцировали однократным введением стрепто-зотоцина (140 мг/кг, внутривбрюшинно) и бенфотиамина и/или цитиколина в течение трех недель. Память оценивалась с помощью задачи распознавания объектов *ob-* и теста пассивного избегания. В тесте пассивного избегания совместное применение бенфотиамина и цитиколина было более эффективным, чем *ei-*

единственный препарат для улучшения памяти. Что касается объекта, но статистическая значимость не была достигнута (рис. задача распознавания, хотя бенфотиамин добавлен к 10). Аналогичное увеличение было отмечено, когда 12-месячный прием цитиколина улучшал память. Примечательно, что животных разного возраста лечили в течение трех месяцев, но не в отличие от комбинированной терапии и однократного приема с более короткими периодами лечения. Эти результаты предполагали, что медикаментозная терапия была незначительной. предполагают, что хронический прием цитиколина может

Существуют многочисленные морфологические, нейрохимические, оказывающие значительное влияние на фосфолипидный состав, а также физиологические изменения, характеризующие работу головного мозга, которые могут частично быть ответственны за старение млекопитающих. Существует общее согласие относительно заявленной терапевтической эффективности этого препарата. Ван твин, исследовавший существование возрастных изменений, и Ли [384] получили аналогичные результаты в их изменениях определенных нейрохимических параметров, таких как исследование. Платарас и соавторы [385] показали, что цитиколин обладает ферментативной активностью, связыванием с рецепторами и нейро-способностью восстанавливать активность передачи ацетилхолина в гиппокампе. Имеются биохимические данные о линэстеразе и Na^+/K^+ -насосы, вовлекающие эти механизмы- наличие компонента холинергических расстройств в улучшении функции памяти и нарушении обмена фосфолипидов в мозге, вызванного цитиколином. Чжан и соавт. [386] предполагают, что табулизм в патофизиологии гестоза старения мозга цитиколин может играть определенную роль в улучшении состояния [1,4,5]. Де Медо и соавт. [382] исследовали влияние на производительность памяти и проявление защитных эффектов цитиколина на изменения липидного обмена при борьбе с болезнью Альцгеймера путем увеличения экспрессии в мозге в процессе старения. Таким образом, они измеряли *in vivo* содержание или активность Na^+/K^+ -АТФазу. Хименес и др. синтез липидов в различных областях мозга у 12-месячных [387] показали, что цитиколин, введенный двум старым крысам-самцам. Для этого они вводили путем инъекций взрослым крысам, вызывавших значительную активацию в боковом желудочке головного мозга, смесь цитидинтрифосфата:фосфохолин цитидил-(2-3 Н) глицерин и (Me-¹⁴ В) холин, как липидная прет-трансфераза, которая, по мнению авторов, может экспрессировать курсоры и измерять через час после введения изотопа репаративное действие препарата на поврежденные при введении, включение этих предшественников в мембраны пожилых животных. В этом же исследовании фракций общих липидов, растворимых в воде, команда *ing* провела более обширное исследование эффектов, называемых промежуточными, и холин-фосфолипиды. В другой серии экспериментов по влиянию цитиколина на активность этой ферментативной системы цитиколин вводили внутривенно- и показали, что в дополнение к его влиянию на фосфат- возрастным крысам за 10 минут до умерщвления желудочком желудка метаболизм фосфолипидов цитиколин также оказывает регулирующее действие- и были проведены те же тесты на радиоактивность, которые описаны выше, на влияние на уровни факторов, активирующих тромбоциты в . Распределение радиоактивности мозга [357,358]. Все такие эффекты возникают при отсутствии содержащегося в цитиколине вещества в мозге через 10 минут после изменения уровня гомоцистеина в плазме крови, что, как известно, при низком введении свидетельствует об увеличении фактора риска [388]. Однако цитиколин также предлагает изученные области применения нуклеотидов и связанных с ними водно-золевых полезных воздействий на метаболизм нуклеиновых соединений в мозге. Включение меченых глицериновых кислот и белков [385,389-391], на дофаминергический, α_1 , который значительно снижен у старых крыс, увеличил никотиновые и мускариновые рецепторы [324], и на во всех областях. Включение меченого холина также вызывает нейроэндокринные и нейросекреторные изменения [392- уменьшается с возрастом, и цитиколин смог это сделать в- 394] в экспериментальных моделях старения, а также увеличивает такое включение в коре головного мозга. В результате достигается нейропротекторный эффект против нейротоксической агрессии. ³Н/¹⁴ Соотношение С было увеличено в общих липидах и концентрациях [394-402], за этим последовал иммуномодулирующий эффект фосфатидилхолина и плазмалогенов холина [403] и антиапоптотический эффект [404,405] при различной терапии цитиколином. Следуя этой линии исследований наших моделей нейродегенерации и цереброваскулярных заболеваний, Лопес- Ковиелла и др. [383] изучили клиническую деменцию. Сахрайян и Хазали [406] показали влияние перорального приема цитиколина на содержание фосфолипидов, поскольку цитиколин, как и грелин, улучшает пассивное избегание мозга мышей. Эти авторы дополнили обучение на животных изменением рациона N-метил-D-аспартата цитиколином в дозе 500 мг/кг/день в течение 27 месяцев у 3-месячных мышей с рецептором (NMDAR1) и серотониновым рецептором 1A и в течение 90, 42 и 3 дней с экспрессией (HTR1a) в гиппокампе у взрослых 12-месячных мышей, после чего фосфатидилхола-крыс-самцов.

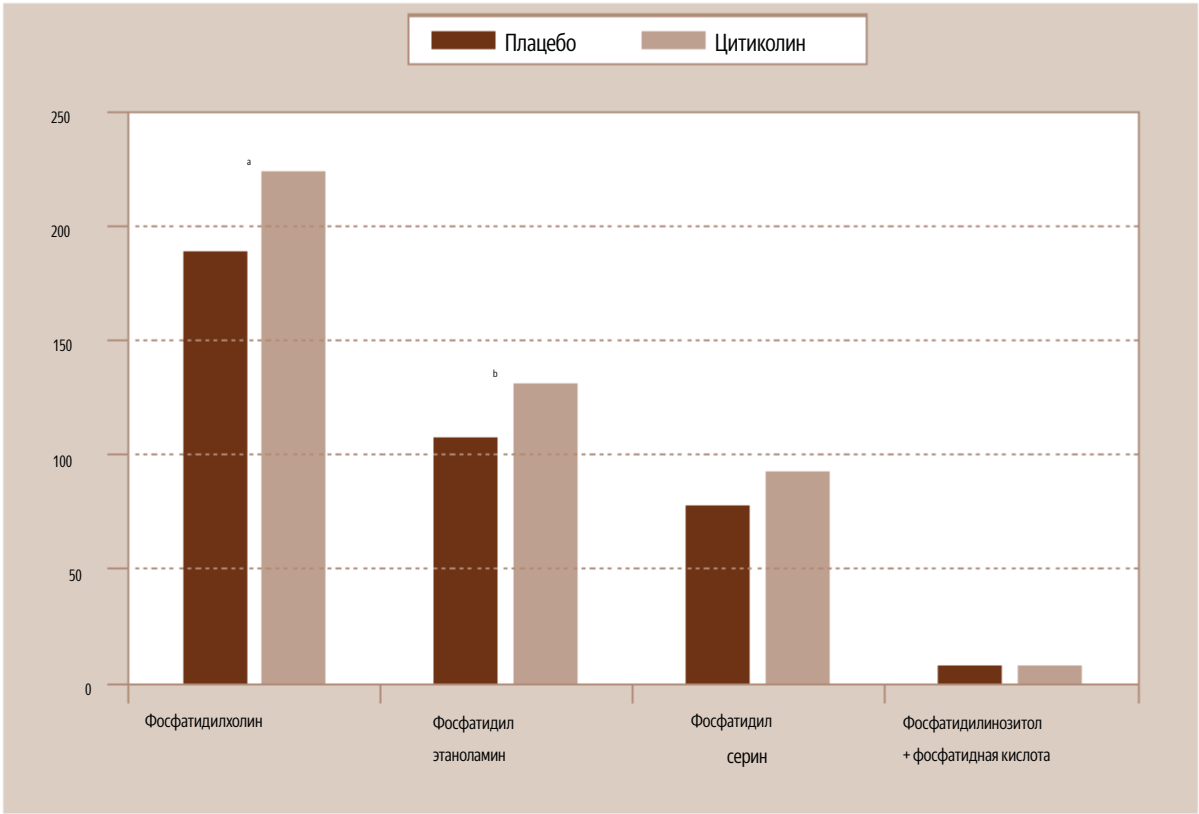
линия, фосфатидилэтаноламин и фосфатидил-

Из-за таких действий различные исследования

показали, что уровни серина и содержание фосфатидилинозитола показали положительное влияние цитиколина на обучение плюс фосфатидиновая кислота были измерены в коре головного мозга и памяти у пожилых животных [373,407,408]. На основе текс. После 27 месяцев лечения фосфатидилом- об этих эффектах и влиянии на нейропластичность уровни холина и фосфатидилэтанолamina sig- [409] и на пролиферацию и дифференцировку α_5 - значительно увеличились на 19 и 20% соответственно трогиальных клеток [15,410] было постулировано использование, в то время как уровни

фосфатидилсерина увеличились на 18% цитиколина при нейродегенеративных заболеваниях, но www.neurologia.com

Рисунок 10. Влияние хронического введения цитиколина на титры фосфолипидов в мозге у 30-месячных мышей, получавших пищевую добавку с цитиколином (500 мг/кг/сут) или плацебо в течение 27 месяцев. * $p < 0.05$; $p < 0.01$.



есть некоторые исключения, такие как отсутствие защитного эффекта препарата в модели болезни Хантингтона [411] и в модели бокового амиотрофического скандинавского склероза [412]. Громова и соавт. [413] считали, что испытания на мышцах и исследования поведения и организма фармакологические эффекты CDP-холина повторяются посредством множества молекулярных механизмов. Вклад, вызванный введением налоксона в усиление ноотропного действия этой молекулы у морфинзависимых мышей, оценивался на основе различных экспериментальных моделей. количество прыжков у животных. Снижение тяжести наблюдалось в группе животных, получавших цитиколин в дозе 2 г/кг перорально по сравнению с контрольной группой. - экспериментальный синдром отмены и интоксикации

Если кошкам вводить 300 мг цитиколина интракаротидно путем, достигаются эффекты, аналогичные тем, которые наблюдаются при дополнительном введении 2 мг морфина тем же способом. Животное проявляет симптомы гнева и настороженности, а хвост находится в жестком и вертикальном положении. Это открытие навело на мысль, что оба вещества могут оказывать некоторые параллельные эффекты на нейрорецепторы эндогенных опиатов, и что введение цитиколина может быть полезным при синдроме отмены опиатов, замедляя эффекты внезапной отмены препарата [414]. Торнос и др.

[415] изучали влияние приема цитиколина на экспериментальный абстинентный синдром путем анализа различных методов, таких как

изменения температуры у крыс. Синдром отмены-

группа животных, получавших лечение. Это снижение тяжести абстинентного синдрома было продемонстрировано снижением на 39% среднего числа прыжков у животных в течение 10 минут после введения антагониста опиатов. Аналогичным образом, поведенческое исследование на морфинзависимых крысах показало, что введение пероральной дозы цитиколина 2 г/кг одновременно с налоксоном смогло значительно уменьшить тяжесть проявлений, характеризующих спровоцированную картину отмены. Что касается гипо- термии, вызванной введением налоксона у морфинзависимых крыс, введение единственной небольшой пероральной дозы цитиколина нейтрализует такой эффект

почти полностью. Неджати и соавт. [416] изучали, что генерация ef сопровождалась более высоким числом эффектов внутрибрюшинных инъекций циталопама на олигодендроциты. Они пришли к выводу, что цитиколин и цитиколин на индуцированный морфином анксиолитический эффект ef- могут стать многообещающим регенеративным веществом, воздействующим на несенсибилизированных и сенсибилизированных морфином пациентов с рассеянным склерозом, и должны быть мышами, и продемонстрировали синергический эффект cita- протестировано в клиническом исследовании. Шаффи и Шабана [428] лопрам и цитиколин при индукции анти-анксиолитиков показали, что лечение цитиколином может защитить этическое поведение у несенсибилизированных и морфин-сенсибилизированных крыс от токсичности, вызванной толуолом. мыши, подвергнутые воздействию в экспериментальном исследовании в

Характерные данные, полученные у фетальных мышей, синтезированных алкоголем, показали, что дексаметазон и цитиколин замедляют созревание и позднее развитие, ослабляют индуцируемую цисплатином периферическую нейропатию, активацию дендритов в неокортексе, гиппокампе, ату за счет противовоспалительного эффекта, улучшения кровообращения и мозжечка. Основываясь на этих данных, Патт и соавторы, изучающие антиоксидантную способность и ингибирующие метаболизм липидов [417], провели исследование для изучения эффектов окисления.

цитиколина на клетках Пуркиньи новорожденных крыс

Чжун и соавт. [430] пришли к выводу, что цитиколин

может выделяться из алкогольных запруд, показывая, что этот стабилизирующий препарат защищает от потери волосковых клеток, вызванной неомицином, агентом нейрональных мембран, уменьшает вредную агрегацию активных форм кислорода и положительное влияние алкоголя на центральную нервную систему. таким образом, предотвращая апоптоз в волосковых клетках, и это Ван и Биберих [418]

продемонстрировали, что предварительные предположения о том, что цитиколин может служить потенциальным натальное воздействие алкоголя запускает в клинике терапевтический препарат, индуцируемый церамидами, для защиты волосковых клеток, апоптоз в тканях, происходящих из нервного гребня, продолжается - и, таким образом, предотвращает потерю слуха, связанную с нарушением развития черепа и использованием аминокликозидов. лечение CDP-холином может облегчить повреждение тканей, вызванное алкоголем. Петков и др. [419] также показали, что цитиколин снижает миелинизацию

Токсичность

дефицит у крыс, пре- и постнатально подвергавшихся воздействию al-

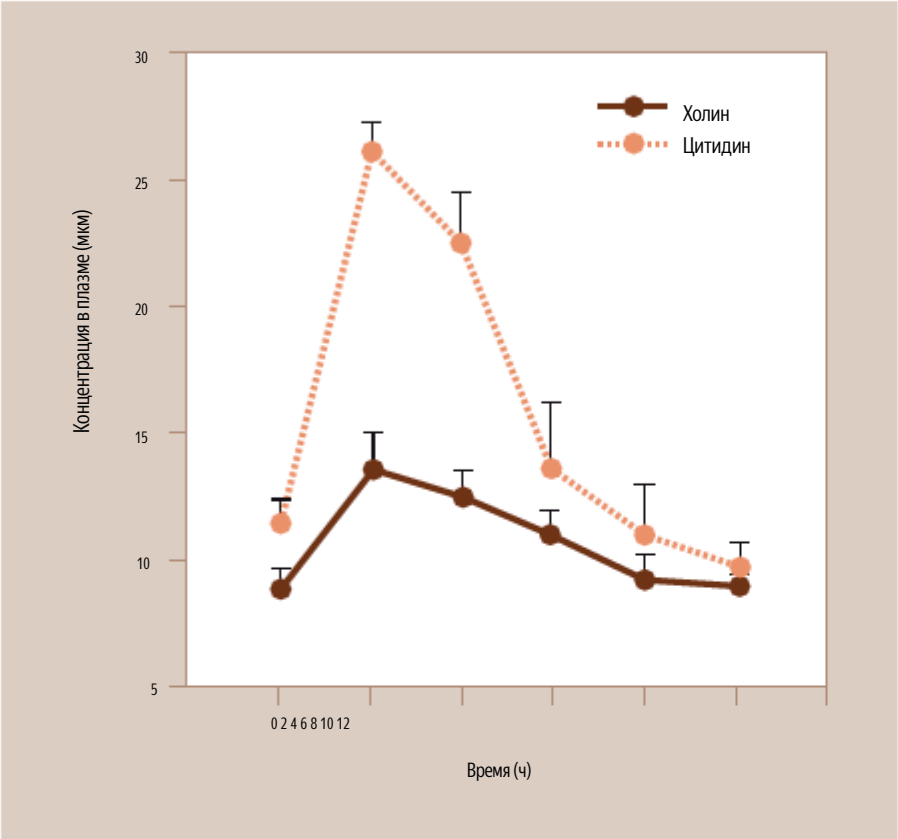
cohol, который может быть связан с благоприятным ef- **Острая токсичность**

влияние на синтез и высвобождение ацетилхолина показано с помощью церебрального микродиализа

у крыс с хронической острой токсичностью от однократного приема цитиколина, подвергшихся воздействию алкоголя [420,421]. Цитиколин был изучен на различных видах животных также продемонстрировал защитный эффект при никотиновой интоксикации - и при использовании различных путей введения. Ин- ции [422] и при ртутной интоксикации [423]. Внутривенный LD у мышей, крыс и кроликов составляет 4,6, na-Chontal et al [424] продемонстрировали, что citico - 4,15 и 1,95⁵⁰ г/кг, соответственно [431,432]. Оральная линия позволяет обойти индуцированный ртутью митохондриальный LD, составляющий 27,14 г/кг у мышей и 18,5 г/кг у крыс, при повреждении и дисфункции почек на модели почек [433]. Внутривенный LD₅₀ недостаточность цитиколина составляет приблизительно у крыс. Лаксмита и соавт. [425] продемонстрировали, что LD холина в 44 раза выше, чем потенциальная польза цитиколина для лечения гидрохлоридом в эквивалентных дозах, и⁵⁰ было экспериментально показано, что при глазной интоксикации метанолом дозы холина индуцируют СЭС не вызывают никаких признаков токсичности при эквивалентном холинергический криз на крысиной модели.

Аминзаде и Саларинеджад [426] проанализировали вводимые дозы цитиколина [434,435]. Этот эффект цитиколина на индуцированный свинцом апоптоз in предполагает, что введение холина оказывает мета-действие на клетки PC12, и их результаты показали, что цитикобилическое воздействие, явно отличное от такового у line, оказывает нейропротекторный эффект против введения холина, экзогенного из свинца. Введение индуцированного повреждения клеток PC12 путем уменьшения дозы цитиколина в дозе 2000 мг / кг в сутки в течение 14 дней окислительного стресса и, по крайней мере частично, в течение нескольких дней приема было хорошо переносимо [436]. подавление митохондриально-опосредованного апоптотического пути. Гуди и соавт. [427] попытались подтвердить предыдущие данные **Подострая токсичность** результаты, показывающие, что цитиколин улучшает ремиелинизацию, и позволяющие определить потенциал регенеративного внутрибрюшинного введения крысам доз, повышающих эффекты более низких доз цитиколина (от 100 и 50 мг/до 2 г/кг/день цитиколина в течение 4,5 недель не повышали кг). Эффекты цитиколина были исследованы в результате появления клинических признаков токсичности или значительных изменений на мышинной модели de, индуцированной токсическим купризоном, - в гематологических, биохимических или гистологических показателях и ремиелинизации. Авторы обнаружили, что проанализированы даже параметры. Небольшое снижение потребления низкие дозы цитиколина эффективно усиливались на ранних стадиях, и увеличение веса наблюдалось только через две недели после ремиелинизации. Благоприятное воздействие на миелин повторно изучено [433]. Аналогичные результаты были получены в следующих www.neurologia.com

Рисунок 11. Концентрация холина и цитидина в плазме крови человека сразу после однократного приема внутрь в дозе 2 г цитиколина.



подкожное введение крысам-самцам до 1 г / кг в течение четырех недель [432]. Пероральное введение 1,5 г / кг / сут крысам в течение 30 дней не вызывало весовых, гематологических, биохимических или гистологических изменений [437].

Хроническая токсичность

Хронические пероральные (1,5 г / кг / сут в течение 6 месяцев у собак) в течение 72 часов после перорального введения. и внутрибрюшинные (1 г / кг / сут в течение 12 недель у крыс) исследования токсичности не выявили ни значимых- плазме крови и аномалии с_{ant}, связанные с введением препарата CDP-холин у здоровых добровольцев, получающих [432,438]. Внутривенное введение субстанции цитиколина пероральным или внутривенным путем и в дозе 300-500 мг / кг / сут в течение трех месяцев собакам вводили только крысам, получавшим внутривенное введение. Через два часа сразу после инъекции появились токсические признаки, включая рвоту, время от времени диарею и салис-увеличился на 48%, оррея [435]. В 90-дневном исследовании на крысах уровень цитидина в плазме крови составлял 100, 350 и 136% (рис. 11). В инди- и пероральных дозах 1000 мг / кг / сут не приводили к токс- в два часа. У мужчин небольшое достоверное повышение vals в сыворотке крови, пиковые уровни холина в плазме крови, увеличение уровня креатинина (350 и 1000 мг / кг / сут) и уменьшение объема моче- (во всех группах лечения) наблюдались через 2 часа после первоначального введения цитиколина

подано. У женщин было отмечено незначительное значительное увеличение общего количества лейкоцитов и абсолютных лимфоцитов в крови (1000 мг / кг / сут) и азота мочевины крови (100 и 350 мг / кг / сут). У женщин (все группы, получавшие лечение) и двух мужчин (1000 мг / кг / сут) было обнаружено зависящее от дозы увеличение минерализации почечных канальцев без дегенеративной или воспалительной реакции. На минерализацию почек у крыс (особенно самок) влияют соединения кальция и фосфора, содержащиеся в рационе. Высокий уровень потребления цитиколина приводил к увеличению потребления фосфора у крыс и, вероятно, объясняет этот результат [436].

Тератогенность

Цитиколин вводили белых беспородных кроликов в дозе 800 мг / кг во время органогенеза фазы, т. е. от 7 дней до 18-беременности. Животных умерщвляли на 29-й день, и было проведено подробное обследование плодов и их матерей. Никаких признаков материнской или эмбриональной токсичности обнаружено не было. Влияние на органогенез было незаметным, и лишь незначительная задержка остеогенеза черепа наблюдалась у 10% обработанных плодов (неопубликованные данные).

Фармакокинетика

Кривые уровня в плазме. Биодоступность

Меченый цитиколин (метиловый ¹⁴ В) вводили крысам в дозе 4 мг / кг путем инъекции в яремную вену и пероральным путем с использованием назогастрального зонда [439]. Полученные результаты, выраженные в процентах радиоактивности в 10 мл крови для каждого способа введения, приведены в таблице II. На основании этих данных было оценено соотношение между биодоступностью при пероральном и внутривенном способах введения, которое оказалось практически равным единице, что согласуется с фактом, продемонстрированным в том же исследовании, что в экскретируемых фекалиях остаточной радиоактивности не обнаружено

Лопес-Ковиелла и др. [440] изучали эффекты влияния цитиколина на уровни цитидина, холина в плазме крови и холина в моче у здоровых добровольцев, получавших три дозы по 2 г с интервалом 2 часа. У мужчин небольшое достоверное повышение vals в сыворотке крови, пиковые уровни холина в плазме крови, увеличение уровня креатинина (350 и 1000 мг / кг / сут) и уменьшение объема моче- (во всех группах лечения) наблюдались через 2 часа после первоначального введения цитиколина

дозы, в то время как уровни цитидина в плазме крови увеличивались до шести часов (рис. 12) и были в пять раз выше, чем исходное значение ($p < 0.001$). Цитиколин, вводимый внутривенно, быстро гидролизовался как у людей, так и у крыс [441]. У здоровых Ин- дивидуально приема цитиколина настой из 3 г в 500 мл физиологического раствора в течение 30 минут, CDP-холин уровней практически невозможно обнаружить сразу после окончания инфузии период, когда плазменные уровни цитидин и холин достигла пика, хотя их концентрация оставалась ока- зывает существенное увеличение до шести часов после начала инфузии (рис. 13). Эти наблюдения показывают, что цитиколин, вводимый как перорально, так и внутривенно венозным путем, преобразуется в два основных циркулирующих метаболита, цитидин и холин. Однако цитидин плазмы крови человека превращается в уридин, его циркулирующую форму, которая в мозге превращается в уридинфосфат, который, в свою очередь, превращается в цитидинтрифосфат на уровне нейронов- е! [442].

Диффузия и распределение в тканях.
Транспорт и метаболизм

Диффузия цитиколина и его компонентов в тканях была изучена у крыс, которым вводили внутривенно (метил C^{14} , 5- β 3) цитиколин, помеченный линией cho- и цитидиновой фракцией [443,444]. В том же тесте на батарейках измеряли уровни радиоактивности плазмы в течение 30 минут после введения. Также измеряли почечную и фекальную экскрецию меченых метаболитов в течение 48 часов. Уже через две минуты после инъекции в плазме крови было обнаружено менее 10% от объявленной радиоактивности. Кроме того, радиоактивность, выделяемая почками в течение первых 48 часов, составляла всего 2,5% от C^{14} и 6,5% от C^3 введенной дозы. За тот же временной интервал экскреция с калом не превышала 2% от введенной дозы. Эти результаты свидетельствуют о том, что цито- колин быстро диффундирует в ткани после введения и активно используется тканями. На рисунке 14 показаны уровни радиоактивности, обнаруженные в печени, головном мозге и почках в разные моменты времени после внутривенного венозного введения цитиколина с двойной маркировкой. Особый интерес представляют изменения в уровнях развития мозга. els. Поглощение радиоактивности мозгом постепенно увеличивается в течение первых 10 часов после приема препарата , а достигнутые уровни остаются неизменными через 48 часов.

В группе животных измеряли уровни радиоактивности меченых соединений в головном мозге через 0,5, 1, 4 и 48 часов после введения дважды меченого цитиколина. Радиоактивность, соответствующая

Рисунок 12. Концентрации холина и цитидина в плазме крови человека сразу после введения трех последовательных пероральных доз (2 г).

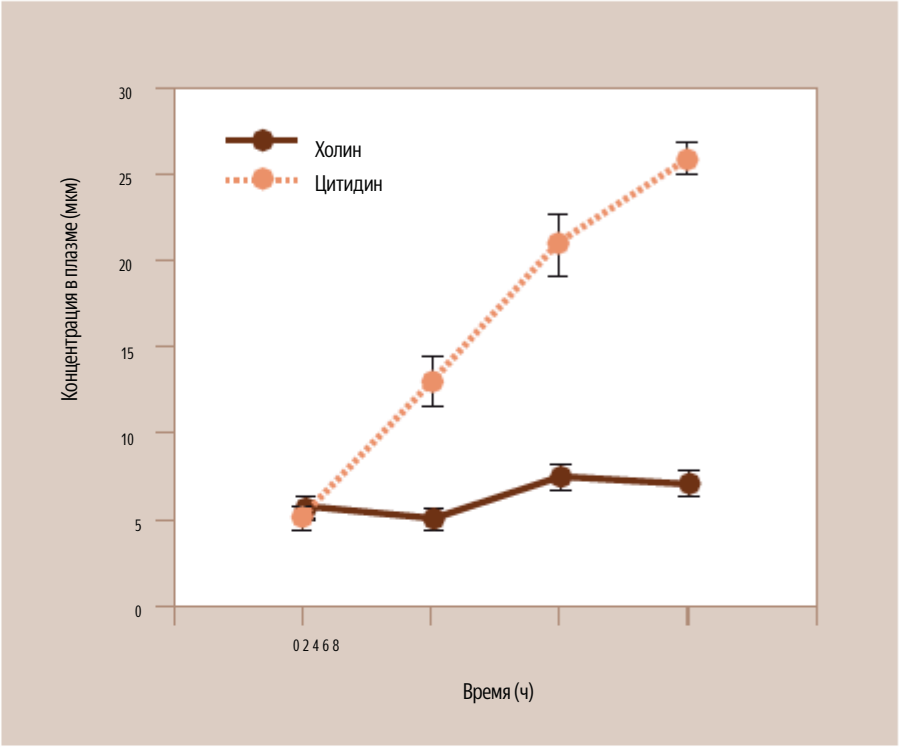
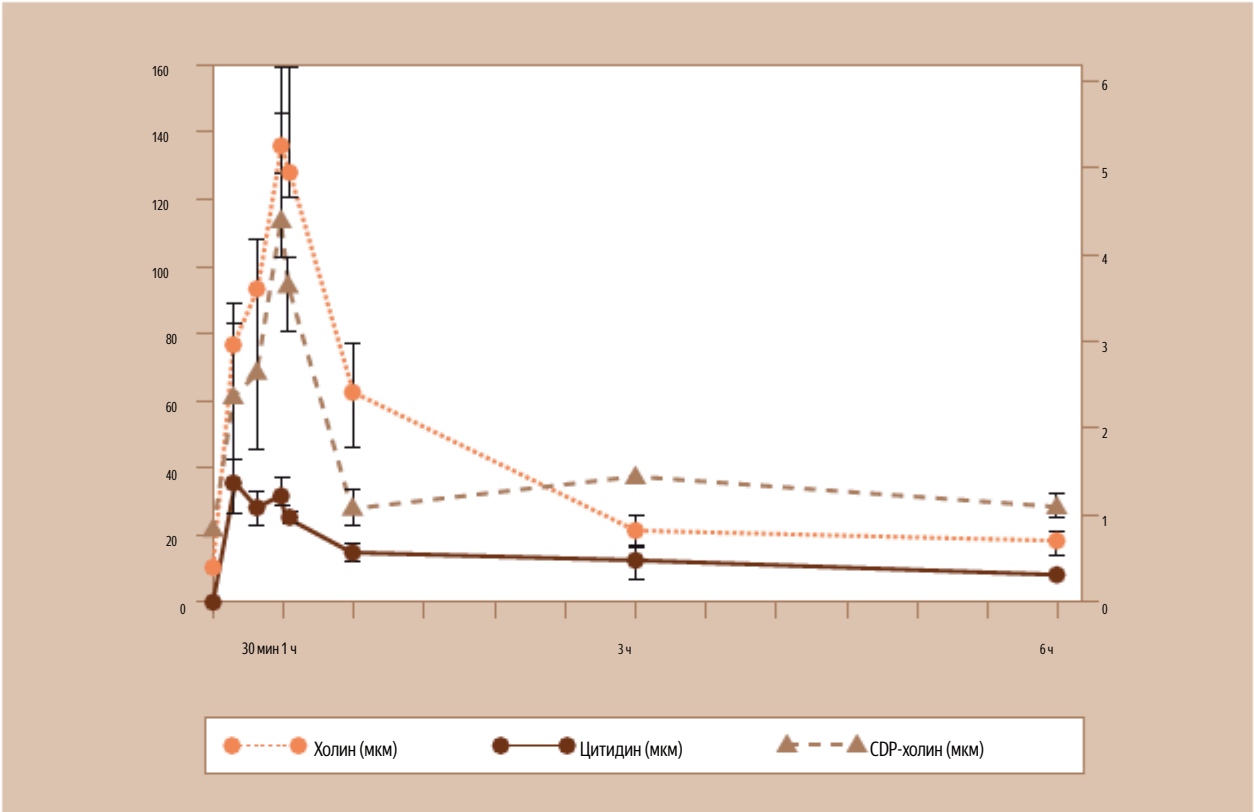


Таблица II. Кинетика общей радиоактивности крови 4 мг/г метилового ^{14}C -цитиколина после перорального или внутривенного введения крысам-самцам. Проценты радиоактивности (среднее $\pm$ SD) по отношению к общей админ- нистеред показаны.

Время	Оральный путь	Внутривенный способ введения
10 мин	0.26 $\pm$ 0.12	3.05 $\pm$ 0.24
20 мин	0.40 $\pm$ 0.02	2.59 $\pm$ 0.31
30 мин	0.74 $\pm$ 0.01	1.47 $\pm$ 0.22
1 час	1.32 $\pm$ 0.40	1.40 $\pm$ 0.02
2 часа	2.33 $\pm$ 0.63	2.84 $\pm$ 0.02
3 часа	3.31 $\pm$ 0.86	2.50 $\pm$ 0.05
4 часа	3.57 $\pm$ 0.88	2.77 $\pm$ 1.00
5 часов	4.17 $\pm$ 0.83	3.37 $\pm$ 0.31
6 часов	4.18 $\pm$ 0.03	3.68 $\pm$ 0.02
7 ч	3.81 $\pm$ 0.73	-
24 часа	2.48 $\pm$ 0.40	3.12 $\pm$ 0.19

Рисунок 13. Концентрации холина, цитидина и CDP-холина в плазме крови человека после внутривенной инфузии раствора цитиколина (3 г/500 мл физиологического раствора).



Н³ в головном мозге был в основном сконцентрирован цитидин, активный маркер, как было замечено, был широко включен нуклеотидами в начале, но впоследствии концентрация головного мозга была сосредоточена в нуклеиновых кислотах. Что касается соединений тех, белого вещества и центральных серых ядер. Это было помечено ¹⁴С, самые высокие уровни изначально обнаруживаются как во внутри-, так и во внеклеточном пространстве, причем а связано с бетаином, холином и фосфорилхолином- особое присутствие в клеточных мембранах. В той же очереди, в то время как в четыре часа ¹⁴С-метионин и ¹⁴С-экспериментальной моделью, но через 10 дней после введения- на фосфолипиды приходилось 26,4 и 24,2% восстановления меченого препарата [446], концентрация характеристики общей радиоактивности мозга соответствуют- радиоактивность в более миелинизированных областях была равна ¹⁴С. Через 48 часов в основном наблюдается эта радиоактивность, а также заметное поглощение мозжечком. концентрируется в фосфолипидах и белках. Таким образом, клетки Пуркинье. Используя низкоэффективную автордиографию - было замечено, что меченые фосфолипиды непрерывно увеличиваются, распределение радиоактивности меченого citi- увеличение в течение 48 часов после введения холина в мозг крыс анализировали через пять и 24 часа дважды меченого цитиколина. Как показано на рисунке 15, после введения препарата [447]. Через 24 часа в большинстве случаев такое повышение происходит быстро в первые пять часов, но затем радиоактивность была обнаружена на внутриклеточном уровне. В стандартном исследовании, включение радиоактивности из В другой тестовой батарее присутствие лекарственного средства (метил ¹⁴С) цитиколин после перорального введения в различные области мозга и его распределение в церебральных ультраструктурах измеряли после ба. - самцов крыс Спрэг-Дули анализировали на различные- фракции церебральных фосфолипидов [448]. От введения (метилового ¹⁴В) цитиколин [445-449]. При измерении радиоактивности tal в головном мозге 62,8% составило исследование, проведенное с использованием высокопроизводительной аппаратуры, что цитиколин входит в состав фосфолипидов рентгенография головного мозга мыши через 24 часа головного мозга, в частности, фосфатидилхолина и сфингомиелина, после ad- введения меченого цитиколина [445], радио- что показывает, что цитиколин вводится перорально.

влияет на синтез структурных фосфолипидов клеточных мембран. Эти результаты согласуются с теми, которые были получены Агиларом и соавторами [449], которые показали, что радиоактивность меченого цитиколина связана с цитоплазматическими и митохондриальными мембранами в гомогенате головного мозга.

В заключение, эти исследования показывают, что введенный цитиколин широко распределяется в структурах головного мозга с быстрым включением хо- линейной фракции в структурные фосфолипиды, а цитозиновой фракции - в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты..... Цитиколин достигает головного мозга и активно внедряется в цитоплазматические и митохондриальные клеточные мембраны, являясь частью структурной фракции фосфолипидов [441,450,451].....[

Путь и кинетика выведения

При введении меченого цитиколина перорально или внутривенно радиоактивность очень медленно выводится с мочой или калом и с истекшим CO_2 [452].

На рисунке 16 показано общее выведение радиоактивности за пять дней после перорального приема ^{14}C цитрат-иколлин здоровым добровольцам. В таблице III приведены основные данные о кинетике выведения препарата.

Две фазы различаются в мочевиной конфигурации препарата: первая фаза, длящаяся около 36 ч, в которой экскреция ставка уменьшается быстро, и вторая фаза, в которой скорость выведения уменьшается гораздо медленнее. То же самое происходит с просроченным CO_2 , скорость выведения которого быстро снижается в течение приблизительно в первые 15 часов, после которых наблюдается более медленное снижение.

Клинический опыт

Травма головы и последствия

Описанные выше экспериментальные исследования показали, что введение цитиколина приводило к значительному регрессу отека головного мозга и улучшению электроэнцефалографических показателей и ухудшению сознания, а также к повышению качества выживания. Влияние на уровень сознания объясняется стимулирующим действием реакции электроэнцефалографического возбуждения, вызванной стимуляцией восходящей ретикулярной активирующей системы на уровне ствола головного мозга.

Основываясь на этих экспериментальных предположениях, было проведено множество клинических испытаний, чтобы проверить, имеют ли эти эффекты какое-либо значение для лечения пациентов с черепно-мозговой травмой.

Рисунок 14. Концентрации радиоактивности в печени (а), головном мозге (b) и почках (с) крыс в разные моменты времени после инъекции цитиколина с двойной меткой в дозе 2 мг/кг. Все значения представляют собой средние значения, полученные от 10 животных.

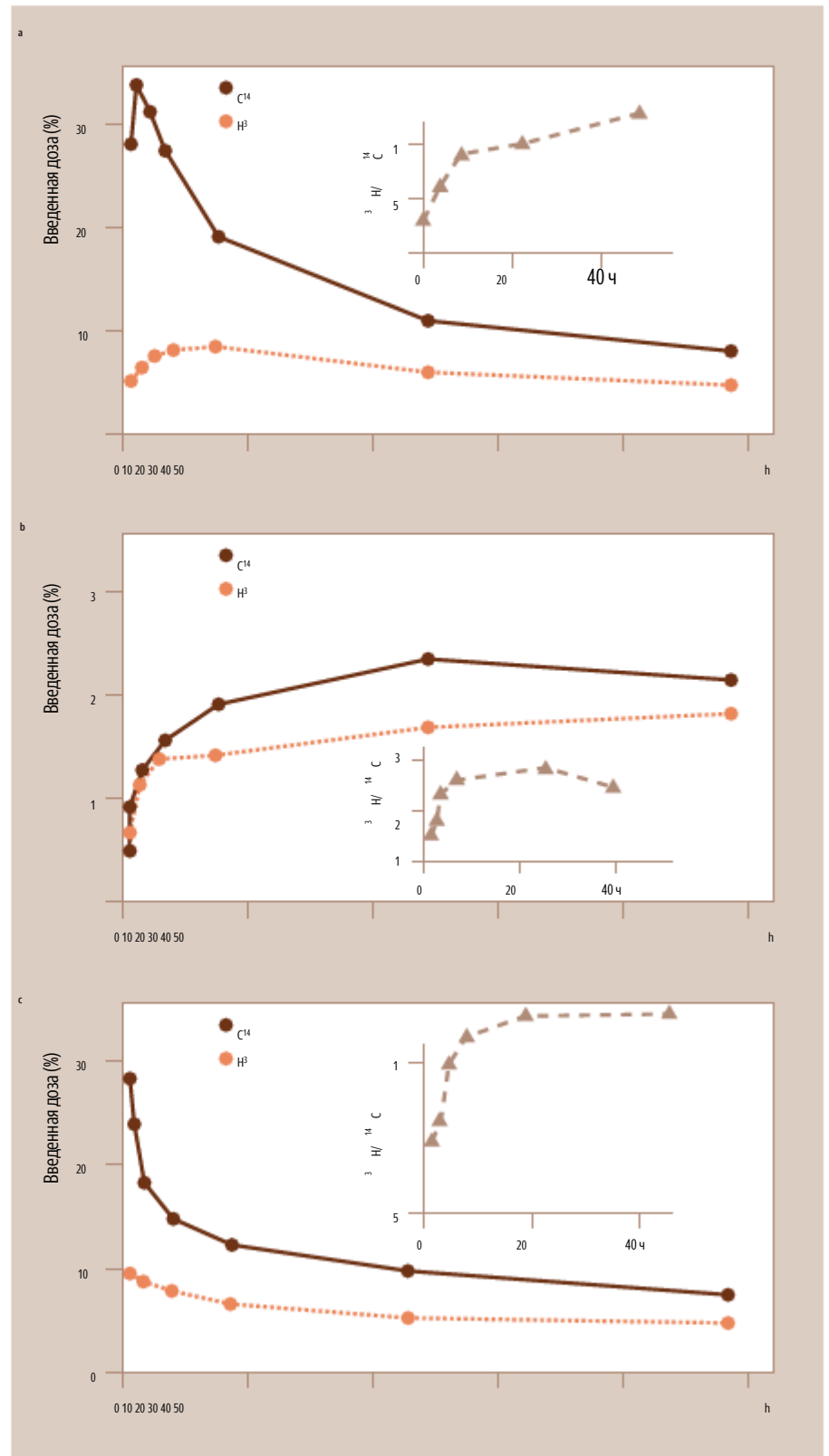


Таблица III. Наиболее значимые параметры в кинетике элиминации ¹⁴С-цитиколин после перорального приема. Данные показывают средства шести человек.

	Слю	Моча	Фекалии
Максимальная скорость выведения (% дозы в час)	1.22 ± 0.59	0.159 ± 0.084	0.021 ± 0.008
Время максимального выведения (ч)	1.60 ± 0.73	1.3 ± 0.8	56 ± 18
Первая фаза выведения			
Предполагаемый период полувыведения	2.58 ± 0.60	6.62 ± 1.28	-
Предполагаемая скорость выведения (% дозы /ч)	0.279 ± 0.055	0.107 ± 0.017	-
Вторая фаза выведения			
Предполагаемый период полувыведения (ч)	56.22 ± 33.39	71.08 ± 58.16	19.39 ± 6.63
Кажущаяся скорость выведения (% дозы /ч)	0.030 ± 0.049	0.013 ± 0.006	0.039 ± 0.014

В 1967 году Морияма и соавт. [453] опубликовали свое исследование воздействия цитиколина на 25 пациентов с - Цитиколин очень хорошо переносится как местно, так и системно.

травма головы и подавленное сознание. Препарат - Цитиколин значительно ускоряет выздоровление было показано, что он эффективен, приводя к выздоровлению от неврологического состояния сознания. клинических симптомов и возвращению к а - Цитиколин ускоряет исчезновение невропатологического сознательного состояния в 70% случаев, и очень хорошо переносил психологические расстройства и церебральную электрогенезию - , не вызывая побочных эффектов. расстройства сис.

Аюсо и Саиз [454] провели двойное слепое исследование "Цитиколин повышает качество курса" исследование ценности цитиколина при мнестической дисфункции, вызванной двусторонним исследованием. электрошоком, в серии из 22 пациентов, госпитализированных по поводу эндогенной депрессии. Espagno et al. [457] сравнили эффекты цитико- депрессии. Группа, получавшая активный препарат, имела преимущество по сравнению с плацебо в серии из 46 пациентов, у которых было отмечено снижение показателей памяти после того, как четверо из них получили травму головы. Для этого авторы провели сеансы электрошока по сравнению с контролем в двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 22 пациента группы, что показало ценность цитиколина для получавших цитиколин в дозе 250 мг/сут при парентеральном лечении пациентов с нарушениями памяти любым способом в течение 20 дней, в то время как 24 пациентам давали пла- органическую основу.

Де ла Эрран и соавт. [455] сравнили эффекты от кома, вызванная цитиколином, значительно ускорила (p < 0,05) введения цитиколина в серии из 50 пациентов восстановление сознания, находясь в более тяжелой коме и при введенной дозе, которая в настоящее время с нарушением уровнем сознания, в 32 случаях травматического происхождения, с другой серией пациентов с считается крайне неадекватной, цитиколин аналогичными характеристиками, которые получали улучшал прогноз, так что у 75,2% пациентов в стандартное лечение..... 34% пациентов восстановили группе плацебо наблюдалось позднее восстановление сознания сознание в течение 48 часов. Через несколько дней к 66% (>15 дней) и /или прогрессировала смерть. пациентов вернулось сознание. Эти результаты были Напротив, в группе, получавшей активный лучше, чем те, которые были достигнуты в контрольной продукт, выход из комы наблюдался после 15-го день группе. С помощью этих результатов авторы показали, что наступил в 31% случаев, а частота про- длительной комы цитиколин повторно активизирует и ускоряет нормализацию и/или смерти составила 12,5%. В заключение- заключение, сознания, отмеченную у пациентов с травмой головы. цитиколин приводил к более раннему восстановлению

Каркассон и Летурно [456] провели исследование сознания и увеличили количество клинических двойных слепых исследований в серии из 43 детей с улучшениями а и электроэнцефалографии и истинным расстройством сознания травматического происхождения, также очень хорошо переносимым. после исключения тяжелых случаев и тех, которые требовали хирургического лечения. Проанализировав результаты слепого исследования в группе из 60 пациентов с комой сохраненной, эти авторы пришли к следующему выводу о травматическом происхождении, которые были распределены на две группы : однородные группы, одной из которых был назначен ас-

активный препарат и другое плацебо. Что касается продолжительности комы, то число пациентов, которые пришли в сознание через 60 дней, было значительно больше ($p < 0,01$) в группе, получавшей цитиколин. Через 90 дней более значительное выздоровление ($p < 0,04$) из-за двигательного дефицита был обнаружен в группе, получавшей цитиколин. Также было показано, что восстановление походки значительно ускоряется в группе активных препаратов. В результате через 60 дней в группе, получавшей цитиколин, была обнаружена большая социальная и профессиональная реабилитация ($p < 0,06$). Это продемонстрировало ограничивающий эффект продолжительности посттравматической комы цитиколина, а также его участие в восстановлении дефицита, связанного с поражениями головного мозга, ассоциированными с такой комой. Однако изменений в смертности, связанной с проводимым лечением, не произошло. В результате лечения.

Лекуир и Дюплей [459] в двойном слепом исследовании сравнили эффекты цитиколина при внутривенном введении в дозе 750 мг / сут с эффектами меклофеноксид в дозе 3 г / сут внутривенно в группе из 25 пациентов. Анализ результатов показал значительное улучшение в группе пациентов, получавших цитиколин, особенно в том, что касается восстановления сознания, электроэнцефалографических изменений и функционального восстановления. Средняя продолжительность комы составила 10 дней в группе цитиколина по сравнению с 20 днями в группе меклофеноксата. Через 10 дней электроэнцефалографические показатели цефалографии улучшились у 50% пациентов, получавших цитиколин, и у 18% пациентов, получавших меклофеноксат. Таким образом, было показано, что цитиколин превосходит меклофеноксат, и его основной характеристикой было ускоренное восстановление уровня сознания, что связано с улучшением электроэнцефалографического отслеживания. Эти же авторы провели открытое исследование в серии из 154 пациентов с травмой головы [460]. В этом исследовании оценивались эффекты лечения цитиколином и было установлено, что препарат ускоряет пробуждение пациентов и выздоровление от синдромов дефицита, а также улучшает качество выживаемости. Впоследствии Лекуир [461] провел двойное слепое исследование, сравнивающее пирасетам (6 г / сут) и цитиколин (750 мг / сут) в группе из 40 пациентов, перенесших травму головы, и обнаружил благоприятное течение у 75% пациентов в группе цитиколина, по сравнению с 33% в группе пирасетама.

Кохадон и соавт. [21 462] продемонстрировали клиническую эффективность цитиколина в двойном слепом исследовании, проведенном на серии из 60 пациентов с тяжелой травмой головы. В обеих группах применялось стандартное лечение, и при необходимости проводилась операция. Группа продолжительностью около 20 дней. Другая группа получала плацебо. Пациенты получали цитиколин в дозе 750 мг / сут в виде инфузии. Клиническое обследование продолжалось до шести дней в течение первых шести дней и последующих месяцев. Через 15 дней реакция на болевые раздражители была чаще всего при внутримышечном введении дополнительного препарата - уже превосходящего в группе, получавшей цитиколин www.neurologia.com

Rev Neural 2022; 75 (Дополнение 5): S1-S89

Рисунок 15. Эволюция 14 Концентрация С-фосфолипидов в мозге крыс после внутривенного введения цитиколина с двойной маркировкой. Концентрации представляют собой средние значения для трех животных и выражаются в процентах от общей радиоактивности, соответствующих 14 С в мозгу.

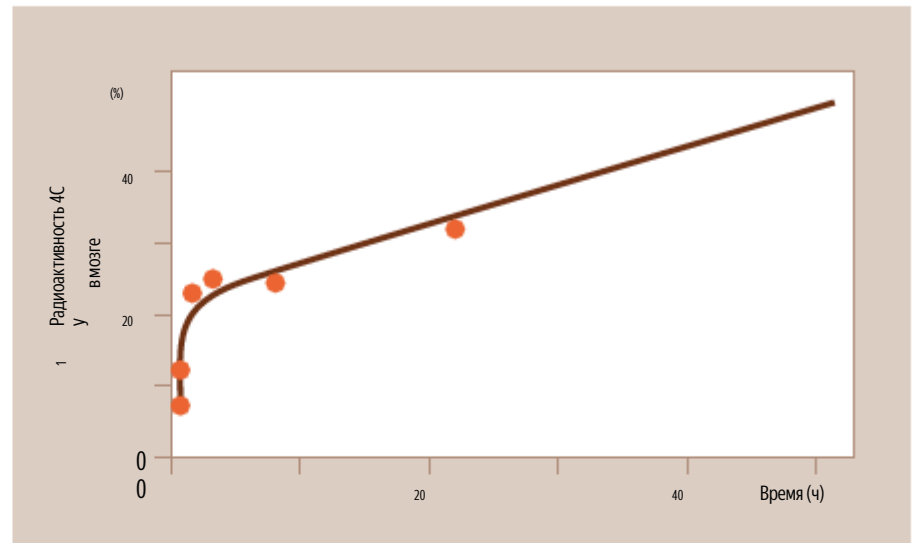


Рисунок 16. Общая экскреция радиоактивности (в процентах от общего введенного) в течение 5 дней после перорального приема 14 С - цитиколина. Показаны средние значения для шести человек.

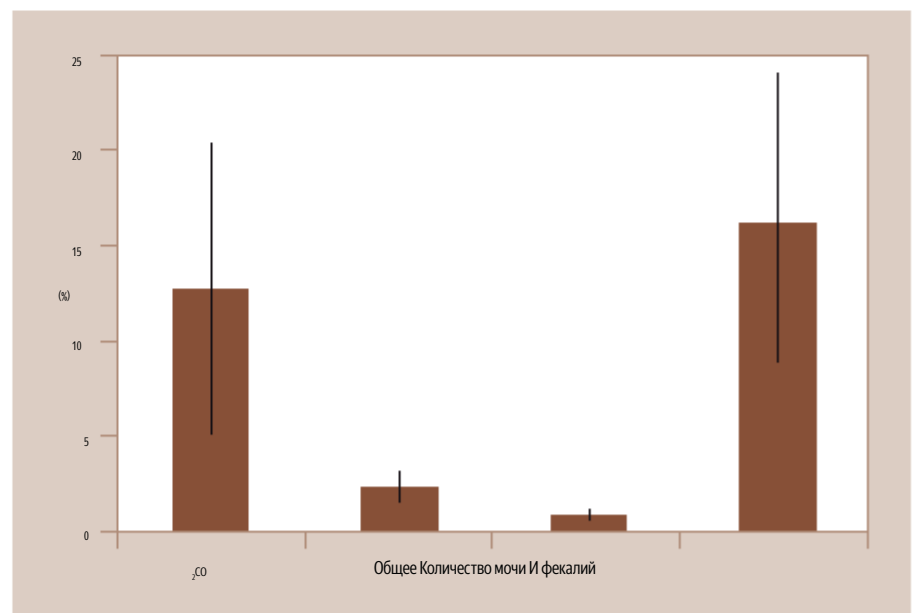
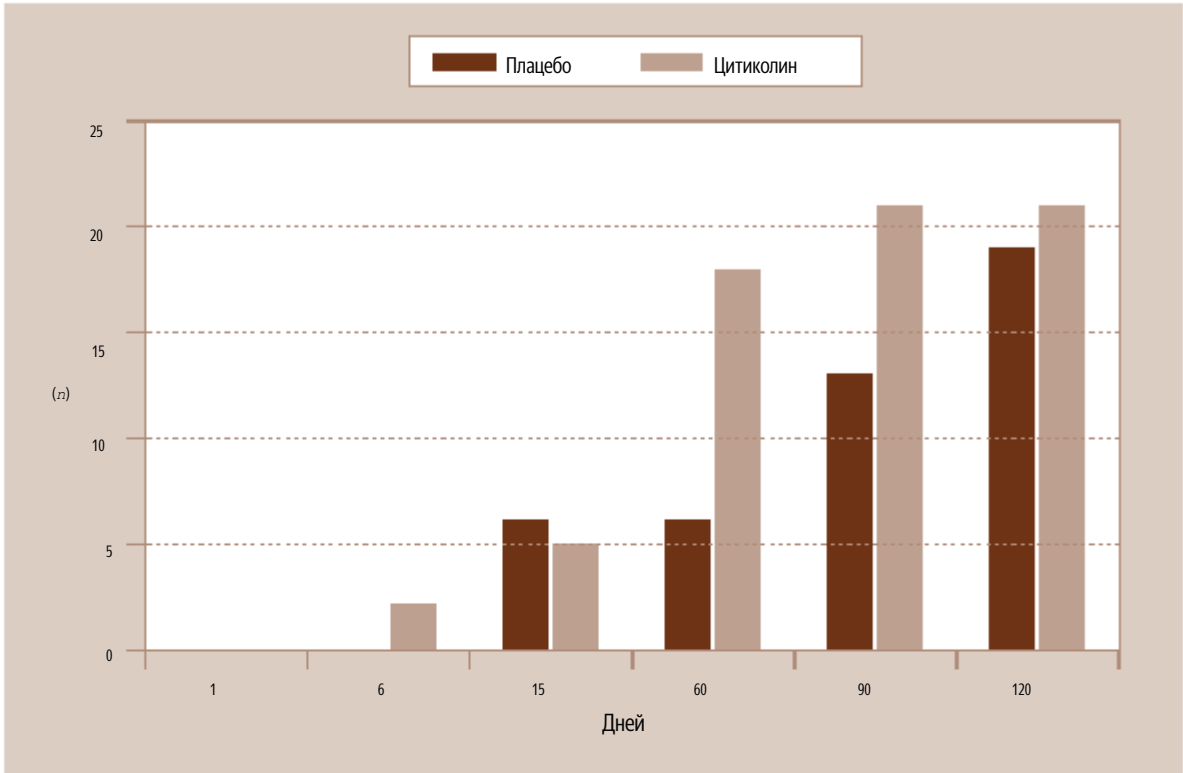


Рисунок 17. Нормализация состояния сознания в зависимости от времени и лечения; $p < 0,01$ на 60-й день.



пациенты ($p < 0,01$), у которых также наблюдалось более раннее восстановление различных причин (20% травматического происхождения), демонстрирующие сознание (рис. 17). Авторы также исследования эффективности цитиколина для улучшения отметили более высокую скорость восстановления после неврологического дефицита, общую скорость восстановления, тесно связанную с Прин- в активной группе. Через 120 дней оценка автономного компонентного анализа *cipal*. Авторы обнаружили, передвижение наблюдалось у 84% пациентов, что оказалось более эффективным у пациентов, относящихся к группе колина, по сравнению с 62,5% пациентов, получавших исполнительный фактор, чем у пациентов, относящихся к группе платцебо. Это различие было статистически вербальным фактором, и наибольший эффект был значимым с 60-го дня ($p < 0,01$). В таблице IV показаны достигнутые результаты у пациентов моложе 60 лет и окончательный результат, полученный в обеих группах, as as- при стабилизированном периоде нарушения сознания, оценка проводилась с использованием шкалы результатов Глазго. не превышающем трех недель. Они также подчеркнули, что Показатель смертности был одинаковым в обеих группах. Отчет о данных- отличная переносимость препарата и даже данные этого исследования показывают, что цитиколин сокращает время, вводимое интратекально, в течение некоторого времени, прошедшего до восстановления сознания [464, 465].

ускоряет восстановление после неврологического дефицита у пациентов с тяжелой травмой головы.

Делез и соавторы [463] сообщили, что цитиколин способен снижать уровни креатинфосфокиназы в сыворотке крови и уровни лактата в спинномозговой жидкости с уменьшением соотношения лактат / пируват у пациентов с тяжелым мозговым дистрессом и комой. Они также подчеркнули, что препарат очень хорошо переносится.

Огашива и соавторы [115] провели клиническое исследование на 101 пациенте с нарушениями сознания из

В отделении нейрохирургии Центра специального лечения Рамона и Кахаля в Мадриде, была изучена серия из 100 пациентов с травмой головы, получавших цитиколин до выписки, и их результаты были сравнены с результатами другой серии из 100 пациентов с аналогичными характеристиками, но которые не принимали цитиколин [466]. Лечение цитиколином начинали с доз 600-1200 мг/сут парентеральным путем, на этапе реабилитации переходили на 300-900 мг/сут пероральным путем. В

течение контролировалось путем оценки средней продолжительности комы, стойкости неврологических и психических симптомов, теста по шкале интеллекта взрослых Векслера и электрофизиологических исследований мышечного напряжения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление цитиколина к схеме лечения привело к уменьшению продолжительности посттравматической комы и частоты как неврологических, так и психических осложнений и позволило добиться лучшего эффекта при восстановлении после интеллектуальных нарушений и двигательного дефицита.

Raggueneau и Jarrige [467], в Национальном скоре Вэй провел во Франции, записанный 921 случай септической травмы головы, т. е. с начальным баллом по шкале комы Глазго 8 и менее. Из них 219 пациентов получали лечение цитиколином, что позволило распределить их на две группы для сравнения полученных результатов. Не было обнаружено существенных различий в смертности, но были замечены различия в количестве зависимых состояний, и наибольший эффект был обнаружен у пациентов с начальным значением 6-7 баллов по шкале комы Глазго (рис. 18). Цитиколин улучшил качество выживания, позволив чаще возвращаться в общество и к знакомым, а также к работе или учебе. Смертность при травмах головы существенно зависит от начальных повреждений, которые, за исключением эпидуральной гематомы, не поддаются никакому реальному терапевтическому разрешению.

Калатаюд и др. [468] сообщили о результатах влияния добавления цитиколина на лечение травмы головы. Было зарегистрировано двести шестнадцать пациентов, у которых начальный балл по шкале комы Глазго варьировал от 5 до 10. Из них 115 пациентов получали лечение цитиколином. Средняя введенная доза цитиколина составляла 4 г / сут. Анализ результатов показал, что цитиколин: - Сократил время пребывания в стационаре ($p < 0.05$) и продолжительность амбулаторного наблюдения ($p < 0.001$), причем различия были более выражены в группе пациентов с начальным баллом по шкале комы Глазго, варьирующимся от 5 до 7. - Способствовал восстановлению памяти, моторных нарушений. - Улучшение общего функционального результата (таблица V). Лозано [469] сообщил о влиянии терапии цитиколином на течение посттравматического церебрального отека в исследовании, проведенном на 78 пациентах с поражением головы присяжными с начальным баллом по шкале комы Глазго, варьирующимся от 5 до 7. Во всех случаях в начале и в конце исследования была выполнена компьютерная томография головы для оценки изменений в томографическом изображении отека головного мозга. Другие исследованные параметры включали продолжительность пребывания в больнице

Рисунок 18. Влияние лечения цитиколином на конечные результаты. Результаты выражены в процентах. $p < 0.001$ по сравнению с пациентами, не получавшими цитиколин.

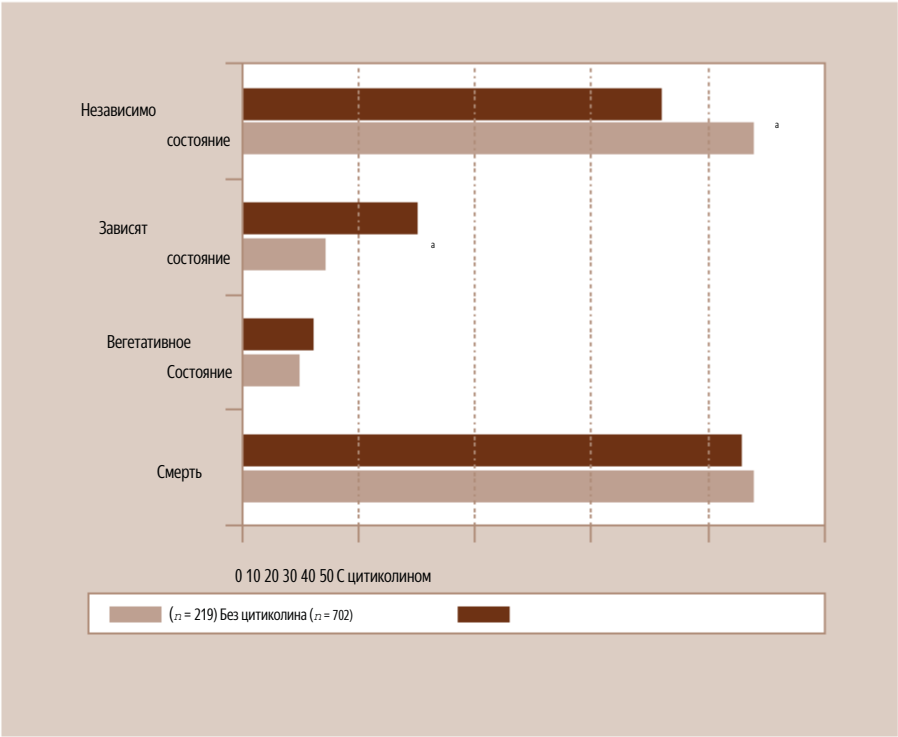


Таблица IV. Окончательные результаты в зависимости от лечения.

	Шкала результатов Глазго				
	Я	II	III	IV	V
Группа плацебо	12	5	4	3	6
Группа Цитиколина	11	9	3	2	5

Таблица V. Конечный результат, оцененный по шкале исходов Глазго (GOS), в зависимости от лечения ($p < 0.05$).

	Цитиколин	Контроль
GOS I	77	51
GOS II	19	31
GOS III	1	7
GOS IV	0	2
GOS V	18	10

Рисунок 19. Эволюция томографического изображения отека головного мозга после 14 дней лечения ($p < 0.005$).

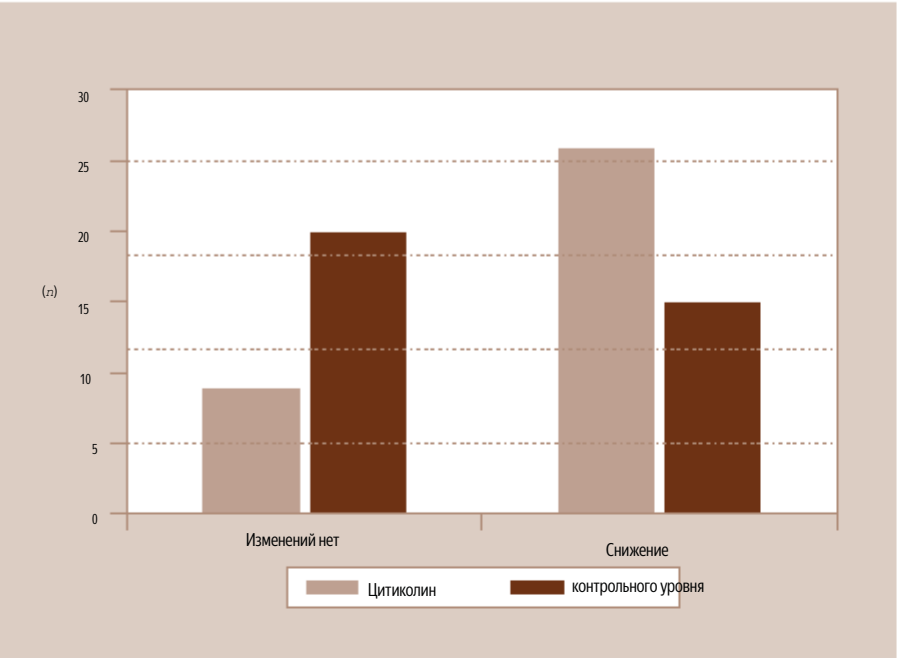


Таблица VI. Конечный результат, оцененный по шкале исходов Глазго (GOS), в зависимости от лечения (n.s.).

	Цитиколин	Контроль
GOS I	15	11
GOS II	8	8
GOS III	6	7
GOS IV	4	6
GOS V	6	7

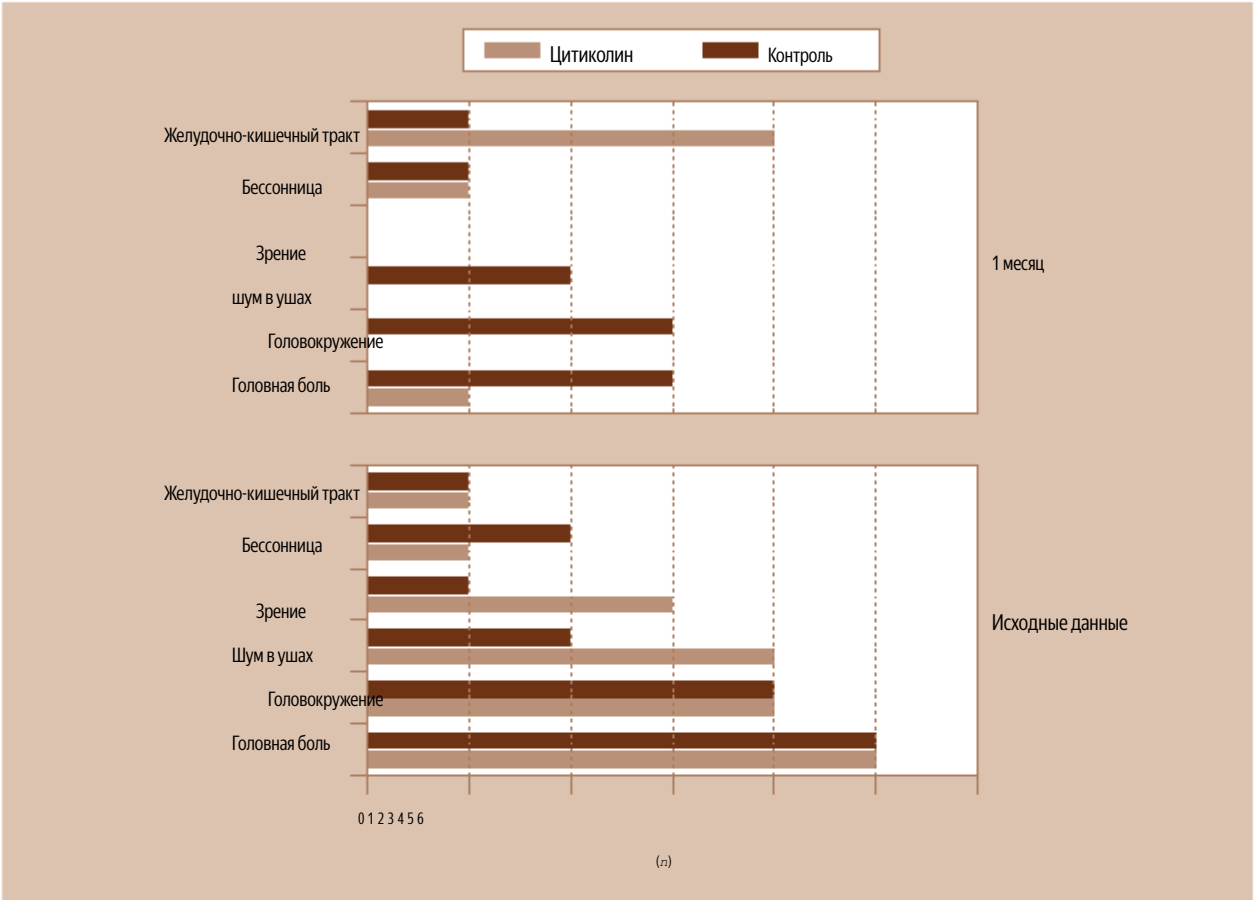
и степень автономии при выписке из больницы. Цитиколин вводили 39 пациентам в течение первых двух недель в дозе от 3 до 6 г / сут путем внутривенной инфузии. После 14 дней лечения цитиколином картина отека головного мозга изменилась, как показано на рисунке 19. Отек головного мозга уменьшился или нормализовался у большего числа пациентов, получавших цитиколин, по сравнению с контрольными пациентами, причем различия были весьма значительными ($p < 0.005$). Не было обнаружено существенных различий между обеими группами в терапевтических потребностях-

получены улучшения или методы лечения. Среднее время пребывания в стационаре составило $28,718 \pm 21,6$ дня в группе, получавшей активное лечение, и $37,323 \pm 35,22$ дня в контрольной группе, со статистически значимыми различиями ($p < 0.001$). Различия в конечных результатах, оцениваемых по шкале исходов Глазго, не достигли статистической значимости из-за низкого числа случаев и особых характеристик этого типа пациентов. Однако была отмечена тенденция к более благоприятному разрешению в группе пациентов, получавших цитиколин (таблица VI).

Левин [470] провел исследование на 14 пациентах с постконтактным синдромом после травмы головы легкой или средней тяжести. Этот синдром характеризуется, главным образом, появлением таких симптомов, как головная боль, головокружение, мнестические расстройства и нарушения сна. В этом исследовании у пациентов, получавших цитиколин в течение одного месяца, наблюдалось улучшение результатов тестов памяти, особенно тестов распознавания, которое было статистически значимым по сравнению с плацебо. На рисунке 20 показаны изменения в симптомах после одного месяца лечения. У пациентов, получавших цитиколин, были достигнуты большие улучшения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, за исключением желудочно-кишечного дискомфорта. Головокружение было значительно чаще у пациентов из группы плацебо после одного месяца исследования. Однако когда-либо в простом слепом исследовании у пациентов с легкой травмой головы [471], авторы не смогли доказать различий между цитиколином и контрольной группой в отношении эволюции постконкуSSIONных симптомов. Несмотря на это, CDP-холин считается терапевтическим вариантом при постконкуSSIONном синдроме [472].

Леон-Каррион и др. [473-475] исследовали в серии исследований влияние цитиколина на посттравматические расстройства памяти. В группе из семи пациентов с тяжелым дефицитом памяти эти авторы исследовали влияние приема 1 г цитиколина на мозговой кровоток, измеренное с помощью ¹³³ Техника ингаляции Xe. Были проведены два измерения, одно исходно, а другое через 48 часов, в тех же условиях, за исключением тех, что пациенты принимали препарат за час до теста. У всех пациентов при первом измерении была выявлена значительная гипоперфузия в нижнезадней области доли левой бедренной кости, которая исчезла после введения цитиколина. Во втором исследовании 10 пациентов с тяжелым дефицитом памяти были рандомизированы на две группы. Обе группы пациентов были подвергнуты программе реабилитации кратковременной памяти. Одна группа получала цитиколин по 1 г / сут перорально в течение трех месяцев, в течение которых продолжалась программа нейропсихологического лечения, в то время как другая группа

Рисунок 20. Динамика симптомов после сотрясения мозга после одного месяца лечения цитиколином или плацебо. Показано количество пациентов, сообщивших о каждом симптоме.



ему дали плацебо. Полученные результаты показаны в таблице VII, которые были более ранними в группе цитиколина с точки зрения а. Нейропсихологическая реабилитация, поскольку - более короткая продолжительность пребывания, раннее получение полноценной связи, в связи с приемом цитиколина достигается улучшение всех показателей сознания и облегчение когнитивных симптомов. оцениваемые области, достигающие статистически значимости в исследовании цитиколином беглость речи и тест Лурии на запоминание слов. Было опубликовано Citi-исследование [480,481], зарегистрированное как колин считается допустимым терапевтическим вариантом NST00545662. Исследование COBRIT, третья фаза, двойное слепое рандомизированное клиническое исследование для лечения посттравматических когнитивных расстройств, проводимое парами [476], также улучшило качество обследования в период с 20 июля 2007 г. по 4 февраля 2011 г. среди 1477 пациентов с целью определения

Обзор цитиколина по кокреновскому протоколу на предмет способности цитиколина положительно влиять на функциональное лечение черепно-мозговой травмы опубликован в базе данных "Со- и когнитивный статус у лиц со сложными заболеваниями" chrane [478].

Кришна и соавт. [479] провели рандомизированное исследование, пациенты были рандомизированы на 90-дневный режим однократного слепого, плацебо-контролируемого, одноцентрового, ежедневного энтерального или перорального приема цитиколина (2000 мг) или местно- выборочного исследования на выборке из 100 пациентов. Пациенты бо. Основным результатом были функциональные и когнитивные нарушения- были рандомизированы для получения цитиколина (2 г / сут / 60 нативный статус, оцениваемый через 90 дней с использованием ЧМТ- дней в день) или плацебо и оценок доклинических исследований Network Core Battery. Общий статистический анализ проводился при выписке, а через 30 и 90 минут использовался гистологический тест для анализа девяти шкал дней. Авторы пришли к выводу, что скорость восстановления - основная. Вторичные исходы были одинаковыми www.neurologia.com

Таблица VII. Баллы (среднее значение ± SD), полученные пациентами до и после лечения.

	Группа А (плацебо + реабилитация)		Группа В (цитиколин + реабилитация)	
	До	После	До	После
Внимание	95.60 ± 5.73	97.60 ± 2.19	82.00 ± 33.79	90.80 ± 20.57
Настороженность	88.40 ± 8.65	96.80 ± 1.79	89.60 ± 17.74	98.80 ± 1.79
Беглость речи	22.40 ± 9.91	23.60 ± 11.01	24.80 ± 14.65	31.80 ± 9.36*
Тест Бентона	8.20 ± 3.63	9.40 ± 6.95	8.80 ± 5.45	7.20 ± 3.70
Тест Лурии	62.80 ± 13.24	62.00 ± 11.58	63.20 ± 17.31	71.00 ± 12.98*

p<0,05 по сравнению с до лечения.

улучшение психики и когнитивных функций, оцениваемое через 30, 90 и 180 дней, и изучение долгосрочного сохранения эффекта лечения. Основным результатом был функциональный и когнитивный статус, оцененный через 90 дней с использованием. Показатели благоприятного улучшения по шкале исходов Глазго -Ех-, как правило, составляли 35,4% в группе цитиколина и 35,6% в группе плацебо. Для всех других шкал скорость улучшения варьировалась от 37,3 до 86,5% в группе цитиколина и от 42,7 до 84,0% в группе плацебо. Группы цитиколина и плацебо существенно не различались при 90-дневной оценке - глобальное отношение шансов (ОШ), 0,98; 95% достоверность- terval (95% ДИ), 0,83-1,15-; кроме того, не было существенного эффекта от лечения в двух подгруппах тяжести - глобальное ОШ, 1,14 (95% ДИ, 0,88-1,49) и 0,89 (95% ДИ, 0,72-1,49) для средней / тяжелой и осложненной черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести., относительно перспективно... При 180-дневном обследовании группы citico- line и группы плацебо существенно не различались в отношении первичного результата (общий ОР, 0,87; 95% ДИ, 0,72-1,04). В соответствии с полученными результатами авторы пришли к выводу, что среди пациентов с черепно-мозговой травмой применение цитиколина по сравнению с плацебо в течение 90 дней не привело к улучшению функционального и когнитивного статуса.

Испытание COBRIT является крупнейшим исследованием, проведенным с применением цитиколина по этому показанию, но существует несколько методологических проблем, которые серьезно ставят под сомнение достоверность и применимость полученных результатов. Это исследование было независимым, финансировалось Национальным институтом здравоохранения США, с ограниченным бюджетом. Первое, на что следует обратить внимание, - это расчет размера выборки. Авторы выбрали препарат

ИЛИ 1,4 как эффект от лечения, когда в самых последних публикациях; величина эффекта цитиколина составила 1,26 у пациентов с острым ишемическим инсультом , менее гетерогенной патологией, чем травматическое повреждение головного мозга. Похоже, что размер выборки был рассчитан на основе количества пациентов, которое можно было себе позволить, а затем соответственно была установлена стоимость лечения, а не основываясь на эффекте препарата. Более консервативный и реалистичный ОР, равный 1,2 или менее, привел бы к гораздо большему размеру выборки, но это , вероятно, было бы неподъемно для авторов . Еще один момент, который следует учитывать, заключается в том, что авторы смешали разные популяции, перепутав легкую, умеренную и тяжелую черепно-мозговую травму. Патологоанатомическая физиология, локализация и траектория выздоровления у этих групп могут сильно различаться. Одним из способов избежать этого было бы использование рандомизированной, подобранной выборки. Такое смешение тяжести поражения является явным источником неоднородности и должно рассматриваться как важный сбивающий с толку фактор при анализе и интерпретации данных. Кроме того, орально-энтеральное введение цитиколина, используемое в этом исследовании, полностью нетипично, не одобрено ни в одной стране, ранее не проходило научных испытаний и, кроме того, не подходит для многих пациентов, включенных в исследование. Но самым спорным моментом является плохое соблюдение режима лечения. Комплаентность только 44,4% пациентов, принявших более 75% ожидаемого приема лекарств, является очень низкой и требует объяснения. Отказ от активного лечения - это не то же самое, что прием pla- cebo, с точки зрения получаемого стандарта медицинской помощи. Это означает, что менее половины па-

пациенты получали нечто близкое к терапевтической дозе CDP-холина при лечении пациентов цитиколином. Таким образом, исследование COBRIT не является черепно-мозговой травмой. "окончательное" исследование цитиколина, особенно при Интересны результаты, полученные
Варадарой- только что описанные методологические затруднения связаны с Джу и Анантхакишаном [485], принимался во внимание демонстративный эффект. синергический эффект при применении цитиколина.-

Учитывая противоречия, возникшие после публикации tered вместе с церебролизин, поскольку пациенты участвовали в исследовании COBRIT, был опубликован мета-анализ - лечение с этой ассоциацией имело лучший результат для оценки реальной эффективности цитиколина, чем пациенты, получавшие только цитиколин. Титов и др. в лечении пациентов с черепно-мозговыми травмами. al [486] также продемонстрировал положительный эффект от систематического поиска соответствующих терминов в отношении комбинации цитиколина и церебролизина в изданиях Medline, Embase и Grupo Ferrer da- "Лечение черепно-мозговой травмы в острой стадии" tabase (компания, занимающаяся маркетингом продукта в sev-фаза. Триммел и соавт. [487] исследовали потенциальные страны), чтобы выявить все опубликованные данные о неоспоримой роли введения цитиколина в травматических обоснованных сравнительных клинических испытаниях цитиколина у пациентов с черепно-мозговой травмой, проходивших лечение в Венском университете Новой Зеландии- пациенты с травмами головы в острой фазе. Исследования проводились в больнице тадт. В ретроспективном анализе подгрупп, выявленном путем поиска в электронных базах данных, scap- они сравнили 67 пациентов на месте исследования, получавших лечение, используя справочники статей и консультируясь с цитиколином (3 г / день / 3 недели внутривенно) и экспертами в этой области и фармацевтическим центром, - 67 подобранных пациентов из других австрийских центров rapu (Grupo Ferrer). Для включения в метаанализ были включены пациенты, не получавшие цитиколин. В анализ были включены пациенты с умеренной степенью тяжести черепно-мозговой травмы. Анализ показал значительный эффект цитиколина в острой фазе черепно-мозговой травмы, за исключением сравнительных исследований, и превзошел независимость в снижении показателей смертности в comes, оцененных по шкале исходов Глазго, смертности в отделении интенсивной терапии (5% против 24%; p или аналогичные шкалы. Все исследования с рандомизацией пациентов $<0,01$) во время пребывания в больнице (9% против 24%); p = были включены пациенты любого возраста или пола. Без ограничений - 0,035), и после шести месяцев наблюдения (13% верификации- применялось в отношении доз, способа введения или sus 28%; $p = 0.031$). Значительное сокращение продолжительности лечения. Отсутствие ограничений в отношении частоты неблагоприятных исходов (34% против 57%); $p =$ язык, дата публикации или статус публикации 0.015) также был обнаружен и применен в сравнении с наблюдаемым . Первичным показателем эффективности было ожидаемое соотношение смертности (0,42 против 0,84) независимо от времени в конце запланированного приема в группе цитиколина (рис. 22). Ахмади и соавт. [488] период низкой активности, оцениваемый как результат Глазго, опубликовал двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором оценка по шкале 4-5 баллов отражает отличный результат у 30 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. или с легкими последствиями, которые гарантируют независимое- В соответствии с протоколом IRCT20140611018063N7-состояние здоровья после черепно-мозговой травмы. В и резюме пациенты были случайным образом разделены систематический поиск выявил 23 клинических исследования, но на три группы: А (контроль), В (цитиколин 0,5 г / 12 только 12 были признаны действительными для мета-анализа - часы / 24 дня внутривенного введения) и С (цитиколин 1,5). Исследованиях участвовали пациенты 2,706 г / 12 часов / 14 дней, внутривенно), но после того, как АС- с легкой, средней или тяжелой черепно-мозговой в Крыму объяснили способы, описанные в статье, эти присяжные лечение в острой фазе с цитиколина или группы, изменить: а (цитиколин 0,5 г / 12 часов / 24 Нет. Дозы цитиколина варьировались от 250 мг в сутки внутривенно), В (цитиколин 1,5 г / 12 часов / 14 6 г в сутки, вводимый перорально или парентерально. дней внутривенно) и С (плацебо). Это несоответствие- Продолжительность лечения варьировалась от 7 до 90 дней, что затрудняет интерпретацию результатов в течение дней. Согласно формальному метаанализу, основанному на том, что если групповое назначение было первоначальным, то на модели случайного эффекта (рис. 21), использование цитико- значимого дозозависимого эффекта цитиколина может быть связано со значительным увеличением be, но при назначении, указанном в ра- коэффициентах независимости с OR 1,815 (95% per, результаты трудно интерпретировать, но au- CI, 1,302-2,530), но при значительной неоднородности thors пришли к выводу, что цитиколин не оказывал положительного эффекта ef. - ($\chi^2=54.6\%$; **был выявлен $p = 0.001$**), отражающий влияние на исход таких пациентов.

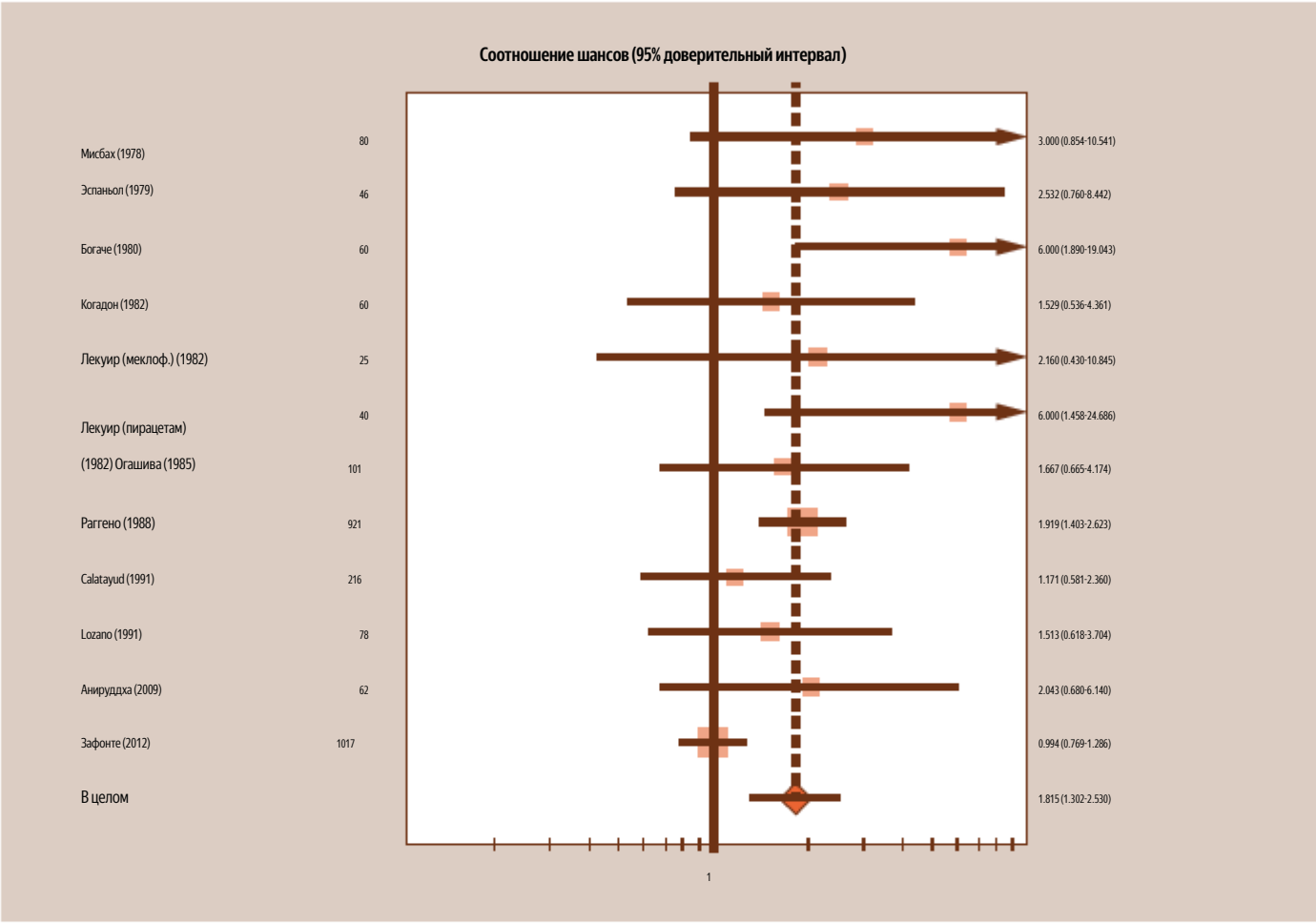
временной разрыв в 34 года между исследованиями включал

Другие опубликованные исследования

выявили значительный ef- в метаанализе. Метаанализ влияния цитиколина на восстановление пациентов с моделью фиксированных эффектов получил OR 1,451 (95% тяжелых травм головы [489], особенно у пациентов с CI 1,224-1,721), что подтверждает полученные результаты. с диффузными повреждениями аксонов [490-492]. Но другой метаанализ с некоторыми ограничениями показал В качестве вывода было показано, что

пациенты, о которых были опубликованы [483,484], демонстрирующие нейтральные эффекты,

Рисунок 21. Результаты мета-анализа влияния цитиколина на самостоятельность после черепно-мозговой травмы, основанного на модели случайных эффектов: отношение шансов 1,815 (95% ДИ: 1,302-2,530). Перепечатано с разрешения J.J. Secades. Цитиколин для лечения травм головы: систематический обзор и мета-анализ контролируемых клинических испытаний. J Травма Лечение. 2014; 4: 227. doi:10.4172/2167-1222.1000227.



тем, у кого начальный балл по шкале комы Глазго составляет 5-7 баллов, полезно включить цитиколин в их терапевтический режим, поскольку этот препарат ускоряет реабсорбцию церебрального отека и восстановление как сознания, так и неврологических расстройств, что приводит к более короткому пребыванию в больнице и улучшению качества выживаемости при большей степени независимости. Агарвал и Патель [493] в своем системном обзоре роли цитиколина в ведении пациентов с черепно-мозговой травмой пришли к выводу, что функциональные исходы были значительно улучшены цитиколином у этих пациентов. Эти эффекты могут быть объяснены фармакодинамикой препарата и его плейотропным действием на механизмы, участвующие в развитии травматического повреждения головного мозга [494,495]. Также доступны два полных

недавних обзора о роли цитиколина в лечении пациентов с черепно-мозговой травмой [496,497].

Острое цереброваскулярное заболевание и последствия

Нейробиологические процессы, участвующие в патофизиологии ишемии головного мозга, чрезвычайно сложны [498]. По этой причине, некоторые АУ-ТОРов постулируется необходимость в использовании многофункциональный методы лечения этой болезни [499-504], для intracere-брал кровоизлияний [505,506], и для восстановления фазы [507,508]. Как экспериментально показано, citico-line является препаратом, обладающим плейотропным действием, включая активацию метаболизма нейронов, стабилизацию мембран нейронов и их функции, а также-

нарушение нейротрансмиссии [20,39-41, 180,281, 282]. Различные исследования цитиколина, проведенные в шестидесяти годах, показали его эффективность в уменьшении неврологических симптомов у пациентов с церебральной ишемией [509,510].

Хазам и соавт. [511] провели двойное слепое исследование для оценки влияния цитиколина на функциональное восстановление после гемиплегии у 165 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Эти авторы показали, что цитиколин в дозе 1000 мг / сут в течение восьми недель превосходил плацебо, особенно в отношении восстановления моторики верхних конечностей, и пришли к выводу, что цитиколин способствует естественному восстановлению после гемиплегии.

Гоас и соавт. [512] провели двойное слепое исследование, в котором сравнивали цитиколин (750 мг / сут/10 дней внутривенно) и плацебо у 64 пациентов с церебральным инфарктом, начавшимся менее чем за 48 часов до этого..... *pous*. As-оценка через три месяца показала, что цитиколин превосходит плацебо в отношении улучшения двигательного дефицита ($p < 0,05$), гипертонии ($p < 0,03$), восстановления походки ($p < 0,02$), изменения во времени при отслеживании электроэнцефалографического tracing ($p < 0,01$) и психометрические тесты ($p < 0,05$), достигая большего числа независимых состояний (51,6% с цитиколином; 24,24% с плацебо) (рис. 23). В исследовании с теми же характеристиками, Boudouresques и соавт. [513] достигли аналогичных результатов. В это исследование были включены 52 пациента, из них 27 пациентов получали цитиколин (750 мг / сут/10 дней внутривенно) и 25 - плацебо. Оценка была проведена через 10 дней и показала, что у получавших цитиколин пациентов было лучшее течение в отношении нарушений сознания, с восстановлением сознания в 66,7% случаев по сравнению с 32,0% в группе плацебо ($p < 0,01$) и синдромами дефицита (82,6 и 54,5% пациентов выздоровели при применении цитиколина и плацебо соответственно; $p < 0,04$) и электроэнцефалографические прослеживания (83,3% с цитиколином по сравнению с 35,3% с плацебо; $p < 0,01$). В обоих исследованиях переносимость цитиколина была оценена исследователями как отличная.

Корсо с соавторами [514], в двойном слепом исследовании Сити-Колин (1 г/сут/30 дней внутривенно) в сравнении с местом в выборке из 33 больных, отмечено, что в конце исследования синдрома дефицита улучшилось в 76,5% пациентов, получавших цитиколин ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо), в то время как улучшение электроэнцефалографии наблюдалось у 70,6% пациентов ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо).

Тазак и соавторы [515] провели двойное слепое проспективное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование ценности цитиколина для лечения острого инфаркта головного мозга. Шестьдесят три японских академических центра приняли участие в этом исследовании, в которое было включено в общей сложности 272 пациента после строгого наблюдения за-

Рисунок 22. Влияние лечения цитиколином на показатели смертности и неблагоприятных исходов. Отделение интенсивной терапии: отделение интенсивной терапии).

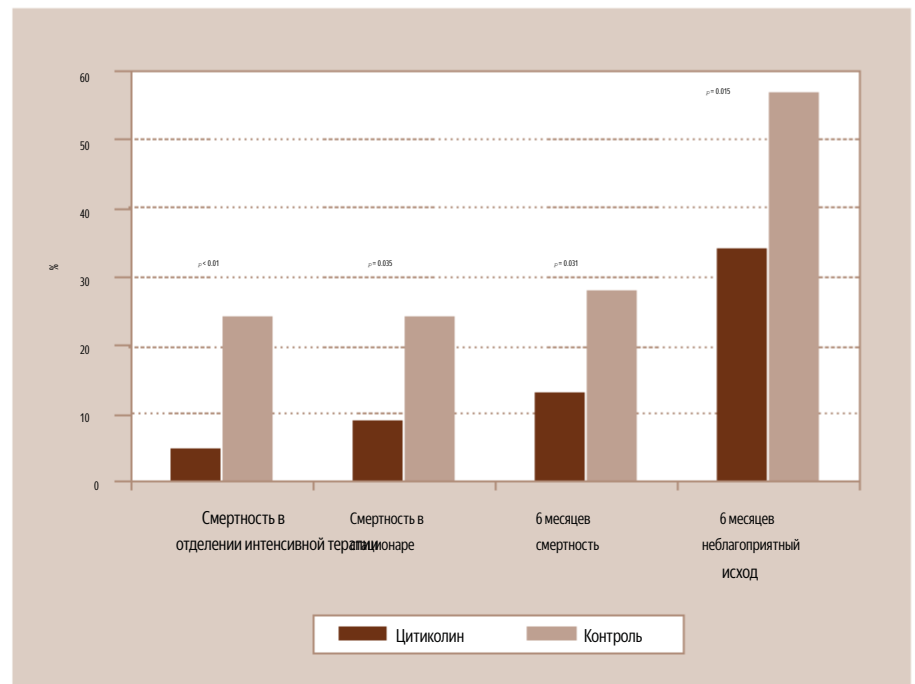
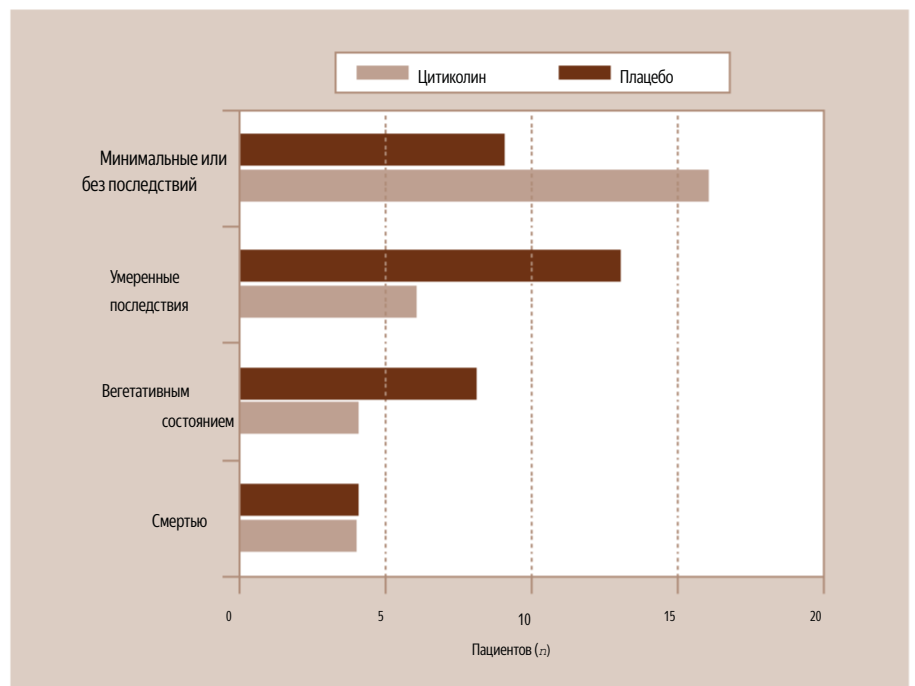


Рисунок 23. Результат в зависимости от лечения, подтверждающий количество хороших результатов, достигнутых с помощью цитиколина по сравнению с контрольной группой.



критерии отбора. Пациенты были рандомизированы для получения внутривенного введения цитиколина или физиологического раствора по 1 г / сут (плацебо) в течение 14 дней. В конце лечения, Сити- Колин было показано, чтобы значительно улучшить сознание (51% против 33% в группе плацебо; $p < 0.05$) и общее улучшение (52% против 26%; $p < 0.01$), включая в качестве ковариативного базового показателя NIHSS, а общие показатели полезности (47% против 24%; $p < 0.001$). Кроме того, через 12 недель происходит меньше осложнений ($p < 0.05$). Доля пациентов, получавших цитиколин, увеличилась в группе пациентов (1%), которые достигли балла BI в диапазоне от 85 до 100 по сравнению с группой, получавшей плацебо (8,1%). Их было 39,1% для плацебо, 61,3% для дозы 500 мг, авторы пришли к выводу, что цитиколин эффективен на 39,4% при дозе 1000 мг и на 52,3% при дозе 2000 мг и безопасен для лечения острого церебрального синдрома в дозе 50 мг. Соотношение шансов на улучшение исхода инфаркта миокарда. Эти результаты согласуются с результатами, о которых сообщили *we* 2,0 для дозы 500 мг и 2,1 для 2000 других авторов [516-519]. доза в мг. Отсутствие эффективности, наблюдаемое при приеме 1000 мг.

Гильен и соавторы [520] сообщили о сравнительном, раннем исследовании эффективности цитиколина для лечения острого ишемического инсульта по сравнению с традиционной терапией, показавшем значительно более высокое улучшение в группе цитиколина по сравнению с контрольной группой. В открытых исследованиях, проведенных Брувайлером и соавт. [521] и Фридманом и соавт. [522], также были достигнуты результаты в пользу цитиколина, с значительным клиническим улучшением состояния пациентов и отличным профилем безопасности препарата. Альвиарес и Гонсалес [523] сообщили о положительном эффекте цитиколина в двойном слепом исследовании, проведенном в Венесуэле. Леон-Хименес и соавт [524] оценивали корреляцию между цитиколина воздействия и Функциональными исхода при выписке и на 30 и 90 дней после инсульта, По данным ретроспективного случай-контроль на систематичность описательной базы данных из трех реферал больницы в Мексике.

Во второй половине 90-х годов в Соединенных Штатах было начато изучение пероральной цитико- линии для лечения острого ишемического инсульта. Первым клиническим исследованием было рандомизированное исследование "доза-эффект" [525]. В этом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивались три дозы цитиколина (500 мг, 1000 мг и 2000 мг перорально) с плацебо для документирования безопасности препарата, поиска оптимальной дозы и сбора данных об эффективности цитиколина для лечения острого ишемического инсульта. В общей сложности 259 пациентов с ишемическим инсультом на территории средней церебральной артерии были обследованы в течение 24 часов после появления симптомов. Пациенты были рандомизированы на четыре группы: прием плацебо или 500, 1000, или 2000 мг цитиколина перорально в день в течение шести недель. Оценивалось полное выздоровление пациента в конце шестинедельного периода лечения и после последующего периода наблюдения в шесть дополнительных недель. Основной конечной точкой эффективности был индекс Бартеля (BI) через 12 недель. Вторые дополнительные конечные точки включали модифицированную шкалу Рэнкина (mRS), шкалу инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS), Мини-экзамен по психическому состоянию-

инфляции (MMSE), продолжительности пребывания в стационаре и смертности. Между группами была обнаружена значительная разница в функциональном состоянии в пользу цитиколина . (BI, mRS), неврологическая оценка (NIHSS) и когнитивная функция (MMSE). В регрессионном анализе

был обнаружен значительный эффект лечения цитиколином

группа может быть связано с большим перевесом пациентов входят в эту группу и их беднее ной- rological статус на исходном уровне. Средний балл в MRS составил 3,1 балла при приеме плацебо, 2,5 балла при приеме цитиколина в дозе 500 мг, 3,1 балла при приеме 1000 мг и 2,6 балла при приеме 2000 мг, при этом была обнаружена значительная разница между группами, принимавшими 500 мг и плацебо ($p < 0.03$). Серьезных побочных эффектов или летальных исходов, связанных с приемом цитиколина, замечено не было. Согласно этим результатам, при пероральном применении цитиколина достигается лучший функциональный результат, и 500 мг является наиболее эффективной дозой цитиколина.

Во втором многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [526] приняли участие 394 пациента с острым ишемическим инсультом, возникшим в средней мозговой артерии менее чем за 24 часа до этого и с оценкой NIHSS 5 или выше. Пациентам был назначен пероральный прием плацебо ($n = 127$) или цитиколина в дозе 500 мг / сут ($n = 267$). Лечение было продолжено в течение шести недель, и впоследствии было проведено последующее наблюдение в течение еще шести недель. Среднее время поступления составило 12 часов после инсульта, а средний возраст пациента составил 71 год в группе плацебо и 71 год в группе цитиколина. Хотя средний исходный показатель NIHSS был одинаковым в обеих группах, у большей части пациентов был базовый показатель NIHSS < 8 (34% против 22%; $p < 0.01$). Запланированная первичная конечная точка (логистическая регрессия для пяти категорий BI) не соответствовала пропорциональному нечетному предположению и поэтому не была надежной. Не было замечено существенных различий между группами по любой из запланированных вторичных переменных, включая BI 95 или выше через 12 недель (плацебо 40%, цитико- линия 40%) или уровень смертности (плацебо 18%, цитиколин 17%). Однако, последующий анализ подгрупп показал, что у пациентов с инсультом средней и тяжелой степени , определяемым по базовому баллу NIHSS 8 или выше, лечение цитиколином давало большие шансы на достижение полного выздоровления, определяемые как BI ≥ 95 через 12 недель (21% плацебо, 33% цитиколина; $p = 0,05$), в то время как различий не было

Влияние цитиколина на снижение мозгового инсульта обнаружено у пациентов с

инсультом легкой степени тяжести, т.е. с базовым баллом NIHSS <8. Параллельно не исследовалось никаких серьезных нежелательных явлений при объемном введении. Были обнаружены побочные эффекты препарата, что свидетельствует о том, что первый проведенный анализ был пилотным исследованием для оценки его безопасности. Основываясь на этих данных, цитиколин может оказывать влияние на объем поражения, измеряемый с помощью считается безопасным препаратом, который может вызывать благоприятный эффект при магнитно-резонансной томографии с диффузионным взвешиванием при остром инфаркте головного мозга у пациентов с острым инфарктом средней и тяжелой степени тяжести [529]. Это исследование приняли участие 12 пациентов из первого клинического

Последним клиническим исследованием, проведенным в США, было исследование цитиколина в Соединенных Штатах [525]. Le-исследование ECCO 2000 [527]. В этом исследовании рост опухоли наблюдался у трех из четырех пациентов, характеристики которых были аналогичны предыдущим, получавшим плацебо, в то время как уменьшение поражения у 899 пациентов с острым объемом от умеренной до тяжелой степени было отмечено у семи из восьми пациентов, перенесших ишемический инсульт (базовый балл NIHSS ≥ 8), возникший при лечении цитиколином ($p < 0,01$, с исходным уровнем NI-в средней мозговой артерии в течение последних 24 часов по шкале HSS в качестве ковариации). Второй двойной слепой анализ часов. Пациенты были рандомизированы для получения citico- исследования, разработанного специально для этой цели, т.е. для измерения line 2000 мг / сут ($n = 453$) или плацебо ($n = 446$) путем изменения объема поражения с использованием взвешенного по диффузии перорального приема в течение шести недель с последующими последующими методами, было набрано 100 пациентов, которые находились на низком уровне в течение дополнительных шести недель. Первичным исследованием, в котором доминировал прием цитиколина в дозе 500 мг / сут или место- конечной точкой была доля пациентов, получавших бо пероральным путем в течение шести недель [530]. Эти пациенты со снижением па- на 7 и более баллов по шкале NIHSS должны быть зачислены в течение 24 часов после появления симптомов- через 12 недель. В конце исследования у 51% пациентов с началом заболевания и исходным показателем NIHSS 5 баллов в группе плацебо и у 52% пациентов с объемом поражения в баллах или более в группе церебрального цитиколина было достигнуто уменьшение объема серого вещества на 7 или 1-120 см³ при взвешенном по диффузии большем количестве баллов по шкале NIHSS без существенной магнитно-резонансной томографии. Технология нейровизуализации не позволяет выявить межгрупповых различий. Напротив, были различия (взвешенный по диффузии магнитный резонанс был тенденцией в пользу цитиколина в достижении визуализации, взвешенный по Т-шкале магнитно-резонансный томограф- полное неврологическое восстановление, определяемое по шкале NIHSS, взвешенный по перфузии магнитно-резонансный томограф- по шкале NIHSS 1 или менее (40% при приеме цитиколина и ангиографии с магнитно-резонансной томографией) по сравнению с 35% при приеме плацебо; $p = 0,056$), а при ком - выполнялись исходно и на 1-й и 12-й неделях.

полное функциональное восстановление, определяемое по баллу BI основной конечной точки, заключалось в прогрессировании ишемического поражения 95 или выше (40% с цитиколином по сравнению с 35% с оценкой от исходного уровня до окончательной оценки через 12 недель в качестве плацебо; $p = 0,108$). Что касается mRS, то 20% измеряется с помощью магнитно-резонансной томографии.

Пациенты в группе плацебо достигли полного первичного анализа, запланированный анализ мог быть выполнен при 41 выздоровлении (mRS ≤ 1), по сравнению с 26% пациентов, получавших цитиколин, и 40 пациентами

в группе цитиколина, разница статистически значима при лечении плацебо, и существенных различий не было

, достоверно значимых ($p = 0,025$). Различий не было - были найдены. От исходного уровня до 12 недель ишемические интервалы между лечениями с точки зрения смертности или объема поражений увеличились на $180 \pm 107\%$ в группе серьезных нежелательных явлений, но были значительными в группе себо и на $34 \pm 19\%$ в группе цитиколина.

Наблюдалось снижение частоты обострения инсульта (3% при вторичном анализе показали это с 1 по неделю приема цитиколина по сравнению с 6% при приеме плацебо; $p = 0,02$). На 12-й неделе объем поражения уменьшился на $6,9 \pm 2,8$ см³

с другой стороны, частота новых инсультов была снижена - в группе плацебо и на $17,2 \pm 2,6$ см³ с

складками у пациентов, получавших цитиколин (2,9% цитиколина ($p < 0,01$). Значительным выводом в этом

случае с плацебо по сравнению с 1,8% при применении цитиколина), т.е. в исследовании была большая корреляция, существующая независимо от снижения риска на 62,1%. Последующий анализ, оценивающий лечение, между уменьшением объема поражения, эффектом цитиколина в глобальном множественном исходе и клиническим улучшением, подтверждает идею

оценки с использованием метода обобщенной оценки - используя эту методологию для оценки лечения инсульта -

уравнения сопряжения, определенные Тилли и др. [528], подтверждают. В исследовании ECCO 2000 [527], для оценки влияния цитиколина на полное выздоровление было проведено дополнительное исследование,

учитывающее долю пациентов, перенесших ком, по всем 3 используемым шкалам, т.е., достиг объема поражения [531]. Это

дополнительное исследование имело три оценки об- 0-1 по шкале NIHSS, 0-1 по mRS и jectives. Первой целью была оценка эффектов

≥ 95 в BI через 12 недель. Было показано, что цитиколин является препаратом по объему хронического поражения, измеренному значительно превосходящим плацебо, достигая этого с помощью Т-последовательностей магнитно-резонансной томографии при

полном выздоровлении в 19% случаев, как com- во всей выборке пациентов, хотя эта оценка

снизилась до 14% в группе плацебо (OR 1,32; 1,03 - удалось провести только у 676 пациентов). Второй 1.69; $p = 0,03$).

цель состояла в том, чтобы проанализировать влияние цитиколина на изменение

Таблица VIII. Результаты, полученные через три месяца по индивидуальным шкалам.

	Исследования (<i>n</i>)	Пациенты (<i>n</i>)	Коэффициент шансов Peto (95% ДИ)	<i>p</i>
NIHSS ≤ 1	4	1,372	1,34 (1,05-1,71)	0,020
Масис ≤ 1	4	1,351	1,45 (1,11-1,90)	0,007
BI ≥ 95	4	1,372	1,28 (1,03-1,59)	0,003

95% ДИ: 95% доверительный интервал; NIHSS: шкала инсульта Национального института здравоохранения; mRS: модифицированная шкала Ранкина; BI: индекс Бартела.

в объеме поражения с использованием магнитно- резонансной томографии с диффузионным взвешиванием, выполненной на исходной и 12-й неделе. Для этой второй цели был набран сто восемьдесят один пациент , из которых только 134 пациента подлежали оценке. Третья цель- онных был методологический характер, то есть, по- соблазнить было сделано для корреляции клинических изменений изменение объема и, чтобы проверить, если объем поражения ре- водства были связаны с клиническим улучшением. Не было обнаружено существенных различий в оценке объема хронического поражения (медиана 25 см³ для цитиколина; медиана 31,3 см³ для плацебо). Диффузионно-взвешенное исследование показало, что в группе плаце- бо (*n* = 71) степень поражения увеличилась на 30,1 ± 20,5%, при медиане -8,7%, в то время как изменение произошло в группе цитиколина (*n* = 63) составил 1,3 ± 14,3%, при медиане -22,9%, несущественная разница (*p* = 0.077). Однако, когда лого- ритм изменения были проанализированы и базового NIHSS результат был представлен в качестве ковариат, диф- ференции была значительной (*p* = 0.02). В этом диффузионно- взвешенных substudy, 54% пациентов в контрольной группе и 675 цитиколина у пациентов было показано, что снижение объема поражения срав- нению с исходным уровнем, но разница не существенная (*p* = 0.122). У пациентов, имеющих у основания кортикальное поражение объемом от 1-120 см³ при анализе результатов было отмечено увеличение поражения на 40,5 ± 28,7% у пациентов, получавших плацебо (*n* = 47), с медианой 4,5%, в то время как у пациентов, получающих лечение цитиколином (*n* = 43) дефицит увеличился на 7,3± 19,9%, при медиане -23,9%. Разница между группами была статистически значимой (*p* = 0,006, медиана сравнения- изон). В этой подгруппе пациентов с начальными кортикальными поражениями объемом 1-120 см³ , уменьшение объема поражения произошло у 47% пациентов в группе плацебо и у 70% пациентов в группе цитико- линии. Разница была значительной и составила значение *p* = 0.028. Также произошло снижение объема.

показано, что это значительно коррелирует с клиническим улучшением состояния пациентов.

Хотя результаты, полученные в исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах с применением цитиколина перорально для лечения острого ишемического инсульта, не были убедительными в эффективности цитиколина, можно видеть, что, помимо безопасности препарата, существует определенная тенденция к улучшению прогноза у пролеченных пациентов. Поскольку в настоящее время не существует нейропротекторного препарата, эффективность которого была бы доказана для лечения этого тяжелого состояния [532], было решено провести метаанализ результатов, полученных при применении перорального цитиколина при лечении острого ишемического инсульта, чтобы изучить влияние препарата на нервно- логическое и функциональное восстановление пациентов [533].....Для этого, следуя методам Кокрановской библиотеки [534] и рекомендациям Международной конференции по гармонизации [535], был проведен всеобъемлющий поиск литературы как в Medline, так и в нашей собственной базе данных литературы. Этот поиск показал, что только четыре двойных слепых, случайных всесторонние клинические исследования проводились с пероральными цитиколина для лечения острого ишемического инсульта, а именно четыре испытания, проведенные в США [525-527,529]. Общая выборка включала 1652 пациента, 686 пациентов в группе пла- себо и 966 пациентов в группе цитиколина (381 в дозе 500 мг / сут, 66 в дозе 1000 мг /сут и 519 в дозе 2000 мг /сут). Первый анализ проводился индивидуально, независимо от дозы и в общей пробе пациента. Что касается полного неврологического восстановления покрытия (NIHSS ≤1) через три месяца, отношение шансов составило 1,22 (0,98; 1,52), не достигая статистической значимости. (*p* = 0,07); напротив, значительные различия в пользу цитиколина были получены при анализе пациентов, которые достигли практически полного восстановления повседневной жизнедеятельности (BI ≥95) через три месяца -OR, 1,26 (95% ДИ, 1,02-1,55); *p* = 0,01- и функциональное восстановление через три месяца, определяемое как оценка 1 или менее в mRS -OR 1,36 (95% ДИ 1,06; 1,74), *p* = 0.01-. Поскольку опыт, собранный в вышеуказанных клинических исследованиях, свидетельствует о том, что препарат более эффективен у пациентов с острым ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести (исходный уровень NIHSS ≥8), были получены базы данных оригинальных исследований , и были отобраны пациенты, которые соответствовали этому критерию и имели оптимальное функциональное состояние до инсульта (mRS ≤1). Из всей выборки 1372 пациента соответствовали этим критериям и, следовательно, прошли такую же оценку. В этом случае метаанализ выявил статистически значимые различия по всем проанализированным переменным (таблица VIII).

Чтобы продолжить анализ этих данных, было решено провести анализ объединенных данных [536],

используются индивидуальные данные каждого пациента.

Это дополнительный анализ включены образец 1,372 пациентов, которые удовлетворяют установленным критериям тяжести (базовый показатель NIHSS ≥ 8), до функционального состояния (миссис ≤ 1), терапевтическое окно не дольше, чем 24 часа, и согласуется neuroimage. Конечной точкой эффективности было выбрано полное выздоровление через 3 месяца по трем проанализированным шкалам ($mRS \leq 1 + NIHSS \leq 1 + BI \geq 95$) с использованием ранее описанного анализа обобщенных оценочных уравнений [527]. Среди 1372 пациентов 583 получали плацебо и 789 цитиколин (264 пациента по 500 мг, 40 пациентов по 1000 мг, и 485 пациентов по 2000 мг). Полное выздоровление через три месяца было достигнуто у 25,2% пациентов, получавших цитиколин, и у 20,2% пациентов в группе плацебо - OR, 1,33 (95% ДИ, 1,10-1,62); $P = 0,003$, и доза, показанная наиболее эффективной, составила 2000 мг. Эта доза привела к полному выздоровлению через три месяца у 27,9% пациентов, которые ее получали - ОШ, 1,38 (95% ДИ, 1,10-1,72); $P = 0,004$. (Рис. 24). Кроме того, безопасность цитиколина была аналогична безопасности плацебо.

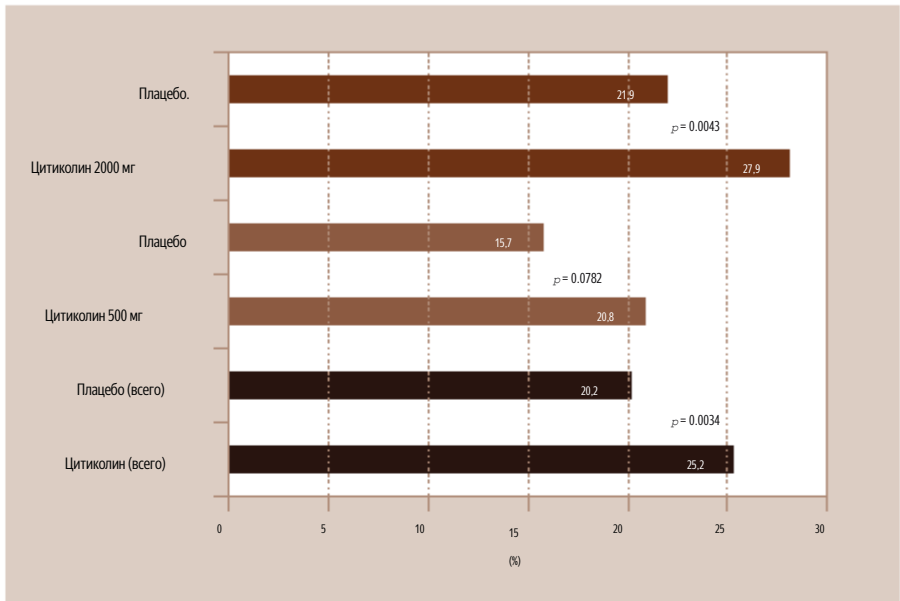
Предварительные результаты Кокрановского обзора о влиянии предшественников холина, включая цитиколин, при лечении острого и подострого инсульта были опубликованы в 2002 году [537]. В этом мета-анализе были собраны данные восьми двойных слепых исследований, проведенных с цитиколином в дозах, варьирующихся от двух исследований, в которых данные нейровизуализации были от 500 до 2000 мг в день, вводимых с помощью магнитно-резонансной томографии как пероральным, так и внутривенным путем. Несмотря на методы [527,530]. Первичной конечной точкой в этом гетерогенном исследовании лечения цитиколином было процентное изменение размера инфаркта от , связанное со снижением поздней смертности и инвалидизации - от начала до конца исследования в течение трех месяцев. соотношение: цитиколин 611/1,119 (64,6%) по сравнению с пла- Данные были доступны для 111 пациентов, получавших плацебо 561/844 (54,4%) -OR, 0,64 (95% ДИ, 0,53- себо, 41 пациент, получавший цитиколин в дозе 500 мг / 0,77); $p < 0,00001$ - С целью уменьшения гетерогенности в день / 6 недель и для 62 пациентов, получавших цитиконети, анализ был ограничен четырьмя исследованиями в дозе 2000 мг / сут / 6 недель. Пациенты, получающие пла- с большим объемом выборки ($n > 100$), при положительном приеме себо наблюдалось среднее увеличение на $84,7 \pm 41,2\%$, наблюдаемый положительный эффект сохранялся: цитиколин 574/1,048, в то время как наблюдался дозозависимый эффект, связанный (54,58%) по сравнению с плацебо 500/773 (64,7%) - ИЛИ, для цитиколина: среднее увеличение на $34,0 \pm 18,5\%$ при 0,70 (95% ДИ 0,58-0,85); $p < 0,0003$ - В отношении безопасности цитиколина в дозе 500 мг и на $1,8 \pm 14,5\%$ при использовании цитиколина анализ не выявил различий между цити- 2000 мг.

колина и плацебо в показателях смертности. Авторы

Эти преимущества, показанные в этих систематических исследованиях, пришли к выводу, что формальный метаанализ цитико- views также был связан с сокращением линейных исследований при остром и подостром инсульте, что предполагает затраты на комплексное лечение пациентов с острым положительным и существенным эффектом препарата при ишемическом инсульте [539]. Аналогичные результаты по эффективности затрат - абсолютное снижение на 10-12% при длительном приеме цитиколина было получено в России [540, уровень инвалидности и смертности, т.е. число 541]. пациенты с оценкой 3 или выше по mRS являются, Собрино и соавт. [542] исследуют, значительно ли снизился прием препарата. Эти результаты согласуются с тем, что прием цитиколина, начатый в острой фазе инсульта, о котором ранее сообщалось по объединенным данным, может увеличить количество концентрации клеток у пациентов с ишемическим инсультом. эндотелиальных предшественников анализа [536].

В также доступный проспективно был включен анализ объединенных данных, оценивающий влияние сорока восьми пациентов, впервые в истории получавших нелакунарный цитиколин, на увеличение размеров церебрального инфаркта и ишемический инсульт [538]. Данные, использованные в этом анализе, поступают в течение 12 часов после появления симптомов. Пациенты

Рисунок 24. Предполагаемые вероятности (GEE-анализ) общего выздоровления через три месяца после появления симптомов. toms. Общее выздоровление определяется как стабильная и убедительная разница в доле пациентов, у которых одновременно достигаются баллы NIHSS ≤ 1 , BI ≥ 95 и mRS ≤ 1 .



прошли лечение ($n = 26$) или отказ от лечения ($n =$ по сравнению с теми, кто закончил терапию на шестой неделе. Улучшения были более значительными в группе high-эндотелиальных клеток-предшественников относились к группе с количественной дозой (≥ 2000 мг/сут). ($p < 0.001$). s-BI, определяемый как единица формирования колоний на ранних сроках роста-endo-scores, не выявил различий между ранними телиальными клетками (КОЕ-ЭК) при поступлении (до) и поздними группами в конце терапии. Цитиколин лечение цитиколином) и седьмой день. Эндотелиальная безопасность была превосходной; наблюдалось 37 побочных эффектов увеличение количества прогениторных клеток ЛЖ в течение первой недели у 31 пациента (0,73%). Наиболее частые находки определялись как разница в количестве симптомов, связанных с нервной системой (8 из 37, КОЕ-ЭКЗ между седьмым днем и поступлением в стационар. КОЕ - 21,62%), за которым последовали желудочно-кишечные симптомы (5 ЭК были сходными на исходном уровне между лечащимися пациентами - из 37, 13,5%). Оральный цитиколин улучшение neurologi-Эд, так и не обработанной с цитиколина (7.7 ± 6.1 Вер - ских, функциональных и глобальных исходов у пациентов с Сус 9.1 ± 7.3 кое-ЕК; $p = 0.819$). Однако па- острый ишемический инсульт без существенных средств безопасности, получаемых при лечении цитиколином и рекомбинантными препаратами, вызывает опасения. у sue-активатора плазминогена (rt-PA) было более высокое пилотное исследование, посвященное безопасности, увеличению количества эндотелиальных клеток-предшественников по сравнению с цитиколином, и эффективности цитиколина для лечения pri- пациентов, получавших только цитиколин, или не получавших лечения внутримозгового кровоизлияния may [544]. В этом исследовании (35.4 ± 15.9 против 8.4 ± 8.1 против 0.9 ± 10.2) приняли участие 38 пациентов в возрасте от 40 до 85 лет, у которых CFUEC; $p < 0.0001$). Согласно логистической модели, прием цитиколина должен быть ранее независимым и включаться в курс лечения (OR, 17,6; 95% ДИ, 2,3-137,5; $p = 0.006$) в течение шести часов после появления симптомов, вызванных и одновременным лечением цитиколином и rt-PA (ИЛИ при первичном внутримозговом кровоизлиянии, как diag-108,5; 95% ДИ 2,9-1094,2; $p = 0.001$) были подтверждены с помощью тестов нейровизуализации (компьютерная томография, обычно связанная с эндотелиальной прогрессией, или магнитно-резонансная томография). У пациентов прирост клеток $\text{tor} \geq 4$ КОЕ-ЭКЗ. Авторы считают, что исходная тяжесть должна быть определена с помощью а, учитывая, что введение цитиколина и оценка выше 8 баллов по шкале комы Глазго, совместное применение цитиколина и rt-PA в- и выше 7 баллов по шкале NIHSS. Пациентам увеличивали концентрацию эндотелиальных клеток-предшественников в дозе 1 г/12 часов цитиколином или плацебо при остром ишемическом инсульте. Однако молекулярный препарат вводится внутривенно или перорально в течение двух недель. Механизм, с помощью которого цитиколин усиливает кон- первичной целью исследования была оценка эффективности лечения концентрация эндотелиальных клеток-предшественников остается безопасной в зависимости от возникновения нежелательных явлений. подлежит уточнению. Конечной точкой эффективности была выбрана пропорция

Что касается безопасности, то в исследовании по надзору за лекарственными средствами пациентов, у которых оценка MRS была 0-2 через в котором приняли участие 4191 пациент с острым инсультом, получавший cit- три месяца. Девятнадцать пациентов были включены в производство icoline в Южной Корее было завершено [543]. Каждая из групп была идеально подобрана, поскольку целью данного исследования было определить эффективность и рассматриваемые исходные характеристики. Побочное действие безопасность перорального приема цитиколина у корейских пациентов с rate не различалась между группами (четыре случая острого ишемического инсульта. Цитиколин для приема внутрь (по 500-4 000 каждый). Что касается эффективности, пациенту из группы плацебо (мг / сут) назначали менее 24 часов, группа была оценена как независимая ($mRS < 3$), поскольку через часов после острого ишемического инсульта у 3736 пациентов по сравнению с пятью пациентами из группы цитиколина (ранняя группа) и позже, чем через 24 часа после острого (OR, 5,38; 95% ДИ, 0,55-52, н.у.е.). В заключение можно констатировать, что ишемический инсульт у 455 пациентов (поздняя группа) в течение по крайней мере шести недель после приема цитиколина, по-видимому, безопасен. Для оценки эффективности основным препаратом у пациентов с первичным внутримозговым кровоизлиянием- исходами были баллы пациентов, полученные с помощью шкалы rhage, которая может позволить назначать цитиколин пациентам с клиническими признаками, предполагающими инсульт до проводится краткая форма шкалы нейровизуализации Национального института здравоохранения (National Institutes of Health). Тесты нейровизуализации Barthel проводятся до инсульта., при более раннем индексе активности повседневной жизни (s-BI) и модификации- времени, чем обычно. что касается эффективности, то весьма перспективна шкала Рэнкина (mRS) при зачислении, после получения шести данных, но должна применяться через недели и в конце терапии для тех пациентов, которые подтвердили свои результаты в более крупном исследовании. Кроме того, недавно ввели Эрибал и с расширенным лечением. Все побочные реакции, о которых сообщил Chua [545] с результатами RICH, отслеживались в течение периода исследования в рамках исследования безопасности, проведенного на Филиппинах. Это исследование было оценочным. Все измеренные результаты, включая задуманные для изучения роли нейропротекторов- s-NIHSS, s-BI и mRS, были улучшены после шести препаратов, особенно цитиколина, при внутримозговой су- недельной терапии ($p < 0.05$). Дальнейшее улучшение при менструальном кровотечении, которое на сегодняшний день все еще имеет место, наблюдалось у 125 пациентов, которые продолжали терапию линии клеток до конца исследования. Это более 12 недель, когда com- было рандомизированным двойным слепым плацебоконсервативным исследованием.-

С 2006 по 2012 год было проведено крупное многоцентровое параллельное

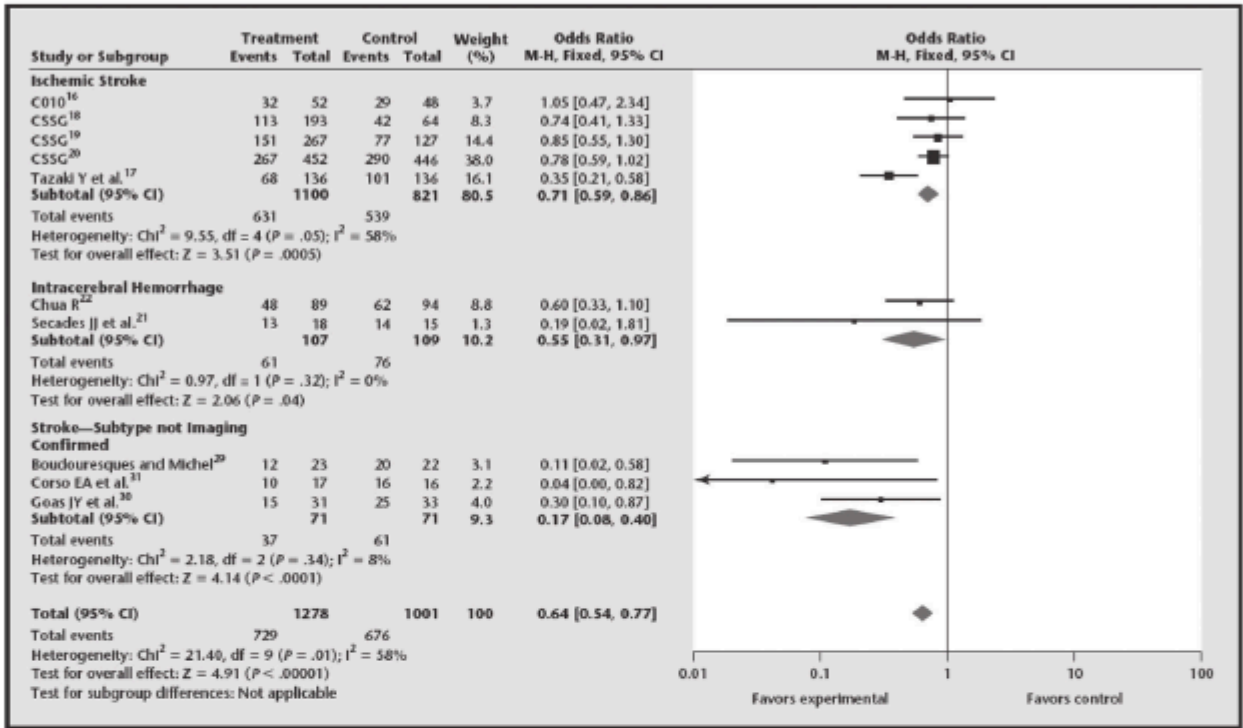
групповое исследование с участием пациентов с первым в истории супратенториальным внутримозговым поражением в Европе с целью подтвердить данные о кровоизлиянии, полученные при приеме цитиколина в дозе 4 г или плацебо, но под контролем в течение 14 дней после инсульта. Всего 182 случая. Это было исследование ICTUS [в исследование были включены 565 пациентов. Средний возраст 568 лет]. Это было рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, результаты которого в обеих группах были одинаковыми: $56,90 \pm 11,45\%$ для цитиколина у пациентов с умеренной и тяжелой формами и $57,61 \pm 11,83\%$ для плацебо. Сопутствующие заболевания были аналогичны острым ишемическим инсультам, госпитализированным в университетские больницы, за исключением значительно большего числа случаев в Германии, Португалии и Испании. Использование сеп- пациентов с сахарным диабетом в группе цитиколина. Результаты оптимизированного процесса минимизации, исследование пациентов показало, что в группе цитиколина было больше пациентов с благоприятным исходом, которым было назначено лечение в соотношении 1: 1, для получения цитиколина по баллам (2,2 по сравнению с 0, 9,2 по сравнению с 8,5 и 50,8 по сравнению с плацебо в течение 24 часов после появления симптомов- 31,9), чем в группе плацебо в дозе 1000 мг / 12 часов внутривенно в течение группы соответственно. Однако разница была в первые три дня и после приема внутрь в общей сложности клинически значимой только после 90-го дня. У пациентов было шесть недель [2×500 мг / 12 часов - . Все исследования участ- выгодные миссис результат (7.9 против 13,4, 18.2 против брюки были в масках. Первичный результат был равен 20,3 и 46,1 по сравнению с 33,8) у цитиколина, который в течение 90 дней, измеренный глобальным тестом, охватывал группу плацебо только на 90-й день». Это объединяло три показателя успеха: NIHSS ≤ 1 , mRS однако статистически не значимо. NIHSS ≤ 1 и BI ≥ 95 [567]. Включенные конечные точки безопасности не различались в обеих группах, составив 76,3 балла: симптоматическое внутричерепное кровоизлияние у пациентов по сравнению с 75,6, 93,9 по сравнению с 91,9 и 96,8 по сравнению с 94,3 баллами, получавшими рТПА, неврологическое ухудшение, и соответственно. Смертность была немного выше в смертности. Это исследование было зарегистрировано под номером NCT00331890. в группу цитиколина (11 пациентов) по сравнению с группой плацебо было включено 2298 пациентов. 37 человек составили группу (10 пациентов), но это не было статистически значимым в Испании, 11 - в Португалии и 11 - в Германии . Частота нежелательных явлений у обоих набранных пациентов. Из 2298 пациентов, которые давали , группы статистически не различались. Для получения информированного согласия и прохождения рандомизации, thors, цитиколин эффективен в улучшении BI, 1148 баллов были присвоены цитиколину и 1150 баллов - pla- и mRS баллам по достижению функционального себо. Исследование было остановлено из-за бесполезности на третьем независимом этапе, начиная с 90-го дня после промежуточного анализа на основе полных данных о инсульте по сравнению с плацебо. Иранманеш и Вирджиния - 2078 пациентов. Окончательный рандомизированный анализ был килиан продемонстрировал эффективность цитиколина на основе данных о 2298 пациентах: 1148 цитиколин увеличивал мышечную силу пациентов, не входящих в группу, и 1150 в группе плацебо. Глобальное восстановление травматическое кровоизлияние в мозг при двойном слепом исследовании было сходным в обеих группах (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86 - рандомизированное клиническое исследование [546]. Таким образом, цитиколин 1,25; $p = 0.364$). Не было выявлено никаких существенных различий, которые могли бы сыграть роль ни в переносе фармакологического лечения в переменных безопасности, ни в частоте ad- у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями [547, стих. Таким образом, при обстоятельствах 548], а также при субарахноидальном кровоизлиянии [549]. Исследование ICTUS "цитиколин неэффективен в Zhu" [550] исследует клиническую эффективность citi- терапии острой ишемии средней и тяжелой степени колином и оксирацетамом у пациентов с церебральным инсультом. Но когда результаты исследования ICTUS кровотечение и выводы о том, что это лекарственное средство, были помещены в контекст с предыдущими данными, комбинация может эффективно способствовать абсорбции - интерпретация исследования заключалась в том, что помимо устранения гематомы, улучшения исхода и наилучшего возможного лечения, цитиколин не улучшает качество жизни такого рода пациентов.

В метаанализе, основанном на исследовании, включая весь обновленный метаанализ с фиксированными эффектами, включенный демонстрируют какое-либо клиническое улучшение, но, как показано, в двойные слепые исследования, проведенные с цитиколином в оригинальной статье, эффект препарата сохраняется у пациентов с острым инсультом, что свидетельствует о существенности Saver [551,552] (OR, 1,14; 95% ДИ, 1-1.3). Гетерогенность опять же, благоприятный эффект цитиколина на отдаленные сроки, полученный в более ранних исследованиях, позволяет предположить, что с сроком смерти и инвалидизацией у такого рода пациентов положительный эффект цитиколина со временем ослабевал (рис. 25).

Несколько публикаций из разных стран посвящены проблеме острого ишемического инсульта. Одним из доводов к параллельно с улучшением стандарта об использовании цитиколина при лечении острого инсульта является интерпретация результатов этого исследования, поскольку за последние годы были опубликованы результаты инсульта [553 - что более 46% пациентов получали лечение 563], и, в некоторых случаях, оценка основной эффективности. Клинические рекомендации по лечению ишемии в сочетании с другими нейропротекторными средствами при гемическом инсульте должны быть обновлены в свете применения спасительных препаратов [564].

клинические результаты ICTUS [569].

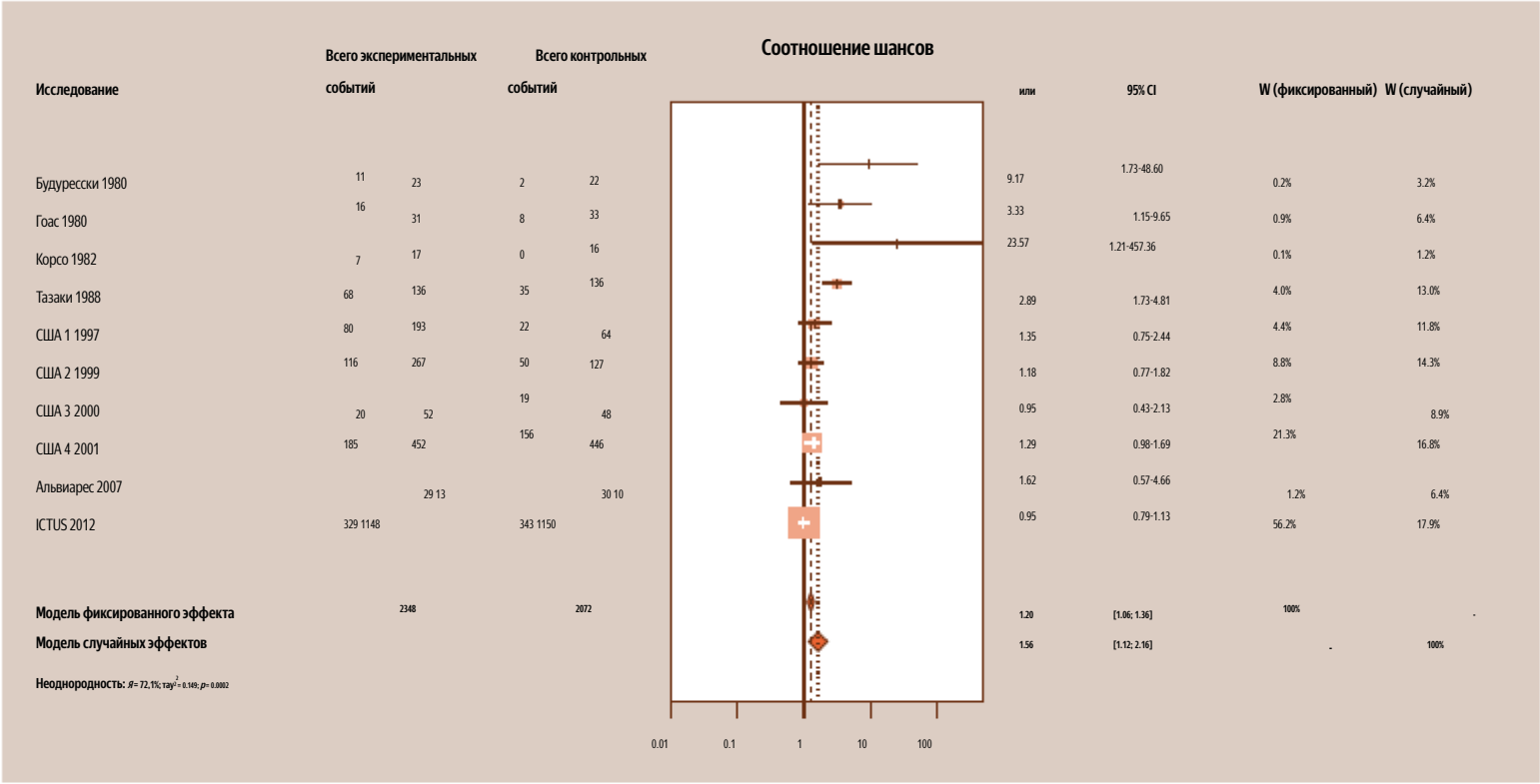
Рисунок 25. Смерть или зависимость при длительном наблюдении. Мета-анализ влияния цитиколина по сравнению с контролем в исследованиях, включавших пациентов с ишемическим инсультом, внутримозговым кровоизлиянием и инсультом без подтверждения подтипа с помощью визуализации. C010: исследование с цитиколином 010; CI: доверительный интервал; CSSG: группа по изучению инсульта с цитиколином; df: степень свободы; Fixed: модель с фиксированными эффектами; M-H: оценка Мантлеля-Хензеля. Перепечатано с разрешения J.L. Saver. Цитиколин: обновленная информация о многообещающем и широко доступном средстве для нейропротекции и нейрореабилитации. *Rev Neurol*, 2008; 5: 167-77.



Был проведен новый обновленный мета-анализ [570], чтобы оценить, улучшает ли начало лечения цитиколином в течение 14 дней после начала инсульта исход, измеряемый по шкале mRS 0-2 или эквивалентный, у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с плацебо. Кроме того, необходимо выяснить, уменьшился ли эффект цитиколина наряду с улучшением стандартов оказания медицинской помощи. Систематический поиск подходящих терминов был выполнен в Medline, PubMed, Embase, Специализированном Кокрейновском реестре клинических исследований, Clinicaltrials.gov, Интернет-центр по борьбе с инсультом и база данных Grupo Ferrer для выявления всех опубликованных, необоснованных, рандомизированных, двойных слепых и плацебо-контролируемых клинических исследований citi- колина, начатых в течение первых 24 ч и до 14 дней от начала у пациентов с острым ишемическим инсультом. Десять рандомизированных клинических исследований (n = 4436, но только 4420 были допустимы для анализа) соответствовали критериям включения и качества. В исследованиях использовался цитиколин в дозах от 500 до 2000 мг в день, вводимый перорально и / или внутривенно. Между исследованиями наблюдалась гетерогенность, что отражает разницу во времени

временной разрыв в 32 года между исследованиями, включенными в метаанализ. Прием препарата цитико-лайн был связан с более высоким показателем независимости эффекта (рис. 26), независимо от используемого метода оценки (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,12-2,16 при случайных эффектах; ОШ 1,20; 95% ДИ 1,06-1,36 при фиксированных эффектах). Результаты, полученные с подгруппой пациентов, не получавших ртПА (OR, 1,63; 95% ДИ 1,18-2,24 при случайном воздействии; OR, 1,42; 95% ДИ 1,22-1,66 при фиксированном воздействии), и результатами пациентов, не получавших ртПА и получавших самую высокую дозу цитиколина (2 г / сут / 6 недель), начатую в первые 24 часа после начала лечения (OR, 1,27; 95% ДИ 1,05-1,53), продемонстрировали, что эффект цитиколина снижается. в сочетании с улучшенными стандартами медицинской помощи. В заключение, этот систематический обзор демонстрирует преимущества цитиколина при лечении острого ишемического инсульта, увеличивая показатель независимости. Этот эффект сильнее у пациентов, не получавших ртПА. Ю. и Зелтерман [571], используя новый метод парамет-рического мета-анализа, подтвердили результаты ре -

Рисунок 26. Оценки влияния и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) вмешательства с цитиколином на показатели независимости (оценка mRS 0-2 или эквивалент) по сравнению с плацебо у пациентов с острым ишемическим инсультом. Перепечатано с разрешения J.J. Secades и др. Цитиколин при остром ишемическом инсульте: систематический обзор и формальный метаанализ рандомизированных двойных слепых и плацебо-контролируемых исследований. J Цереброваскулярный инсульт, 2016; 25: 1984-96.



перенесено в этот метаанализ. Sanossian и Saver и их контрольные группы в отношении смертности от всех причин, опубликованные [572], повторили наш предыдущий метаанализ и способность или зависимость в повседневной деятельности, тяжелый ад- пришли к выводу, что лечение цитиколином сопровождалось сопутствующими событиями, функциональным восстановлением и оценкой, связанной с повышенной частотой функционального улучшения неврологических функций, на основании низкой независимости при долгосрочном наблюдении, достоверных доказательств 36,4%. Наиболее значимыми "проблемами", составившими 31,6%, с ОР 1,20 (95% ДИ 1,05-1,55) в этом обзоре, были: авторами также были и $p = 0.02$. Агарвал и Патель [493] в своих системных обзорах отметили, что отбор исследований был предвзятым, а тематический обзор роли цитиколина в развитии человека неполным, и некоторые комментарии, включенные в обзор пациентов с острым ишемическим инсультом, не соответствовали действительности, например, когда авторы пришли к выводу, что функциональные результаты были значительными, упомянув, что "цитиколин был запрещен в может быть значительно улучшен цитиколином у этих пациентов". Соединенные Штаты и Канада", когда цитиколин продается- Однако другой метаанализ основан только на кетде, применяемом в Соединенных Штатах в качестве лечебного пищевого продукта. исследования, опубликованные на китайском и английском языках, то есть Туре и соавт. [576] в исследовании, проведенном в Сене- с важным уклоном цитиколин не может снижать gal, подтвердили эффективность цитиколина в отношении человека- долгосрочная смертность и уровень зависимости в пожилом возрасте пациентов с острым инсультом, отраженный в лечении острого инсульта [573], результаты аналогичны улучшению функциональных результатов. Чаран полученные Пинзоном и Саньяси [574]. Мар и соавторы [577] провели сравнительное исследование цитиколина Тикарвахал и соавторы [575] опубликовали противоречивое сравнение гидролизата церебропротеина с ишемическим и Кокрейновским обзором об использовании цитиколина у пациентов с геморрагическим инсультом и пришли к выводу, что лечение острого ишемического инсульта. Они совпадают - оба метода лечения обладают одинаковой эффективностью. Кобец отметил, что результаты обзора свидетельствуют о том, что [578] подтверждают эффективность цитиколина у человека - разница между приемом цитиколина при остром ишемическом инсульте может быть незначительной или вообще отсутствовать. Сергеев и др. www.neurologia.com

[579] пришли к выводу, что максимальный эффект цитиколина наблюдается при его назначении как можно раньше после начала инсульта пациентам, которые не имеют права на реперфузионную терапию. Сейфадини и соавт. [580] пришли к выводу, что назначение цитиколина для лечения острого ишемического инсульта связано с гемодинамическими изменениями в церебральных артериях и что это открытие может быть одним из механизмов действия цитиколина в процессе ишемического инсульта. Мехта и соавторы [581] провели проспективное одноцентровое слепое исследование на базе стационара с целью оценки эффективности цитиколина, эдаварона, миноциклина и церебролизина по сравнению с плацебо у пациентов с церебральным инфарктом в области средней мозговой артерии с участием 20 пациентов в каждой группе. Было отмечено значительное улучшение функциональных результатов у пациентов с острым ишемическим инсультом с поражением территории средней мозговой артерии через 90 дней приема цитиколина, эдаварона и церебролизина. Однако миноциклин не обладал такой же эффективностью по сравнению с другими нейропротекторными средствами. Диана и соавторы [582] исследовали улучшение двигательной функции у пациентов с острым ишемическим инсультом в больнице Сити Ходиджа Сепанджанг в наблюдательном ретроспективном исследовании "случай-контроль" и пришли к выводу, что цитиколлин в дозе 500 мг / сут / 5 дней значительно улучшал двигательную функцию у пациентов с острым ишемическим инсультом. Kuryata и соавт. [583] провели исследование с целью оценки влияния терапии цитиколином на уровни циркулирующих нейровегетативных специфических белковых маркеров в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий. Полученные результаты позволяют авторам выдвинуть гипотезу, что терапевтический эффект цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий может быть опосредован повышением жизнеспособности нейронов, защитой от повреждения аксонов, снижением уровня реактивного астроглиоза, предотвращением нарушений целостности гематоэнцефалического обмена и снижением интенсивности демиелинизации. Мазехери и соавт. [584] в исследовании эффективности цитиколина у пациентов с острым инсультом в рандомизированном клиническом исследовании с участием 160 пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом. Участники были случайным образом распределены на две группы вмешательства и контроля. Интервенционная группа ежедневно получала инъекции цитиколина по 1 г в течение 10 дней в дополнение к стандартной терапии. Независимо от типа инсульта тяжесть заболевания со временем уменьшалась в обеих группах. Как бы то ни было, в конце исследования (90-й день), в контрольной группе тяжесть заболевания была ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). Что касается пациентов с ишемическим инсультом, тяжесть заболевания была значительно ниже в группе вмешательства

на 90-й день, по сравнению с таковым в контрольной группе. По мнению авторов, длительный прием цитиколина может привести к значительному воздействию на лечение пациентов, особенно пациентов с ишемическим инсультом, и повышению их эффективности.

Агарвал и соавт. [585] опубликовали пилотное исследование, чтобы определить, улучшит ли введение цитиколина непосредственно после реканализационной терапии острого ишемического инсульта клинический и рентгенологический результат через три месяца по сравнению с только стандартным лечением. Они вербовали участников брюки с острым ишемическим инсультом, перенесших повторный канализации терапии и рандомизировали их для получения либо цитиколина и плацебо в соотношении 1:1. Цитиколлин цитиколлин руку пациенты получали 1 г в- travenous два раза в день в течение трех дней, затем по устной цитиколина 1 г два раза в день в течение 39 дней. Пациенты, получавшие плацебо arm, получали 100 мл внутривенного нормального физиологического раствора в течение трех дней, с последующим приемом мультивитаминных таблеток дважды в день в течение 39 дней. Авторы не обнаружили какой-либо существенной разницы между группами цитиколина или пла- себо ни в отношении наших первичных, ни в отношении вторичных результатов. Указаны причины неудачи: - Максимальный эффект, достигаемый при достижении максимальной пользы

с помощью тромболиза и механической тромбэктомии. - Низкая эффективность исследования (небольшой размер выборки) для выявления значимой разницы в функциональных результатах - В исследовании не удалось достичь запланированной выборки. размер, вызывающий снижение мощности с вероятностью ошибки 2-го типа. ✓ - Даже для суррогатного исхода инсульта во - вероятность ошибки 2-го типа. - Даже для суррогатного исхода инсульта во - Люм не удалось достичь размера выборки из-за плохой подбор за COVID-19 Пандемия. - Другой причиной могло быть то, что лакунарный инсульт был общим подтип инсульта в исследовании.

Преми и соавт [586], в рамках пилотного рандомизированного, слепого экспериментальное исследование, оценивали при лечении с цитиколина удалось восстановить intracortical- ские меры возбудимости, оценивали через Транс-cranial магнитной стимуляции протоколы, в ПА- пациентов с острым ишемическим инсультом. Авторы делают вывод, что восьмидневная терапия цитиколином после острого ишемического инсульта может восстановить показатели внутрикорковой возбудимости, которая частично зависит от холинергической передачи.

Абу Заки и Локин [587] сообщили о метаанализе, направленном на оценку степени эффекта и безопасности нейропротекторов цитиколина, церебролизина, эдаварона и MLC601 (NeuroAid) при

восстановление пациентов с инфарктами головного мозга. Включая использование селективного обратного захвата серотонина в- анализ показал, что исход у пациентов с ингибиторами или обратным захватом серотонина-норэпинефрина при острых ишемических инсультах значительно улучшался при применении ингибиторов или поддерживающих препаратов (например, citi- при приеме нейропротекторов по сравнению с плацебо колином или холина альфосцератом) в качестве замены ап- (ОШ, 0,29; ДИ 95%, 0,09-0,5). В соответствии с тем, что аутодепрессивная терапия уменьшает депрессию у пациентов, это исследование поддерживает применение нейропротекторов при цереброваскулярных заболеваниях. Авторы исследования пациентов с острыми ишемическими инсультами пришли к выводу, что полученные данные подтверждают эффективность возможности проведения тромболизиса или тромбэктомии цитиколином в качестве лечения депрессии. Аркадий и др. улучшают долгосрочные функциональные результаты и в конечном итоге [599] в ретроспективном когортном исследовании пришли к выводу о существенном улучшении качества жизни.

В последующей фазе некоторые исследования показали, что цитиколин может быть эффективной терапевтической стратегией, поскольку показано, что цитиколин усиливает эффекты ведения пациентов после инсульта, страдающих от легкой реабилитации [511,546,588,589]. В опубликованном мета-анализе умеренной тревоги или тревожно-депрессивного синдрома. [590] было показано, что цитиколин, впервые указанный Тихомировым и соавторами [600], способен повышать эффективность двигательной реабилитации, что цитиколин защищает как астроциты, так и нейроны в верхних конечностях у пациентов с гемиплегией после ишемической болезни сердца и улучшает ангиогенную способность при эмическом инсульте. Цитиколин может играть важную роль в снижении уровня ангиостатина при постишемической нейрореабилитации [591]. Mushba и соавт. [592] оценивали пациентов с фибрилляцией предсердий после острой ишемии, оценивали влияние цитиколина на эффективность лечения повторного инсульта. меры билитации у пациентов с ишемическим инсультом и

В заключение, можно констатировать, что был сделан вывод о том, что цитиколин значительно улучшает адекватно продемонстрированные когнитивные функции пациентов с острым инсультом, которые, в свою очередь, имеют положительный эффект, а также с осложнениями, могут выиграть от цитико- влияния на эффективность реабилитации и косвенного линейного лечения путем достижения лучшего функционального состояния и улучшает перфузию головного мозга, измеренную при однократном неврологическом восстановлении, и что это безопасная и фотонно-эмиссионная компьютерная томография при ПА- хорошо переносимое лечение, как признано различными пациентами с ишемическим инсультом больших полушарий. Авторы Костенко [601-615] и некоторые агентства [616,617]. и Петрова [593] представили результаты их собственного наблюдения за использованием цитиколина при **Когнитивных расстройствах** комплексная программа медицинской реабилитации па- пациентов после ишемического инсульта описывая, что различные экспериментальные исследования на так высокая эффективность цитиколина применения в комплексе под названием старению клеток мозга в последние годы, чтобы дать реабилитации пациентов в начале восстановления ПЭ - большее значение изменения в нейронных период ишемического инсульта проявляется в виде им - обменные процессы как фактор участвует в pathophysiol- доказывая нескольких функций, повышение функциональных Гии этого процесса. В старческом мозге есть независимость, повседневная активность и качество жизни. общее снижение активности ферментов, связанное с еп- Зеленбергер и соавторы [594] постулируют цитиколин в метаболизме эргина, и более специфические биохимические фармакологические вмешательства для усиления изменений, влияющих на метаболизм липидов и нуклеиновых кислот, - самовосстановление мозга и восстановление после инсульта. Сингх и др. изм. Также было показано, что специфические изменения [595] были проведены в проспективном исследовании для проверки роли citi в определенных нейротрансмиттерах (дофамин, ацетил-колин у пациентов с инсультом с точки зрения когнитивных способностей, холин) и гормонах (гормон роста, пролактин-память и постинсультная инвалидизация). Пациенты продолжают) связаны с обоими процессами старения и получали либо плацебо ($n = 40$) или 500 мг/12 часов при пресенильных и старческих заболеваниях [618], и более часов цитиколина ($n = 35$) в течение 12 недель (перорально или внутрь - недавно появилось несколько публикаций, показывающих травенозное введение). Цитиколин проявляет положительное действие в виде увеличения числа свидетельств наличия сосудистых факторов риска как ключевых для инсульта с точки зрения когнитивных функций, памяти и постмеханических факторов развития когнитивных нарушений, связанных с инсультом. Ализаде и др. [596] показали, что паралич и деменция [619-622]. цитиколин является более полезным препаратом для улучшения речи

Как показано в различных экспериментальных исследованиях и проанализированных языковых навыках, цитиколин усиливает синтез фосфолипидов при постинсультной афазии по сравнению с пирацетамом. Шульгинова и др. [597] описали роль sis и поглощения глюкозы в головном мозге в условиях, при применении цитиколина отдельно или в комбинации с другими препаратами, при которых эти процессы снижаются. Цитиколин у пациентов с хроническим инсультом, что она увеличивает синтез дофамина головного мозга также влияет на метаболизм нейротрансмиттеров нарушения иммунного статуса.

Коралло и др. [598] провели описательный обзор sis в определенных областях мозга. Основываясь на этих фактах, чтобы выяснить, является ли терапия антидепрессантами, были проведены многочисленные

Таблица IX. Процент ремиссии и улучшения симптомов ($p < 0,001$ для каждого симптома в зависимости от начала лечения).

	Пациенты (n)	Ремиссия	Улучшение
Состояние настроения	1521	38.2%	49.9%
Эмоциональность	1559	36.9%	39.7%
Беспокойство	1504	41.3%	34.1%
Собственная инициатива	1378	35.8%	32.9%
Кратковременная память	1614	26.0%	45.5%
Интерес к окружающей среде	1410	38.3%	34.5%
Внешний вид	1132	40.0%	26.9%
Головокружение	1463	59.4%	31.3%
Мобильность	1234	35.2%	30.5%
Головная боль	1425	57.7%	31.2%

эффективность цитиколина при лечении когнитивных расстройств, связанных со старением мозга, хроническими заболеваниями сосудов головного мозга и деменцией [623]. Использование методов магнитно-резонансной спектроскопии. , цитиколин стимулирует phosphatidylcholine синтеза в головном мозге [624-627] и IM-доказывает энергичный церебральный метаболизм старейшина- лы субъектов [628], который имеет отношение к повышению- тия в их когнитивных способностей [629], в частности- венную память [630-632] и время реакции [633]. У здоровых добровольцев прием цитиколина был связан с улучшением внимания [634,635], памяти [636,637] и некоторых нейрофизиологических параметров [638-641]. Некоторые авторы подчеркивают роль цитиколина в лечении сосудистых когнитивных нарушений [642], особенно в качестве соединения, активирующего сиртуин, считая это важным действием на нейроваскулярное воспаление, участвующее в когнитивных нарушениях [643]. Баумель и соавт. [644] рассмотрели полезность добавок уридина / холина в лечении легких когнитивных нарушений. Громова и соавт. [413] считают, что фармакологические эффекты CDP-холина опосредованы множеством молекулярных механизмов, которые вносят вклад в ноот- ропическое действие этой молекулы и ее эффективность в лечении когнитивных расстройств. Fagoor и соавт. [645] включили цитиколин в число фармацевтических средств для лечения сосудистых когнитивных нарушений. Люю- и соавт. [646] включили цитиколин в число питательных веществ. -

энты и фитонутриенты, влияющие на когнитивные функции.

В одном из ранних исследований, проведенных в этой области, Мадариага и др. [647] показали, что в группе пациенток пожилого возраста женского пола лечение цитиколином вызывало улучшения памяти, сотрудничества, и способности к взаимодействию с окружающей средой. Фассио и др. [648] обсудили ценность цитиколина в психогериатрии и подчеркнули, что использование citico-line в качестве фонового лечения позволяет снизить дозировку психоактивных препаратов, обычно используемых в психогериатрии. Многие исследования показали ценность цитиколина для лечения так называемой старческой инволюции головного мозга, уменьшая ее характерные симптомы [649-658]..... [Лингетти и соавторы [649] в открытом контролируемом исследовании, проведенном на группе из 30 пациентов со старческим инволютивным заболеванием головного мозга, добились улучшения симптомов в 83,3% случаев и подчеркнули отсутствие побочных эффектов, связанных с лечением. Страмба- Бадьяле и Шиллиери [650] смогли продемонстрировать значительное улучшение показателей Фишбека *Опросник психического статуса* в группе из 24 пожилых испытуемых после 20 дней лечения citi- колином в дозе 500 мг / сут внутримышечно. Бонавита и соавт. [651] подчеркнули эффективность цитиколина для провоцирования изменений в некоторых нейропсихиатрических симптомах, таких как память и внимание, у пациентов пожилого возраста, не вызывая побочных эффектов..... Лозано и соавт. [652] рассмотрели серию из 2067 пожилых пациентов, получавших цитиколин в дозах 300-600 мг / сут в течение двух месяцев. В таблице IX приведены результаты, полученные на основе ремиссии и улучшения некоторых нервно-психических симптомов. Паллески и Капоблан- соавторы [653] показали значительное улучшение показателей по шкалам Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG) и MMSE у пациентов с патологическим старением мозга после лечения цитиколином . В многоцентровое исследование, в котором 502 старческих пациентов участвовали, Schergna и Лупо [654] показали, цитиколин, чтобы побудить значительные улучшения- участки, внимания, поведения, в общении, а в- зависимости. Никаких побочных эффектов, связанных с этим лечением, не возникло. Сурьяни и соавт. [655] показали, что цитико- линия эффективна для лечения дефицита памяти у пожилых людей, достигая значительных и прогрессивных улучшений всех проанализированных параметров (таблица X). Цитиколин смог улучшить показатели пациентов пожилого возраста по различным шкалам, таким как шкала Плутчика [656], *Тест на определение следов*, Тест памяти Randt и тест внимания Тулуз-Пьерона [657,658].

Администрация цитиколина для здорового взрослого Ин- дивидуально было показано, действуют на передней питу-

Таблица X. Баллы за повторение цифр, адаптация Векслера логического анамнестического теста Стэнфорда-Бенета, теста Бали на запоминание образов, а также дефицит памяти и физические расстройства, о которых сообщали пациенты до и после лечения цитиколином. Значения выражены как среднее значение ± SD.

	Исходные данные (n= 10)	После лечения		
		1 неделя (n= 10)	2 недели (n= 10)	3 недели (n= 6)
Прямое повторение цифр	14.6 ± 4.6	19.6 ± 5.6 ^b	20.2 ± 4.5 ^b	22.8 ± 6.0 ^b
Обратное повторение цифр	5.60 ± 4.1	7.30 ± 3.4 ^b	11.3 ± 7.1 ^b	12.1 ± 7.7 ^b
Тест по истории логики	6.10 ± 4.4	9.60 ± 3.8 ^b	12.7 ± 3.7 ^b	13.6 ± 4.8 ^b
Тест изображений с острова Бали	5.20 ± 3.2	9.30 ± 3.5 ^b	11.7 ± 3.4 ^b	12.0 ± 2.4 ^b
Дефицит памяти	2.5 ± 0.9	1.00 ± 0.9 ^a	0.30 ± 0.4 ^b	0.30 ± 0.5 ^b
Физические расстройства	2.3 ± 0.9	1.00 ± 0.8 ^a	0.20 ± 0.6 ^b	0.10 ± 0.4 ^b

p< 0.05^b p<0.01 по сравнению с исходными значениями.

Agnoli и соавт [666] провели двойное слепое исследование цитиколина, вызывающее увеличение роста орбитальной секреции и снижение пролактина секрета - исследование 100 пациентов с хронической церебральной вазоспастической болезнью благодаря активации дофаминергических Лар заболеваний, при которых эффективность администрируемой индуцированной системы [659,660]. Ceda и соавт. [661] показали, что при внутривенном введении цитиколина в дозе 1 г / сут / 28 дней было оценено, что цитиколин способен повышать уровень гормона роста по сравнению с плацебо. После лечения секреция, как базальная, так и стимулированная периодом роста в группе пациентов, получавших цитиколин, гормон-рилизинг-гормон у пожилых пациентов. показали статистически значимые улучшения в этой секреции нарушена у таких лиц и баллы, полученные по шкале Гамильтона для депрессии в большей степени, у пациентов с дегенеративным давлением и измененным поведением Парксайда при заболеваниях головного мозга.

Одной из основных причин когнитивных нарушений являются используемые сервационные тесты. Был сделан вывод, что цитиколин у пожилых людей это хроническое заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся улучшением перцептивно-моторных способностей и атрофии также называемое церебральной недостаточностью, максимальным проявлением которой у этих пациентов, помимо наличия степени клинической выраженности, является сосудистая деменция. стабилизирующее воздействие на поведение. Синфорани и соавт. [667], в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Motta и соавт. [668], а также Росси и Занарди [669] по сравнению с плацебо оценивали эффективность цитиколина, достигли очень схожих результатов в своих соответствующих исследованиях лечения пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями. Наилучшие клинические и поведенческие результаты заболевания [662]. В этом исследовании были обследованы 33 пациента с диффузным поражением сосудов головного мозга - лечение цитиколином в дозе 1 г / сут или физиологическим раствором в качестве основного заболевания [670-675]. внутривенная инфузия в течение 28 дней. В конце исследования Эберхардт и Дерр [676] провели двойной период лечения, значительные улучшения были в слепом перекрестном исследовании для оценки эффективности и отметили в группе, получавшей цитиколин, в отношении переносимости цитиколина у пациентов со старческим синдромом - Гештальт-тест, шкала Гамильтона для депрессии, ребральная недостаточность. В этом исследовании приняли участие 111 пациентов - шкала Парксайда, шкала неврологической оценки и пациенты со средним возрастом 74,6 ± 6,9 лет и тест на внимание. Фальки Делиталия и соавт. [663] и клинический диагноз старческой церебральной недостаточности. Молья и соавт [664] отмечено, что клиническое улучшение - после плацебо вымывание периода два однородных мента видно было связано с улучшенной электроэнцефалограммой, одна из которых получили улучшение энцефалограмму отслеживания в этих больных. Прием цитиколина в дозе 600 мг / сут перорально в течение пяти и соавт. [665] показали постепенное улучшение через недели и плацебо в течение дополнительных пяти недель, с периодом вымывания симптомов, связанных с цереброваскулярной недостаточностью, вызванной плацебо, между обоими методами лечения. Эффективность в группе из 40 пожилых пациентов, получавших лечение в обратном порядке, была использована в другой группе с цитиколином в дозе 1 г / сут внутримышечно. Контрольные исследования проводились через 2, 7, 9, в течение 60 дней и 12 недель. Цитиколин значительно улучшал

Таблица XI. Процент пациентов, которым улучшилось состояние в каждой группе по сравнению с началом лечения препаратом citi- колин или плацебо.

	Группа I		Группа II	
	Цитиколин	Плацебо	Плацебо	Цитиколин
Числовой подсчет	47	31	21	52
Лабиринт	73	69	71	83
Числовое соединение	67	76	67	87
NAS	57	41	44	69
NAB	63	57	48	67
СКЭГ	80	73	65	83

NAS: шкала нейропсихологической самооценки; NAB: шкала геронтопсихологического наблюдения; SCAG: Sandoz Герiatricкая шкала клинической оценки.

клинический статус во всех шести использованных тестах (запоминание чисел, лабиринт, связь чисел, нейропсихологическая шкала оценки, шкала наблюдения за пожилыми людьми и SCAG) в качестве начального лечения обеспечил статистически значимое дополнительное улучшение во время второго лечения после плацебо, которое достигло некоторой степени улучшения в пяти из шести тестов. Сравнения между субъектами также показали более высокую эффективность цитиколина. Таблица XI показывает пропор- ций пациентов, кто совершенствуется в каждой процедуры этапе в обеих группах. Нет обращения-связанные се- Вер побочные эффекты были замечены. Авторы пришли к выводу, что эти результаты подтверждают эффективность цитиколина для лечения старческой церебральной недостаточности и его отличную переносимость у пациентов пожилого возраста. Такие преимущества могут быть обусловлены способностью цито- колина ингибировать деградацию фосфолипидов в мембранах нейронов, повышать уровень холина в плазме крови, els и активировать синтез структурных фосфолипидов, а также синтез и высвобождение катехоламинов Было также показано, что эфффекты цитиколина на улучшение результатов тестов сохраняются после перехода на плацебо- себо, что позволяет предположить, что они связаны с нейро- конечным метаболическим процессом, направленным на восстановление и поддержание функции нейронов.

Chandra [677] сообщила о результатах двойного слепого исследования по лечению мультиинфарктной деменции цитиколином. В исследовании приняли участие 146 пациентов, которые были рандомизированы на две группы, одна из которых получала лечение цитиколином, 750 мг /сут внутривенно, а другая - физиологическим раствором в течение двух месяцев, хотя наблюдение было продлено до

до 10 месяцев. В конце периода лечения у пациентов, получавших цитиколин, наблюдалось значительное улучшение показателей MMSE. Напротив, такие показатели немного ухудшились в группе, получавшей плацебо. Через 10 месяцев у пациентов, получавших цитиколин, наблюдалось устойчивое улучшение, в то время как состояние пациентов в группе pla- себо продолжало ухудшаться. Пикколи и соавт. [678] сообщили о результатах двойного слепого исследования, проведенного с участием 92 пациентов с хроническими заболеваниями сосудов головного мозга, получавших цитиколин (1000 мг /сут внутримышечно) или плацебо в течение двух циклов лечения по четыре недели, каждый из которых разделен недельным интервалом. Сорок шесть пациентов были рандомизированы в каждую группу, и обе группы были полностью сопоставимы по уровню когнитивных нарушений. Пси- chometric оценка проводилась с использованием Тулуз-Piéron тест (внимание на невербальные стим- Ули), Randt тест памяти, и отморозок данные (мпос- уверен поведения и эмоциональной регуляции). Сравнение групп подростков выявило значительные улучшения в тестах внимания в группе цитиколина, с меньшим количеством неправильных ответов в тесте Тулуз- Пьерона ($p < 0,05$), в мнестических способностях в соответствии с общим информационным субтестом теста памяти Randt ($p < 0,05$), а в аффективными нарушениями- дер результат в этот отморозок шкале ($p < 0.02$). В дополнение к клинической эффективности, было показано, что цитиколин является очень безопасным препаратом, поскольку не было обнаружено побочных эффектов, связанных с лечением. Капурсо и соавт. [679] оценили эффективность citi- колина для лечения хронических цереброваскулярных заболеваний в многоцентровом двойном слепом исследовании, плацебо- контролируемое исследование. Когнитивные и поведенческие Функ- ций были оценены с использованием психометрических шкал и тестов у 31 пациента, которые были рандомизированы на повторное получение цитиколина (17 пациентов) или плацебо (16 случаев). После двухнедельного периода вымывания были начаты три периода лечения , каждый продолжительностью 28 дней. Пациентам вводили цитиколин или плацебо по 1 г/сут внутримышечно. Между каждым циклом лечения оставлялся недельный период вымывания . Различные когнитивные функции улучшились в группе пациентов, получавших citi- колин, особенно кратковременная и долговременная память. Тест памяти Randt показал постоянное улучшение в нескольких субтестах, а эффективность когнитивных функций и внимания также значительно улучшились. Шкала Глазго-Блатчфорда, оценивающая поведенческие показатели, также показала улучшения, связанные с лечением цитиколином. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, получавших цитиколин, наблюдалось значительное улучшение когнитивных функций, в то время как у пациентов, получавших плацебо, не наблюдалось благоприятных тенденций. С другой стороны, также сообщалось о хорошей переносимости препарата.

Однако у пациентов с сосудистой деменцией в группах ас наблюдалось значительное улучшение в соответствии с современными диагностическими критериями, баллами MMSE Коэна и соавт. (рис. 27) и значительным антидепрессантом- [680] не смогли продемонстрировать какого-либо положительного эффекта прессантного эффекта, оцененного по шкале Гамильтона цитиколином в их пилотном исследовании. наличия депрессии (рис. 28). Пациенты с ранним началом

Используя позитронно-эмиссионную томографию, было также обнаружено, что болезнь Танакис Альцгеймера значительно- et al [681] коррелировала улучшение когнитивных функций со значительно более высокими уровнями интерлейкина 1 β в плазме крови на базовом уровне- значительное увеличение мозгового кровотока у пациентов по сравнению со всеми другими группами, что выявило у пациентов с сосудистой деменцией, которые получали лечение нейроииммунными изменениями в режиме цитиколином (1 г / день / 1 неделя внутривенного введения). патофизиология болезни Альцгеймера. После citi-

Лозано [682] сообщил о результатах исследования coline treatment, уровни интерлейкина 1 β в плазме были проведены Иберийско-американской группой для нормализации, что позволяет предположить, что этот препарат обладает Изучением болезни Альцгеймера и долголетия (GIAL), определенным иммуномодулирующим действием. В последующем исследовании, направленном на оценку состояния и течения, после очередной фазы их исследования, в том же году, группы пациентов с психогруппой, подобной деменции, было показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера chis и органическими нарушениями после диагностирования заболевания цитиколин не только улучшал когнитивные функции и классификацию его причины как дегенеративной, семьявыносящей, но также и цереброваскулярную функцию, как частую или смешанную., и лечение цитиколином перорально. оценивали с помощью транскраниальной доплерографии Цитиколин в дозе 600 мг / сут перорально вводили в течение [685]. Нейроиммунный эффект препарата составил один год на 314 пациентов со средним возрастом 75,02 $\pm$, что было продемонстрировано результатами лечения цитиколином- 7,72 лет для оценки течения их деменции, поскольку уровень гистамина в плазме крови, который был ab- в течение этого времени. Слабоумие был оценен как degenera - обычно повышены у пациентов с болезнью Альцгеймера Дис- ные в 41.1% случаев, в то время как сосудистая деменция ас - легкость [686] и повышает плазмен оценки-

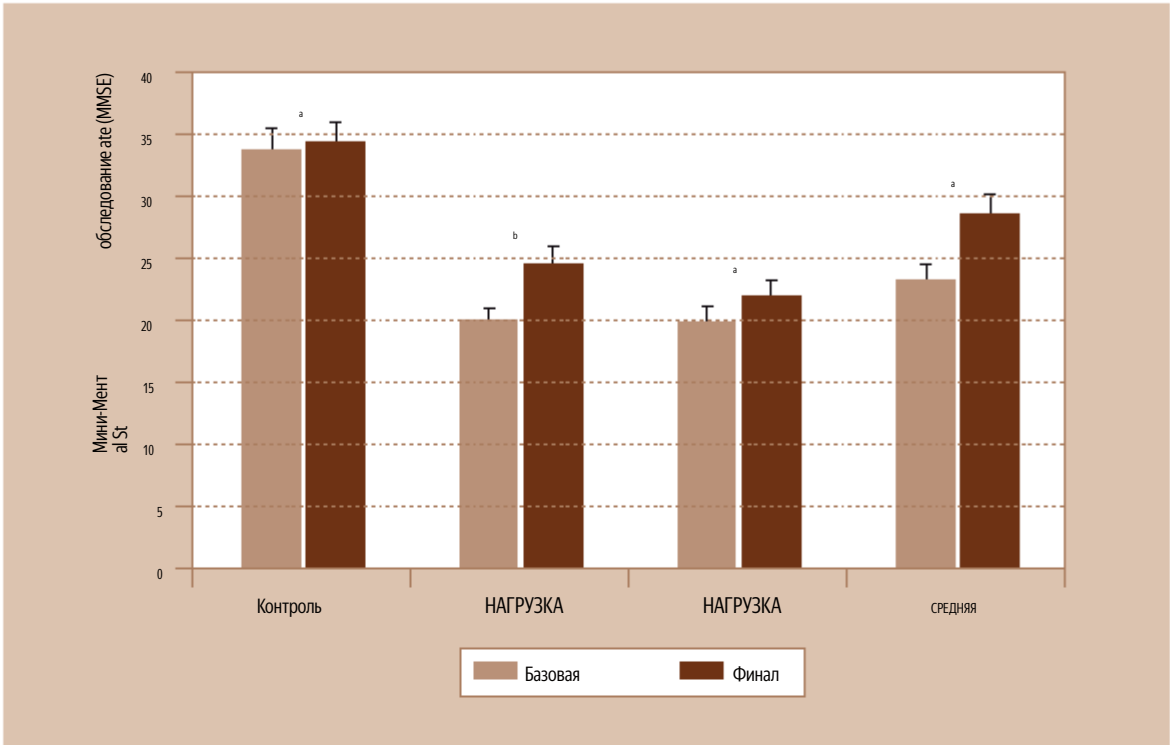
Эта же исследовательская группа недавно опубликовала результаты, и контрольные исследования, проведенные через 1, 3 месяца, показали результаты двойного слепого рандомизированного исследования и 12 месяцев. Показатели MMSE были значительно выше в плацебо-контролируемом пилотном исследовании, в котором цитиколин (1 улучшение при сосудистой и смешанной деменции и до приема повторно по 1 г в день /12 недель перорально) или плацебо принимались в основном стабильно, с определенной тенденцией к улучшению, у 30 пациентов с легкой и умеренной старческой генеративной деменцией. Баллы в BI показали ста- мию типа Альцгеймера [688]. Как COM- tistically значительные улучшения в каждом сократил до 17 больных, получавших плацебо, па- контроля, а для каждого типа деменции. Эти пациенты, получавшие цитиколин, у которых были положительные результаты APOE , предполагают, что цитиколин оказывает благоприятное действие на генотип ϵ 4, показал значительное улучшение долгосрочного течения деменции, а также является безопасным для их когнитивных способностей, оцениваемых с помощью А- деменции, а также является безопасным для их когнитивных способностей, оцениваемых с помощью А- деменции (p < 0,05). Как

Corona и соавт. [683] указали, что преимущества цитиколина - ранее было показано, что цитиколин также помогает при приступах при лечении пациентов с деменцией увеличивать мозговой кровотока и улучшать биоэлектричество, что частично связано со способностью препарата повышать активность в головном мозге. доказать активность норадренергического, дофаминергического, серотонинергического и серотонинергического систем, как показано ими в клинической ассоциации цитиколина, пирacetama и исследовании, оценивающим изменения с течением времени цереброспинального дицидиропидинового блокатора кальциевых каналов, либо уровней метаболитов никардипина или нимодипина в жидкости и моче, для лечения se- моноаминов, участвующих в этих системах при нильской деменции типа Альцгеймера. Какабелос и др. лечение пациентов со старческой деменцией al [690] также выступали за многофакторное лечение типа болезни Альцгеймера.

Какабелос и др. [684] провели исследование с целью облегчения лечения у пациентов с генотипом. Журавин и соавт. [691] оценивали терапевтические эффекты цитиколина при деменции- продемонстрировали, что активность сыворотки крови пациентов с тиа повышается. В этом исследовании приняли участие 40 пациентов, у которых ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза и были распределены на четыре группы: а) 10 здоровых людей с неприлизинотом отражают уровень когнитивной дисфункции у всех испытуемых; b) 10 пациентов с ранним началом AI- у пациентов с болезнью Альцгеймера и может быть болезнью Альцгеймера; c) 10 пациентов с поздним началом, используемых в качестве прогностических биомаркеров уровня де- болезни Альцгеймера; и d) 10 пациентов с множественным прогрессированием, которым проводилось лечение с инфарктной деменцией. Эти пациенты получали лечение- цитиколин может положительно влиять на эти уровни. принимайте цитиколин в дозе 1 г / сут перорально в течение В систематическом обзоре,

опубликованном Соавторами - три месяца. После этого периода лечения вся библиотека

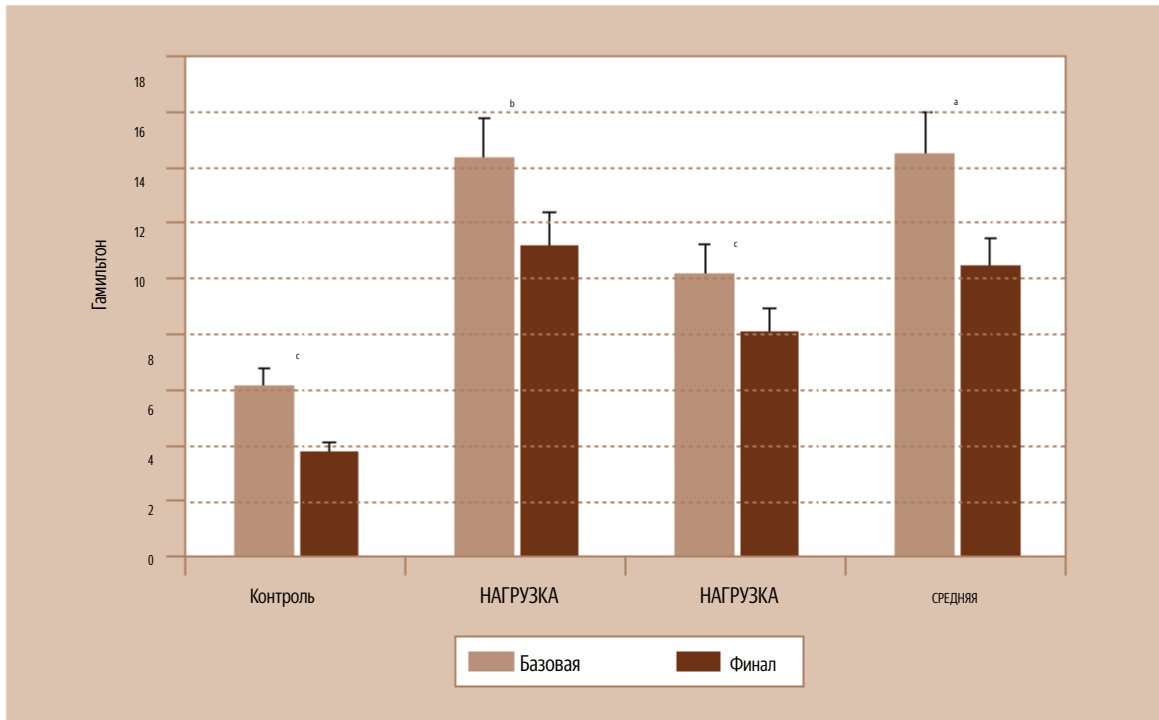
Рисунок 27. Влияние цитиколина на когнитивные функции оценивали с использованием MMSE у здоровых лиц пожилого возраста (контрольная группа), пациентов с ранним началом болезни Альцгеймера (EOAD) или поздним началом болезни Альцгеймера (LOAD) и пациентов с мультиинфарктной деменцией (MID). $p < 0.02$; $p < 0.01$.



изучены эффекты цитиколина при лечении когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, связанных с хроническими заболеваниями головного мозга у пожилых людей. В этот обзор были включены четырнадцать исследований. Некоторые из включенных исследований не представили численных данных, пригодных для анализа. Описание участников варьировалось по годам и по видам нарушений и тяжести и варьировала от возраста индивидов со субъективными нарушениями памяти пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (легкой до умеренной), сосудистой деменции или старческого слабоумия (от слабой до умеренной). Семь из включенных исследований наблюдали испытуемых за период от 20 до 30 дней, в одном исследовании было шесть недель, четыре исследования, используемые длительный период в течение двух и трех месяцев, в одном исследовании наблюдалось непрерывное администрирование в течение трех месяцев до одного исследования было проведено с 12 месяцев наблюдения. Исследования были разнородными по дозировке, способам лечения, критериям включения испытуемых и показателям результатов. Были представлены результаты для областей внимания, тестирования памяти, поведенческих рейтинговых шкал, общего клинического впечатления и толерантности. Время реакции использовалось в качестве показателя ат-

внимание, и результаты были получены в семи включенных исследованиях с участием в общей сложности 790 субъектов, 384 в группе цитиколина и 406 в группе плацебо. Используя стандартизированную среднюю разницу (SMD) и модель с фиксированным эффектом, суммарный эффект составляет $-0,09 [-0,23, 0,05]$, тогда были получены доказательства незначительного влияния CDP-холина на внимание. Метаанализ тестов памяти из десяти исследований включал в общей сложности 924 испытуемых, 456 в группе, принимавшей цитиколин, и 468 в группе, принимавшей плацебо. Размер эффекта эффекта на память составил $0,38 [0,11, 0,65]$, что было статистически значимым. С помощью шести исследований, в котором сообщалось о памяти результатов испытаний в 675 участников брьюки с когнитивными нарушениями, связанными с cerebrovascular расстройством, метаанализ функции запоминания выявил однородные результаты и были получены доказательства статистически значимого положительного эффекта на память ($SMD = 0,22; 0,07, 0,37$). Поведение измеряли с использованием пяти различных шкал в восьми исследованиях с участием 844 испытуемых, 412 в группе цитиколина и 432 в группе плацебо. Были получены доказательства положительного влияния цитиколина на поведение ($SMD = -0,60; -1,05, -0,15$) с использованием модели случайных эффектов. Доказательства пользы

Рисунок 28. Антидепрессивные эффекты цитиколина у здоровых лиц пожилого возраста (контрольная группа) и у пациентов с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной деменцией (MID), оцениваемые по шкале депрессии Гамильтона. EOAD: болезнь Альцгеймера с ранним началом; LOAD: болезнь Альцгеймера с поздним началом. * $p < 0.02$; $p < 0.01$; $p < 0.05$.

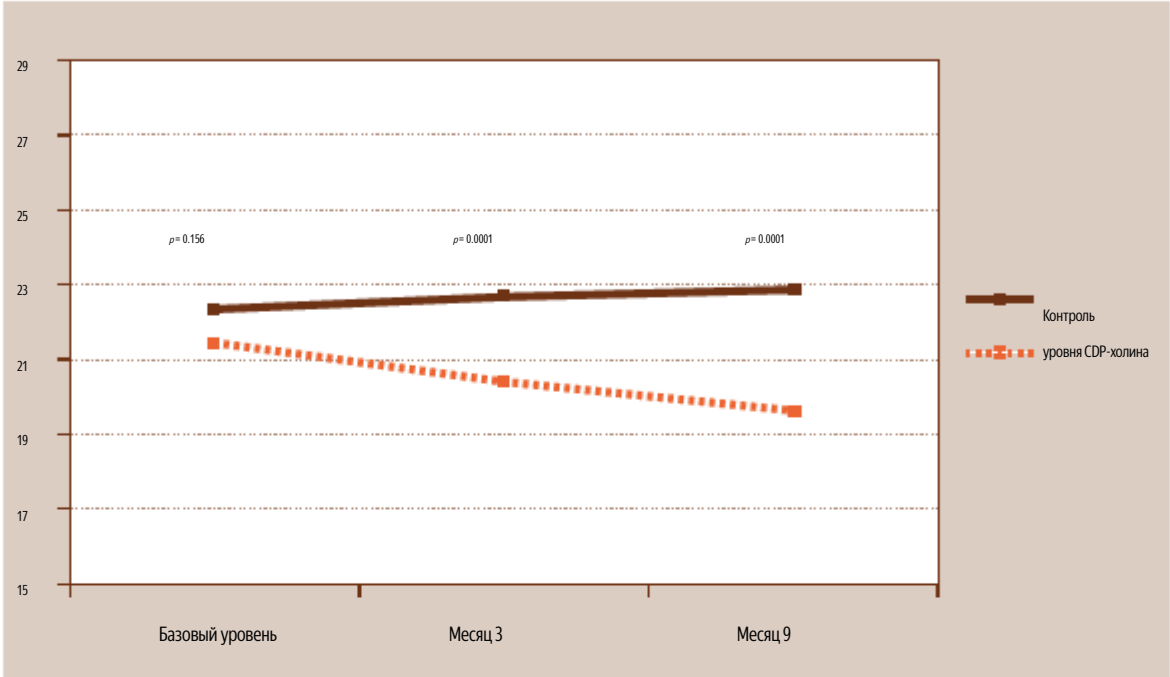


от глобальных впечатлений было сильнее, используя fering из ступора, связанные с использованием комплексных гериатрических фиксированными эффектами модель, Пето отношение шансов для IM - синдром, показывающие, что улучшение произошло усовершенствование в субъекты обращаются с цитиколина в ключевых показателей эффективности после лечения - в отличие от пациентов, лечившихся плацебо мент. Та же команда опубликовала исследование IDEALE составил 8,89 [5, 19, 15, 22]. Релевантным было открытие [701]. Исследование IDEALE было открытым многоцентровым, что цитиколин, как правило, ассоциировался с меньшим количеством итальянских исследований, целью которых было оценить эффективность побочных эффектов по сравнению с плацебо, но это не было статистически значимым показателем эффективности и безопасности перорального приема цитиколина у пожилых людей. По мнению авторов, fur - люди с легкими сосудистыми когнитивными нарушениями. исследование с цитиколином должно быть сосредоточено на Iop - Исследование проводилось у 349 пациентов. Ас-гер время исследований у пациентов, у которых был диаг - онных или цитиколина группа состояла из 265 па- носом с принятым в настоящее время стандартизированные выводы пациентов и включил 122 мужчин и 143 женщины из РИА, особенно сосудистые умеренные когнитивные нарушения средний возраст 79.9 ± 7.8 лет, отобранных из шести итальянских или сосудистой деменции. регионы. Критериями включения были возраст ≥ 65 лет,

Дойч и соавт [693, 694] изучаем, чл - мини-обследование психического состояния (mmse) результат вания цитиколина плюс галантамина при шизофрении. ≥ 21 , субъективные жалобы на память, но без признаков - Кроме того, недавно были отмечены некоторые положительные эффекты цитиколина в отношении дефицита MMSE и доказательства сосудистой профилактики послеоперационных когнитивных дисфункций в нейрорадиологии. Пациенты с вероятным развитием во время тотальной внутривенной анестезии болезни Альцгеймера были исключены. Сообщалось о контроле [695-698]. Li и соавт. [699] продемонстрировали, что группа состояла из 84 пациентов, в том числе 36 мужчин, влияние цитиколина в качестве адъювантной терапии на легкую СОГ- и 48 женщин среднего возраста 78.9 ± 7.01 года (диапазон 67 - исходные нарушения при болезни Паркинсона. Путиня- 90) лет. Пациенты, включенные в исследование, прошли по и соавт. опубликованное исследование VITA [700], ретромогзовую компьютерную томографию или магнитно-резонансное обзорное исследование, проведенное для получения финансовой визуализации и определения дозы витамина В в плазме крови. ,

оценить эффективность цитиколина у пожилых пациентов с дефицитом фолиевой кислоты и гормонов щитовидной железы. Функциональная зависимость-

Рисунок 29. Сравнение скорректированных уровней мини-обследования психического состояния между группой цитиколина и контрольной группой.

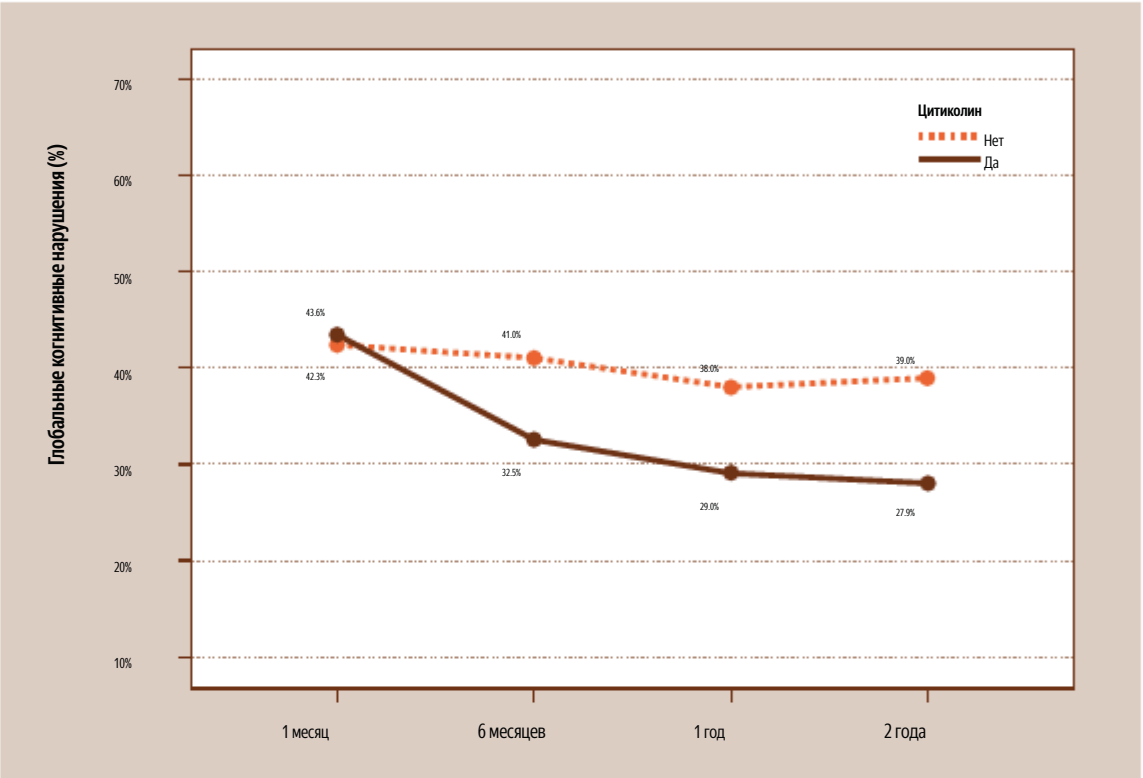


в исследовании [702], целью которого было показать эффективность, дence изучалась по баллам активности повседневной жизни (ADL) и инструментальной активности перорального приема цитиколина плюс ривастигмина у пациентов со шкалами повседневной жизни (IADL), настроение оценивалось по болезни Альцгеймера и смешанной деменции. Повторное использование шкалы герарической деменции (GDS) и поведенческих расстройств с использованием нейropsиxиатрической методики по сравнению с применением только ривастигмина, в основном шкалы гу. Сопутствующую патологию оценивали с использованием обескураживания заболевания и, следовательно, в шкале оценки множественных заболеваний. Оценивалось ведение заболевания как при болезни Альцгеймера, проводимое на исходном уровне (T0), через три месяца (T1), так и при смешанной деменции. Gareri et al [703] публикуют - через девять месяцев (T2, то есть через шесть месяцев после T1), завершили исследование Citicholinage и пришли к выводу, что основными результатами были улучшение у пациентов, получавших цитикилин плюс ацетилхолин- показатели MMSE, ADL и IADL в основной группе, где ингибитор линестеразы показал статистически значимое улучшение по сравнению с контрольной группой. Побочными эффектами были невозможность улучшения когнитивных функций. Также исследовался сотрудник. Исследовательская группа состояла из цитикилина в сочетании с донепезилом по-прежнему эффективнее при приеме цитикилина внутрь в дозе 500 мг два раза в день в течение всего периода лечения, чем цитикилина в сочетании с ривастигмином. Определенно, исследование. Показатели MMSE оставались неизменными в течение настоящего исследования, показавшего, что время до начала холинэргии ($22,4 \pm 4$ при T0; $22,7 \pm 4$ при T1; $22,9 \pm 4$ при T2), такое как цитикилин плюс ацетилхолинэфи- тогда как была обнаружена значительная разница между ингибитором ase, способным замедлять прогрессирование заболевания- в исследуемой и контрольной группах, как при T1, так и при T2 сиону у пациентов с болезнью Альцгеймера [704]. Гарери (рис. 29). Не было обнаружено различий в ADL, и соавторы [705,706] в исследовании CITIMEM показали баллы IADL между двумя группами. У пациентов с болезнью Альцгеймера была обнаружена незначительная, но не статистически значимая разница в эффективности перорального приема цитикилина в сочетании с мемантином по шкале GDS между исследуемой и контрольной группами, но не статистически значимая разница (p = 0.06). Нежелательных явлений зарегистрировано не было. В этом комбинированном лечении при лечении заболеваний и в исследовании цитикилин был эффективен и хорошо переносился для замедления прогрессирования заболевания. Кастанья пациенты с легкими сосудистыми когнитивными нарушениями. et al [707] изучали преимущества комбинированного лечения. Недавно та же команда опубликовала лечение СИТИРИВАДОМ с цитикилином, мемантином и АПФ-

влияние ингибитора тилхолинэстеразы на пожилых пациентов оценивали через один месяц, шесть месяцев и 12 лет с болезнью Альцгеймера и пришли к выводу, что через несколько месяцев после инсульта. Результаты тестов были объединены с этой тройной терапией цитиколином, мемантином и позволили получить показатели шести нейрокогнитивных областей: ингибитор ацетилхолинэстеразы был более эффективен в поддержании исполнительных функций, памяти, языка, чем мемантин и ингибитор ацетилхолинэстеразы пространственного восприятия, моторной скорости и временного ориентирования в поддержании активности без цитиколина. Используя скорректированные модели логистической регрессии, общий балл MMSE через 12 месяцев. Castagna et al. была определена связь между лечением цитиколином и [708] опубликованным исследованием CITIMERIVA (снижение цитико-когнитивных функций для каждой нейрокогнитивной области линии плюс мемантин плюс ривастигмин) у пожилых людей в возрасте шести и 12 месяцев. 347 испытуемых пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера. Они были набраны (средний возраст 67,2 года; 186 мужчин, многоцентровое ретроспективное исследование случай-контроль - 56,6%; средний уровень образования - 5,7 года); 172 (49,6%) человека повторно проходили лечение цитиколином в итальянских центрах по лечению когнитивных нарушений в течение 12 месяцев. Демографические данные, состояние здоровья и деменция последовательных пациентов с возрастными факторами риска, тяжестью начального инсульта, клиническими проявлениями и этиологией - 65 лет и старше, страдающих болезнью Альцгеймера. логическая классификация была схожей в обеих группах. В целом, было набрано 104 пациента (27% мужчин; только 37 субъектов (10,7%) прекратили лечение, средний возраст $76,04 \pm 4,92$ года); 41 (39,42%) получали (10,5% цитиколина по сравнению с 10,9% контроля) в течение шести месяцев цитиколин в дозе 1000 мг / сут перорально + мес.; 30 (8,6%) в связи со смертью - 16 (9,3%) цитико-мантиной + ривастигмин (случаи) и 63 (60,58%) линии против 14 (8,0%) контроля; $p = 0,740$ - семь погибших получали мемантин + ривастигмин (контрольная группа). к последующему наблюдению или неправильному лечению, и у четырех пациентов в группе наблюдения (тройная терапия) наблюдались стабильно (2,3%) нежелательные явления при приеме цитиколина без статистически значимого увеличения показателя MMSE при прекращении приема. 199 пациентам было проведено нейро-между началом и концом исследования. психологическое обследование через 12 месяцев. Когнитивные Gareri et al [709] в исследовании CITIDEMAGE "Улучшение функций через шесть и 12 месяцев после инсульта" показали эффективность перорального приема цитиколина в сочетании с АПФ - во всей группе, но по сравнению с кон-ингибиторы тилхолинэстеразы в сочетании с мемантином у пациентов, получавших цитиколин, показатели были лучше у амбулаторных пациентов с болезнью Альцгеймера. Gareri и др. результаты в области внимания-исполнительных функций (OR, [710] сообщили о обзоре исследований около 1,721; 95% ДИ 1,065-2,781; $p = 0,027$ через шесть месяцев; комбинированное лечение цитиколином болезни Альцгеймера- OR, 2,379; 95% ДИ, 1,269-4,462; $p = 0,007$ при 12 заболеваниях ег и смешанной деменции и наблюдаемых месяцах) и временной ориентации (OR, 1,780; 95% преимуществ с точки зрения задержки когнитивного ухудшения - ДИ, 1,020-3,104; $p = 0,042$ через шесть месяцев; ИЛИ 2,155; ing. Piamonte и др. [711] в своем обзоре пришли к выводу, что 95% ДИ составляет 1,017-4,566; $p = 0,045$ через 12 месяцев) в течение того, что цитиколин использовался в дополнение к ацетилхолину в ходе последующего наблюдения. Более того, цитиколиновая группа ингибиторы линэстеразы при лечении болезни Альцгеймера- показали лучший функциональный результат ($mRS \leq 2$) при ег, болезнь хорошо переносилась и показала им- 12 месяцев (57,3 против 48,7%) без статистически достоверных различий в когнитивных способностях, настроении и поведении ($p = 0,186$). Авторы сравнили симптомы с лечением ацетилхолином - пришли к выводу, что лечение цитиколином в течение 12 месяцев требует только ингибиторов эстеразы.

Когнитивные расстройства являются распространенным последствием инсульта и, вероятно, эффективны в улучшении состояния у пациентов с первым в истории ишемическим инсультом безопасно после инсульта аз и могут препятствовать функциональному восстановлению [712]. Isch - снижение когнитивных способностей. Цитиколин, по-видимому, является провоспалительным средством при инсульте- эмический инсульт является значительным фактором риска применения сосудосуживающего средства для улучшения восстановления после инсульта. Повторные когнитивные нарушения и сосудистая деменция [713]. недавно авторы опубликовали продолжение этого В этом контексте Альварес-Сабин и соавт. провели исследование после двух лет лечения цитиколином исследование для оценки безопасности длительного приема [715], добавив оценку качества жизни и возможной эффективности цитиколина при предварительном использовании опросника EuroQol-5D к предварительной оценке когнитивного снижения у пациентов после инсульта. В течение двух лет наблюдались 163 пациента с первым в истории ишемическим инсультом [714]. Средний возраст составил 67,5 лет, и при открытом, рандомизированном и параллельном исследовании 50,9% составили женщины. Возраст и отсутствие цитиколина сравните цитиколин с обычным лечением. Все виды дополнительного лечения были независимыми предикторами обоих осложнений, которые были отобраны через шесть недель после перенесенного заболевания с ухудшением качества жизни. Пациенты с когнитивным инсультом, рандомизированные по возрасту, полу, нарушениям в обучении, имели более низкое качество жизни в течение двух лет и тип инсульта в параллельные группы цитиколиновых лет (0,55 против 0,66 по полезности; $p = 0,015$). Цитико- (1 г / сут) в течение 12 месяцев по сравнению с отсутствием цитиколина (непрерывное лечение значительно улучшило когнитивные функции контрольной группы). Медицинское обслуживание было аналогичным во время наблюдения ($p = 0,005$), что свидетельствует о росте. У всех пациентов с течением времени наблюдалось постепенное нейрпсихологическое улучшение (рис. 30).

Рисунок 30. Глобальные когнитивные нарушения во время наблюдения. Пациенты, получавшие цитиколин, демонстрируют значительное улучшение когнитивного статуса в ходе последующего наблюдения ($p = 0.005$). По истечении первого года только у пациентов, получавших цитиколин, продолжает улучшаться когнитивный статус. Перепечатано из J. Alvarez-Sabin и соавт. Длительное лечение цитиколином предотвращает снижение когнитивных функций и прогнозирует улучшение качества жизни после первого ишемического инсульта. *Int J Med Sci* 2016; 17: 390.



Другие авторы сообщали о положительном эффекте цитиколина при лечении постинсультных когнитивных нарушений [716,717].

Фенг и др. [718] исследовали влияние цитиколиновой терапии на сетевую связность мозолистого тела у пациентов с лейкоареозом с помощью визуализации диффузионного натяжения. После одного года лечения цитиколин смог отсрочить нарушение сетевого взаимодействия мозолистого тела в

противовирусными у таких пациентов. Коваленко и Литвин [719] продемонстрировали рал, нейропротекторное, нейрореститутивное и ацетил- что лечение цитиколином у пациентов с гипертоническим гипертензивным инсультом и обеспечить энцефалопатией и сопутствующие рекомендации для будущих клинических испытаний. поздний гипотиреоз значительно улучшает Также, недавние исследования выявили положительное влияние на показатели электрогенеза головного мозга. Машин и др. здоровые люди [724-727]. Choueiry и соавт. [724] сделали [720] вывод, что лечение цитиколином в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании для пациентов с хроническими цереброваскулярными патологиями уравновешивало результаты пилотного исследования у здоровых людей по улучшению когнитивных функций, памяти и визуальной оценки влияния пространственной координации на показатели стробирования речи и снижению депрессии se- альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов . Чутко и соавт. [721] указали, что использование комбинации цитиколина с галантамином и получили положительные результаты при лечении пациентов с соматическими заболеваниями при использовании этой комбинации. Нем- форма дисфункции вегетативной нервной системы [725] показали, что применение цитиколина тем было высокоэффективным (наступившие улучшения положительно влияли на компенсацию вегетативной нервной системы).-

у 67,4% пациентов), включая когнитивные функции. Куреши и соавт. [722] считают, что цитиколин будет экономически эффективным способом лечения гипогемостезии.

Турана и соавторы [723] подробно описали потенциальные механизмы применения цитиколина в качестве дополнительной терапии и профилактики когнитивных нарушений, связанных с COVID-19, клайна и других неврологических осложнений посредством цитиколин обладает противовоспалительными свойствами,

ик и астенические расстройства, улучшает когнитивный статус - 500 мг / сут парентеральным путем. Клинический ас-тус, корректирующий психоэмоциональные расстройства в вузах, проводился на 10- й и 20-й дни совместно с студентами и преподавателями университета. Наказки и соавт. столкнулись с изменением лечения, согласно [726,727], показанным в рандомизированном двойном слепом исследовании the design. Лечение цитиколином показало- плацебо-контролируемое исследование показало, что цитиколин улучшал эд, статистически значимые улучшения в сети - общая производительность памяти, особенно эпизодическая шкала ster, шкала инвалидности Северо-Западного университета, память у здоровых мужчин и женщин с возрастом - и оценка брадикинезии у обоих пациентов, связанные с ухудшением памяти. Группы. Жесткость также улучшилась в обеих группах, кроме-

Препарат может быть более эффективным для мягкого когни - хотя это улучшение только достигло статистической онных расстройств [728-730] и дел, связанных с Vas - значение, в ранее леченных группы ПА-сосудистых патологий [731-734]. Кроме того, цитиколиновые добавки. Тремор также улучшился в обеих группах, но было показано, что он оказывает благотворное влияние на пеу - желаемая статистическая значимость достигнута не была. Физиологические и нейроиммунные изменения [734]. Эберхардт и соавторы [739-741] показали, что сочетание

Другие клинические опыты

Болезнь Паркинсона

Хотя леводопу продолжает оставаться основным средством лечения, полезной альтернативой пациентам, нуждающимся в лечебном средстве при болезни Паркинсона, у нее есть свои преимущества - снижение доз леводопы и, более того, дополнительные известные ограничения, основным из которых является постепенный переход цитиколина на лечение леводопой, может привести к потере эффективности, что часто уже очевидно при купировании состояний декомпенсации в течение 3-5 лет лечения. Таким образом, представляется оправданным кинсонизм [742]. рекомендуется использовать другие препараты, которые ассоциируются с леводопой [743] провели многоцентровое, позволяющее снизить дозировку цитиколина или даже, возможно, слепое исследование с применением цитиколина для лечения , назначаемого в качестве единственного лекарственного средства у пациентов с ранней стадией stag- паркинсонизма. В этом исследовании приняли участие 65 пациентов с этим заболеванием. В связи с этим применение цитиколина было рандомизировано для группы, в которой был протестирован цитиколин 1 , поскольку ранее был проведен анализ его внутривенного введения в дозе 1 г / сут, или для плацебо, способного увеличить доступность дофамина в группе. Лечение длилось 21 день. У всех пациентов сохранялся стриатум, который действовал как агонист дофаминергии. Цитировали их базовое лечение леводопой, было показано, что иколин эффективен в сочетании с различными препаратами миансерин или бенсеразид, по крайней мере, на восьми экспериментальных моделях, и его применение в течение нескольких недель при болезни Паркинсона. Авторы обнаружили существенные различия между заболеванием, следствием цитиколина и плацебо в контрольной группе на-

Руджиери и соавт. [736], в двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном после 14 и 21 дня лечения во всех па- исследовании, проведенном на 28 пациентах с болезнью Паркинсона, показатели которых оценивались с помощью шкал инвалидности Университета Вебстера и Северо-Запада, содержащих цитиколин в дозе 600 мг / сут / 10 дней внутривенно ern University scales. Они также отметили, что по сравнению с плацебо эффективность цитиколина была доказана тем, что пациенты, получавшие цитиколин, испытали лечение у этих пациентов., достижение улучшения- значимое ухудшение через 45 дней после отмены препарата улучшений в оценке брадикинезии, ригидности было прекращено, что продемонстрировало эффективность citi- и тремора, а также в баллах Webster coline в качестве адьюванта к леводопе по шкале ра- и по шкале Northwestern University для инвалидов с болезнью Паркинсона. . Эти же исследователи позже получили очень хорошие результаты в двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 61 паре пациентов с болезнью Паркинсона и соавт. [744] лечили цитиколином 61 пар-аналогичные результаты в дополнение к вышесказанному [737]. пациенты с кинсоновским синдромом, из которых 48 пациентов были al- Впоследствии они протестировали действие цитиколина у ready, получавших лечение леводопой. В каждом па- две группы пациентов с болезнью Паркинсона получали по два курса лечения. В первом [738]. В первую группу вошли 28 пациентов, которым в течение 10-дневной фазы вводился цитиколин в дозе 500 мг в сутки, ранее не получавших лечения, при этом остальные вводились внутримышечно. За этим последовали в первую группу вошли 30 пациентов, которые уже находились на втором этапе перорального лечения в той же самой дозе, получавшей лечение леводопой и карбидопой в течение 14 недель. Пациенты, получавшие леводопу по крайней мере, за два месяца до этого и продолжавшие прием этого препарата в той же дозе, дозировка была стабилизирована на минимально эффективном уровне в первый период, после чего была предпринята попытка повышения уровня. Для его уменьшения использовались те же методы, что и в предыдущих исследованиях. Симптомы паркинсонизма оценивались так, как- использовали эти исследователи, то есть дважды оценивались по шкале Вебстера. Среди пациентов повторно проводилось слепое перекрестное исследование по сравнению с плацебо. при приеме леводопы улучшение на 36% наблюдалось при введении цитиколина в течение 20 дней в дополнительной дозе, причем процент улучшений был выше www.neurologia.com

наблюдается при брадикинезии, ригидности, нарушении осанки, лечился леводопой более двух лет. походка и покачивание конечностей. У пациентов, получавших лечение леводопой пациентам вводили цитиколин по 1 г/ед с леводопой в течение менее двух лет, в процентах в день / 15 дней внутримышечно, а затем продолжили улучшение составило 42,12% по сравнению с половинной дозой в течение дополнительных 15 дней. У пациентов с более выраженным улучшением симптомов было достигнуто про- до 19,08% улучшений. более двух лет терапии леводопой. Дозы леводопы таким образом, по шкале Колумбийского эс может быть снижен на 20-100% у 35,3% университета были достигнуты 4,16% и 7,26% общих улучшений пациентов при менее чем двухлетнем лечении. У на 15 день и в конце лечения соответственно. Пар- пациентов, получавших леводопу более двух лет. - значительные улучшения, достигнутые при передвижении, повороте койки, доза леводопы может быть сокращена на 25-33% во время пребывания в постели, а время написания статьи должно быть на уровне в 10% случаев. Авторы пришли к выводу, что это отмечено. При оценке, проведенной rela- лечение line позволяет отсрочить начало ле- тивов, улучшения, достигнутые в маневренности, амбулаторной водотерапии на ранних стадиях заболевания, а также для, и общее состояние пациента заслуживают особого внимания снижение или сохранение дозы леводопы в будущем.

готовые пациенты, получившие лечение. Гарсия-Мас с соавторами [747] провели исследование с количественной электроэнцефалографии с помощью быстрого Фу- Риэр превращает в двух группах пациентов с ID- iopathic болезни Паркинсона, один из которых показал коры головного мозга когнитивные нарушения. Изучение специфических количественных показателей электроэнцефалографии позволило установить некоторые параметры, дифференцирующие пациентов с поражением коры головного мозга и без него. В частности, были обнаружены различия в глобальных потенциях дельта- и альфа-ритмов, индексе альфа/ тета, задней активности, индексе антериоризации дельта- и альфа-ритмов и, наконец, в индексе спа- тизации альфа-ритма. Способ применения при внутривенном введении цитиколина в дозе 2 г у этих пациентов наблюдались явления "включения-выключения", хотя дискинезия усиливалась. достигает глобального увеличения эффективности, соответствующего Когда доза леводопы была снижена в течение задним ритмам, особенно альфа- ритму, который является маркером когнитивной активности в процессах де- мышления. Как было показано ранее, цитиколин является вспомогательной терапией легких когнитивных нарушений при болезни Паркинсона [699]. С другой стороны, цитиколин значительно улучшал эссенциальный тремор [748].

на второй месяц исследования сохранялось клиническое улучшение, а частота дискинезий уменьшилась . Измерения различных электрофизиологических параметров с использованием оригинальной методики авторов выявили избавление от гипорефлексии и гипотонии после одного месяца лечения цитиколином, а также значительное улучшение активных мышечных сокращений, снижение мышечной усталости и очевидное восстановление скорости сокращений - параметра, который был значительно снижен до начала лечения цитиколином. Авторы заявили, что повышение уровня леводопы в плазме крови было настолько значительным, что это не могло быть истолковано только как повышенное высвобождение дофамина, запасенного в пресинапальных тических пузырьках. Поэтому они предположили, что цитиколин оказывает действие на синтетический механизм дофамина, действуя через ферментативную систему тирозингидроксилазы . Кроме того, увеличение в do- раіне рецепторов в лимфоцитах количественных СУГ - куда мы и направились, по данным авторов, повышать роль цитиколина при наличии постсинаптических делать- раіне рецепторов.

Марти-Массо и Уртасун [746] исследовали эффекты цитиколина у 20 пациентов с болезнью паркинсона

магнитно-резонансная томография головного мозга на начальном этапе и *Алкоголизм*

и наркомания Клинический опыт применения цитиколина при алкоголизме (восьминедельное наблюдение). Здоровые люди ($n = 27$)

и наркомании не очень обширен, но там также были проведены исследования с использованием магнитного резонанса головного мозга - есть некоторые доказательства его эффективности в этих приложениях визуализации с тем же интервалом.

Технологии на основе вокселей.

морфометрический анализ был проведен с целью изучения

Шиншилла и соавт. [750] провели рандомизированное изменение объемов серого вещества и их ассоциацию - двойное слепое исследование влияния цитиколина у 20 пациентов с влечением и употреблением метамфетамина.

пациенты с синдромом отмены алкоголя. При этом тяга к метамфетамину была значительно

к концу исследования, т.е. через два месяца, значительно снижена после восьминедельного лечения citi-

улучшение концентрации внимания и времени. coline ($p = 0,01$), но не при лечении плацебо -

и ориентация в пространстве в группе пациентов сохраняется ($p = 0,10$). Не было выявлено существенных различий в

приеме цитиколина, что позволяет предположить, судя по значению общего количества метамфетаминных

проб, что препарат может быть полезен при отрицательных результатах лечения образцов мочи между двумя группами

пациентов с хроническим алкоголизмом. Браун и др. [751] повторно ($p = 0,19$). При лечении цитиколином серое вещество

перенесло нейтральное исследование у пациентов с объемами употребления алкоголя в левой средней лобной извилине ($p = 0,001$),

расстройство. Кан и Чхве [752], несмотря на нейтральный правый гиппокамп ($p = 0,009$) и левое предклинье

результаты исследования Brown et al [751], рассмотрим ($p = 0,001$) были значительно увеличены по сравнению

с использованием цитиколина при лечении ал- в группах плацебо и контроля. Повышенный уровень серости

расстройство, связанное с употреблением соho, остается на уровне исследуемых уровней stag- matter в левой средней лобной извилине

и требует дальнейших исследований, и Shen [753] совместно с лечением цитиколином были связаны с повторным

повышением цитиколина среди антигравитационных методов лечения, вызывающих тягу к метамфетамину (синдром Спирмена

при расстройстве, связанном с употреблением алкоголя.

$p = 0,56; p = 0,03$). Кроме того, правильный бегемот-

Реншоу и соавт. [754-756] опубликовали данные о том, что увеличение объема в два раза в сутки положительно ассоциировалось с

слепым пилотным исследованием пациентов, зависимых от кокаина, ед, с общим количеством метамфетамина,

показывающие, что после 14 дней лечения с 500 отрицательными результатами по моче в группе цитиколина

мг / 12 часов цитиколина или плацебо пациенты (коэффициент Спирмена $p = 0,67; p = 0,006$). Затем у этих пациентов повторно

в группе цитиколина наблюдалось снижение результатов, свидетельствующих о вызванной цитиколином тяге серого вещества к

кокаину. Следовательно, увеличение объема приема цитиколина может способствовать уменьшению

груш, которые являются многообещающей терапией для этого типа АФ- употребления метамфетамина и тяги к нему.

препараты, которые не нарушают циклы сна / бодрствования.

И есть некоторые данные, свидетельствующие о потенциале

[757], который может снизить употребление кокаина и повысить полезность цитиколина в модуляции аппетита когнитивных

функций [758]. Но Ликата и др. [759] сообщили об этом [768]. Происс и соавт. [769] считают, что цитиколин среди

цитиколин не является эффективным средством лечения, снижающим эффективность терапии биполярного расстройства

и сопутствующего употребления тяги заядлых потребителей кокаина. Также были случаи повторного употребления

запрещенных веществ. Несмотря на ограниченные исследования перенесенных положительных эффектов у пациентов

с нарушением настроения - эффективности цитиколина при аддитивных расстройствах, предписаниях, связанных

с употреблением кокаина [760,761], доступная литература предполагает многообещающие результаты [770].

антидепрессивные свойства при метамфетаминной зависимости [762] и роль, облегчающая лечение.- Амблиопия и

глаукома имеются клинические доказательства того, что цитиколин улучшает

когнитивные навыки, необходимые для полноценного поддержания остроты зрения у пациентов с амблиопией [771-786],

программы предварительного лечения [763]. Существует зрительная функция у пациентов с глаукомой [787-

явное влияние церебрального метаболизма на 814], у пациентов с неартериальной ишемией зрительного нерва

патофизиология наркомании [764,765].

нейропатия [815,816] и ранний уход диабетиков на пенсию-

Применение визуализации головного мозга для изучения

наркомании [817]. addictions позволили по-новому взглянуть на основы-

В настоящее время в формуле глазных капель присутствует цитиколин -

психические факторы, которые способствуют их применению для лечения глаукомы [818-821]. злоупотребление

[766]. Это случай Jeong et al. [767], Tokus et al. [822] демонстрируют защитные эффекты которые провели рандомизированное

двойное слепое исследование воздействия глазных капель цитиколина на ультрафиолетовое излучение группы В-

себо-контролируемое исследование для оценки влияния citi-индуцированного окислительного повреждения роговицы на модели

крыс. coline на структуры мозга и их ассоциацию- Parisi et al. [823] сообщили о результатах пилотного исследования

связи между влечением и употреблением метамфетамина. оценка долгосрочной эффективности цитиколина и

лиц, употребляющих метамфетамин ($n = 44$) были случайными - витамин глазные капли макулярной функции в ПА-

зуется для получения 2 г/сут цитиколина ($n = 22$) или ПЛА - пациентов с¹² сахарный диабет 1 типа с умеренными признаками не-

себо ($n = 22$) в течение восьми недель. Пациентам была проведена пролиферативная диабетическая ретинопатия. Лечение с

цитиколин и витамин B₁₂ глазные капли на 36 месяцев **Безопасность** период достиг улучшения биоэлектрических реакций желтого пятна, тогда как в течение того же периода наблюдения, когда Динсдейл и соавт. [862] вводили цитиколин или пла- период наблюдения, у пациентов, получавших плацебо сево у 12 здоровых добровольцев в двух пероральных режимах, наблюдалось ухудшение функции желтого пятна. Однако кратковременными интервалами (600 мг / сут и 1 кальцитиколин и витамин B₁₂ г / сут), каждый день в течение пяти дней. Единственными неблагоприятными эффектами- морфология и функция роговичных нервов при ра- проявившимися эффектами были самоограничивающиеся головные боли у четырех и пяти пациентов при высоких и низких дозах, повторно- пациенты с диабетической нейропатией [824]. Глазные капли с цитиколином, применяемые местно, оказывали благоприятное действие. - конкретно и у одного субъекта, которому было уделено место эффектам в раннем восстановлении чувствительности роговицы bo. Результаты гематологического и клинического анализа- в течение первых шести недель после LASIK, свидетельствующие о том, что ses не выявила каких-либо отклонений, связанных с тем, что цитиколин может играть значительную роль в регенерации. Клинически значимого улучшения реиннервации роговицы нет [825]. Несмотря на их нейропротекторный эффект на электрокардиограмме и электроэнцефалограмме ab-, у местных капель цитиколина были зарегистрированы нормальные показатели. Эмпирические неврологические данные: ни одна, сухожильные рефлексы, кровяное давление и сердцебиение доза препарата или laris не оказывала существенного влияния на поверхностные и глубокие микро- сосудистые структуры сетчатки или хориокапиллярную систему [826]. плацебо.

Оддоне и соавт. [827] недавно опубликовали обширный обзор роли цитиколина в офтальмо-логических нейродегенеративных заболеваниях.

Другие виды применения

лечение лицевого неврита [828], х-хромо- какой-сцепленный Сообщалось о положительных результатах применения цитиколина при иктиоз [829], с задержкой-начала Эн- cephalopathy

вызвана отравлени- Инг [830], эпилепсии [831],

"головокружение" [832], майор Де- депрессивными

расстройствами [833,834], шизофрении [835- 837],

хрупкой X-связанный Тремор/атаксия синдром [838], что

COVID-19 [839]. Недавно был описан новый механизм

усиления ремиелинизации центральной нервной системы

через холиновый путь. Благодаря своему регенерирующему

действию в сочетании с отличным профилем

безопасности CDP-холин может стать перспективным

веществом для пациентов с рассеянным склерозом

в качестве дополнительной терапии [840-844].

Применение в педиатрии. Опыт применения у детей ограничен; поэтому препарат можно назначать только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза выше любого возможного риска.

Опубликовано несколько исследований в педиатрической популяции с применением цитиколина при травматических повреждениях головного мозга [456], органических синдромах головного мозга [845-847], нео- натальной гипоксически-ишемической энцефалопатии [848-852], нарушениях зрения [853], рефракционной амблиопии [854], нейрофизиологических аномалиях развития при дисфазиях [855], дефиците бета-холинокиназы [856], детях с остановкой сердца после рождения [857], обучении нарушения [858,859], а также аутизм и синдром Аспергера [860]. Имеется обзор применения цитиколина в детской неврологии и детской психотерапии [861]. В этих исследованиях не сообщалось о каких-либо проблемах безопасности, связанных с применением цитиколина.

В дополнение к отличной переносимости у здоровых людей, как было продемонстрировано в приведенном выше исследовании, все авторы клинических испытаний с использованием цитиколина, которые были рассмотрены в настоящей статье, согласны с тем, что безопасность этого препарата оценивается как превосходная без сообщений о серьезных побочных эффектах. В некоторых случаях сообщалось о появлении непереносимости со стороны пищеварительной системы, а также о периодической возбудимости или беспокойстве в первые дни лечения. Например, Лозано [863] отслеживал исследование эффективности и безопасности цитиколина у 2817 пациентов всех возрастов, с преобладанием пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, у которых были различные неврологические процессы, в основном когнитивные расстройства различного происхождения. Продолжительность лечения цитиколином составляла от 15 до 60 дней, а средняя введенная доза составляла 600 мг / сут перорально. Только у 5,01% пациентов были побочные эффекты, связанные с лечением цитиколином, у большинства из десяти - непереносимость со стороны пищеварительной системы (3,6%). Ни в коем случае не было необходимости прерывать лечение из-за побочных эффектов, связанных с применением цитиколина.

В объединенном анализе применения цитиколина при лечении острого ишемического инсульта в Соединенных Штатах [536] было выявлено несколько нежелательных явлений, которые повторялись более чем в 5 % случаев. Эти нежелательные явления перечислены в таблице XII.

В южнокорейском исследовании по надзору за наркотиками [543] безопасность препарата была признана превосходной, всего с 37 побочными эффектами в 31 случае среди 4191 пролеченного пациента, то есть частота побочных эффектов составила 0,73 %.

Кроме того, в Кокрейновском обзоре [692] был продемонстрирован более низкий показатель частоты нежелательных явлений, связанных с приемом цитиколина, по сравнению с плацебо.

Отвечая на вопрос: может ли цитиколин вызывать снижение давления?, Тарднер [864] сделал обзор литературы и

заключите, что не только не зарегистрировано случаев, подтвержденных проведенными токсикологическими тестами, что цитиколин вызывает депрессию у кого-либо, повторно не оказывает значительных системных холинергических эффектов и независимо от медицинского или психиатрического анамнеза. Если таковые имеются - это хорошо переносимый продукт. Эти фармакологические данные, клинические данные свидетельствуют о том, что характеристики цитиколина и механизмы действия citi- могут обладать свойствами активного препарата, что этот продукт может быть указано

Синорадзки и Гриб [865] объяснили, почему, для лечения заболеваний сосудов головного мозга, в зависимости от молярной массы, цитиколин значительно менее токсичен при различной степени тяжести и когнитивных расстройствах ic, чем холин, который был связан с различными причинами. В исследованиях, проведенных в рамках лечения, касающихся его вклада в нормальный обмен липидов у пациентов с травмой головы, цитиколин был эффективен, поддерживая нормальную функцию печени, и способен ускорить восстановление после посттравматического нарушения нормального метаболизма гомоцистеина. Холин в citi- soma и улучшает походку, добываясь улучшенного конечного результата холин менее склонен к переходу в триметилфункциональный исход и сокращает пребывание в больнице из-за амина и его предполагаемого атерогенного N-оксида, чем эти пациенты. Цитиколин также улучшал мнестическую функцию добавки холина с цитиколином могут быть более безопасными и эффективными при когнитивных расстройствах, наблюдаемых после травмы головы малой тяжести, которые составляют так называемый пост-

В заключение следует отметить, что переносимость цитиколина зависит от синдрома сотрясения мозга. При лечении па- селлентом побочные эффекты, приписываемые этому препарату, у пациентов с острым ишемическим заболеванием сосудов головного мозга, наблюдаются нечасто. В любом случае побочные эффекты цитиколина никогда не бывают ускоряющими восстановление сознания и серьезными и заключаются, главным образом, в нарушении моторики желудочно-кишечного тракта, достижении лучшего результата и облегчении ощущения комфорта и беспокойства способствует реабилитации этих пациентов. Другим основным

Выводы

показанием к применению цитиколина является лечение старческих когнитивных нарушений, либо вторичных по отношению к дегенеративные заболевания или хронические заболевания сосудов головного мозга. У пациентов с сосудистым когнитивным расстройством цитидин-5'-дифосфохолин, CDP-холин или цитиколин улучшает показатели когнитивных функций холин является важным промежуточным звеном в шкалах биосинтеза, в то время как у пациентов со старческой деменцией активирует путь структурных фосфолипидов в клетках типа Альцгеймера, останавливает течение заболевания, мембраны, особенно фосфатидилхолин. Сообщалось о побочных и нейроэндокринных, нейроиммунотенулирующих и побочных эффектах как при пероральном, так и при парентеральном введении. При пероральном введении цитиколин высвобождает два своих основных компонента - более того, было показано, что цитиколин также эффективен, цитидин и холин. Абсорбция при пероральном приеме эффективна в качестве вспомогательной терапии при болезни Паркинсона. путь введения практически завершен, и ни в одной серии случаев биодоступность не вызвана серьезными побочными эффектами. Таким образом, пероральный путь приема цитиколина примерно такой же у пациентов, получавших цитиколин, что свидетельствует о том, что и при внутривенном введении. После всасывания citico- безопасность лечения цитиколином [866,867]. линия широко распределяется по всему организму [493] указали, что преодоление гематоэнцефалического барьера и достижение цели при использовании цитиколина связано с улучшением функционирования центральной нервной системы, где он значительно влияет на результаты лечения, но положительная роль этого препарата в мембране и микросомальных фосфолипидах в неврологическом восстановлении, внутренней ад- фракции. Цитиколин активирует биосинтез структур, и когнитивные результаты по-прежнему остаются темой определения фосфолипидов нейрональных мембран, которая будет обсуждаться в будущем. Путилина [868] пришла к выводу, что усиливает метаболизм мозга и воздействует на уровни различных механизмов действия цитиколина различных нейротрансмиттеров. Таким образом, цитиколин позволил рекомендовать его в качестве препарата, эффективного как при экспериментально показано, что он повышает норадреналин- острую фазу заболевания, так и при замедленном снижении уровней нефрина и дофамина в центральном нервном периоде, что придает ему статус универсального ноотропа для системной терапии. Благодаря этим фармакологическим соединениям. Ясельски и др. [869] в своем систематическом обзоре механизмов нейропротекторного действия цитиколина пришли к выводу, что цитиколин обладает широким спектром действия при гипоксических и ишемических состояниях, а также улучшает эффекты и может быть важным веществом в доказательствах эффективности обучения и памяти при ani- лечении многих неврологических заболеваний и неправильных моделях старения мозга. Кроме того, было показано положительное влияние цитиколина на обучение и когнитивные функции- было показано, что он восстанавливает активность митохондрий среди здорового населения, также заслуживает внимания дриальная АТФаза и мембранный Na⁺/K⁺-АТФазе, к сведению. Пиотровска и др. [870] пришли к выводу, что замедление активации фосфолипазы А и ускорение применения цитиколина улучшают состояние здоровья реабсорбция отека головного мозга у различных бывших лиц с диагнозом инсульт, черепно-мозговая травма, периментальные модели. Цитиколин является безопасным препаратом, а также у пациентов с когнитивными нарушениями,

Таблица XII. Анализ безопасности при объединении данных о пациентах с острым ишемическим инсультом, получавших цитиколин. В таблице показаны нежелательные явления, о которых сообщалось более чем в 5% случаев. примечание: значимых нет.

	Плацебо		Цитиколин		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i>
Нежелательные явления с частотой > 5% в группе цитиколина					
Беспокойство	58	9.95	108	13.69	0.036
Отек ног	38	6.52	77	9.76	0.032
Нежелательные явления с частотой > 5%					
Случайная травма,	86	14.75	135	17.11	Н.сек.
Возбуждение,	78	13.38	113	14.32	Н.сек.
Запор, Кашель,	228	39.11	286	36.25	Н.сек.
Диарея, Головокружение,	81	13.89	105	13.31	Н.сек.
нарушение	81	13.89	117	14.83	Н.сек.
ЭКГ, Лихорадка,	46	7.89	72	9.13	Н.сек.
Мерцательная	57	9.78	74	9.38	Н.сек.
аритмия	182	31.22	241	30.54	Н.сек.
ушных раковин,	65	11.15	92	11.66	Н.сек.
Головная боль,	186	31.90	261	33.08	Н.сек.
Гематурия,	53	9.09	91	11.53	Н.сек.
Гипертония,	88	15.09	131	16.60	Н.сек.
Гипокалиемия,	71	12.18	119	15.08	Н.сек.
Гипотензия	55	9.43	90	11.41	Н.сек.
Инфекция	235	40.31	298	37.77	Н.сек.
мочевыводящих	103	17.67	145	18.38	Н.сек.
путей Бессонница,	48	8.23	78	9.89	Н.сек.
Боль в суставах,	111	19.04	157	19.90	Н.сек.
Тошнота, Боль в	180	30.87	227	28.77	Н.сек.
спине,	45	7.72	74	9.38	Н.сек.
Боль в груди,	55	9.43	82	10.39	Н.сек.
Сыпь,	79	13.55	112	14.20	Н.сек.
Беспокойство,	49	8.40	74	9.38	Н.сек.
Боль в плече,	75	12.86	105	13.31	Н.сек.
Рвота	89	15.27	111	14.07	Н.сек.
Нежелательные явления с частотой > 5% в группе плацебо					
Депрессия	160	27.44	178	22.56	0.038
Падение вниз	109	18.70	99	12.55	0.002
Недержание мочи	82	14.07	83	10.52	0.047

он также эффективен при болезни Паркинсона, глаукоме, коме и зависимостях, что подчеркивает его низкую токсичность, что было подтверждено тестированием на животных и клиническими исследованиями.

Копка и Сохацки [871] пришли к выводу, что в свете имеющихся в настоящее время научных отчетов citi-колин можно рассматривать как безопасное и полезное средство при многих показаниях, и оно также характеризуется отсутствием серьезных побочных эффектов, а также очень хорошей переносимостью среди пациентов. Таким образом, существует 10 причин, по которым следует использовать цитиколин: - Улучшает прогноз при инсульте. - Улучшает память и внимание у здоровых людей.

- Люди.
- Улучшает память у пациентов с сосудистым дефицитом-мения.
- Оказывает благотворное влияние на когнитивные функции при болезни Альцгеймера.
- Улучшает прогноз после травм головы.
- Уменьшает выраженность брадикинезии и мышечной ригидность у лиц с болезнью Паркинсона. - Замедляет прогрессирование заболевания при ПА-пациенты с глаукомой.
- Улучшает остроту зрения у пациентов с ленивым глазной синдром.
- Обладает полезным профилем безопасности.
- Снижает тягу к кокаину.

Ссылки

1. Lozano R. La membrana neuronal: implicaciones terapéuticas.
2. Макморрей У.К., Маги У.П. Метаболизм фосфолипидов. Анн Бюлетин де Неврология 1993; 2: 3-8.
Rev Biosci 1972; 6: 1029-30.
C., ред. Медикаментозное лечение и профилактика в нарушении мозгового кровообращения. Амстердам: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1979. стр. 273-7.
4. Кеннеди Э.П., Вайс С.Б. Функция цитидиновых коферментов в биосинтезе фосфолипидов. J Biol Chem, 1956; 222: 193-214.
5. Макмастер КР. От дрожжей к людям - роли семьи Кеннеди путь синтеза фосфатидилхолина. ФЕВРАЛЬ 2018; 592: 1256-72.
6. Пэн Ки, Барлоу К.К., Каммун Х., Меллетт НА, Вейр Дж.М., Мерфи А. Дж. и др. Стабильная изотопная индикаторная раскрывает вклад ключевых биосинтетических фосфолипидов фосфолипидомика пути превращения фосфатидилхолина с низким соотношением фосфатидилэтаноламинов, вызванное свободными жирными кислотами. содержанием в гепатоцитах в метаболиты 2021; 11: 188.
7. Хорибата Ю., Сугимото Х. Дифференциальный вклад холина фосфотрансферазы СРТ1 и СРТ1 в биосинтезе 8. Фу Джи, о холин-фосфолипидов. Исследование J липидов 2021; 62: 100100.
Гай К.С., Чепмен Н.М., Паласиос Дж., Вэй Дж., Чжоу П. и др. и др. Метаболический контроль клеток TFN и гуморального иммунитета с помощью фосфатидилэтаноламин. Природа 2021; 595: 724-9.
9. Аргут Дж. Нейромедиаторы и мембраны нейронов. Rev Esp Geriatr Gerontol 1989; 24 (Supl1): S16-21.
10. Фаруки А.А., Хоррокс Л.А., Фаруки Т. Глицерофосфолипиды в головном мозге: их метаболизм, включение в мембраны, функции и участие в неврологических расстройствах. Химия Физлипыды 2000; 106: 1-29.

11. González-Pradones T, Rodríguez-Fernández C. Los fosfolípidos como índice de maduración cerebral. Преподобный Клини Особено 1982; 167: 99-101.
12. Мартинес М., Конде С., Баллабрига А. Некоторые химические аспекты развития человеческого мозга. II. Фосфоглицеридные жирные кислоты. Педиатрия, 1974; 8: 93-102.
13. Падмини С., Шриниваса Рао П. UDP галактоза: керамид галактозилтрансфераза, CDP холин: 1,2-диацил-sn-глицерин фосфохолинтрансфераза и микросомальные редуктазы в основных областях развивающегося мозга крыс при питании стресс. J Neurosci, 1989; 23: 310-5.
14. Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal Г и др. Этаноламинфосфотрансфераза 1 (селенопротеин I) имеет решающее значение для развития нервной системы и поддержания выработки плазмалогена у человека. Июньский выпуск 2018; 59: 1015-26.
15. Bramanti V, Bronzi D, Tomassoni D, Li Volti G, Cannavò G, Ракити Джи и др. Влияние холин-содержащих фосфолипидов на активность трансглутаминазы в первичных культурах клеток астроглии. Clin Exp Hypertens, 2008; 30: 798-807.
16. Paoletti L, Domizi P, Marcucci H, Montaner A, Krapf D, Сальвадор Г. и др. Лизофосфатидилхолин стимулирует нейробласты судьба клеток. Mol Neurobiol 2016; 53: 6316-31.
17. Альбергина М., Джуффрида-Стелла А.М. Изменения фосфолипидов-метаболизующие и лизосомальные ферменты в подязычном ядре и мотонейронах вентрального рога во время регенерации 18. Boismare F. Souffrance cérébrale: comportement et краниоспинальных нервов. J Neurochem 1980; 51: 15-20.
Symposium Internacional Souffrance Cérébrale et neurotransmetteurs sur des modeles expérimentaux
19. Карденас Д.Д., Препараты, улучшающие когнитивные функции. J Травма головы Précurseurs des Phospholipides. Париж, 18.01.1980.
20. Cohadon F, Rigoulet M, Guérin B, Vandendriessche M. Réactivation de l'ATPase par un précurseur des phospholipides. Nouv Presse Méd 1979; 8: 1589-91.
21. Cohadon F, Rigoulet M, Guérin B, Vandendriessche M. L'activité membranaire dans la souffrance cérébrale. Altérations des ATPases membranaires dans l'edème cérébral vasogénique. Restauration par un précurseur des phospholipides. Symposium Internacional Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides. Париж, 18.01.1980.
22. Корадон Ф. Physiopathologie des edèmes cérébraux. Откр. Neurol (Париж) 1987; 143: 3-20. исследования
23. Уэлкс О., Олзава К., Алаки С., Ишии С., Кондо Ю. Биохимические травмы головного мозга. Jpn Med Prog
24. Rigoulet M, Guérin B, Cohadon F, Vandendriessche M. Одностороннее повреждение головного мозга у кролика; обратимое и необратимое повреждение мембранных АТФаз. J Нейрохим 1979; 32: 535-41.
25. Secades JJ, Lozano R. Traumatismos craneoencefálicos: revisión fisiopatológica y terapéutica. Aportaciones de la цитиколина. Ámsterdam: Excerpta Medica; 1991.
26. Хомаюн П., Паркинс Н.Э., Соблоски Дж., Кэри Ме, Родригес de Turco EB, Bazan NG. Повреждение коры головного мозга у крыс: быстрое и устойчивое увеличение содержания свободных полиненасыщенных жиров способствует образованию кислот и диацилглицеринов. Neurochem 27. Альбергина М., Джуффрида А.М. Влияние гипоксии на Res 2000; 25: 269-76. включение [2-3H] глицерина и [1-14C] липиды различных областей мозга. Исследование J Neurosci 1981; 6: 403-19.
пальмитата в 28. Дворкин В.Ю. Оборот отдельных фосфолипидных фракций у крысы во время гипоксии. Природа, 1966; 212: 1239-40.
29. Декомб Р., Бенту-Феррер Д., Рейманн Дж.М., Аллейн Х. L'edème dans l'infarctus cérébral. Физиопатологические аспекты et perspectives thérapeutiques. Angéologie 1990; 42: 45-51.
30. Голдберг В.Дж., Дорман Р.В., Хоррокс Л.А. Последствия ишемии и диглицериды на этаноламин и холине активность фосфотрансферазы в мозге крысы. Нейрохимия Патол 1983; 1: 225-34.
31. Голдберг В.Дж., Дорман Р.В., Дабровецки З., Хоррокс Л.А. Влияние ишемии и CDPamines на Na⁺/K⁺-АТФазу

и активность ацетилхолинэстеразы в мозге крысы.

22. Готто У, Каномото С, Иохизава Y, Таки W, Кикути Н, Ханда Н. *Дегенерация холинэргических систем в головном мозге у крыс. Инсульт* 1988;

и др. Дегенерация холинэргических систем в головном мозге у крыс. *Инсульт* 1988;

19: 728-35. ферменты.
33. Хирасима У, Мото А, Эндо С, Такаку А. Активность

метаболизирющие фосфолипиды в мозге крысы 34.

ишемия. Молекулярно-химический невропатолог 1989; 10: 87-100.
Хоррокс Л.А., Дорман Р.В., Порчеллати Г. Жирные кислоты и

фосфолипиды в головном мозге во время ишемии. В Bes A, Braquet P.,

Паолетти Р., Сие Б.К., ред. Церебральная ишемия. Амстердам:
Издательство Elsevier Science Publishers; 1984. стр. 211-22.

35. Нильссон Б.И. Патофизиологические и клинические проблемы в
лечение острого инсульта. У Заплиа В., Кеннеди Э.П., Нильссона

Вl, Галлетти П., ред. Новое биохимическое
клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам:

фармакологическое и научное издательство Elsevier; 1985. стр. 287-97. мозг:
36. Рекрона С., Сие Б.К., Смит Д.С. Обратимая ишемия

биохимические факторы, влияющие на реституцию. Закон
Физиологический журнал, 1980; 492: 135-40.

37. Scheinberg Р. Биологическая основа лечения острого 38.
инсульта. Неврология 1991; 41: 1867-73.

Кляйн Дж. Разрушение мембран при остром и хроническом

Нейродегенерация: сосредоточиться на холиносодержащих

фосфолипиды. J Neural Transp 2000; 107: 1027-63.
39. Петтерю Дж., Панчалинам К., Уитерст., Маккил Д.,

Стрихор С. Изменения энергии мозга и фосфолипидов
метаболизм во время развития и старения по Фишеру

344 крысы. J Neuropathol Exp Neurol 1990; 49: 237-49.

40. Адихатла Р.М., Хэтчер Дж.Ф. Роль липидов в повреждении головного мозга и
болезни. Будущий липидол 2007; 2: 403-22. при травмах

41. Адихатла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. Липиды и липидомика
и заболеваниях головного мозга. AAPS J, 2006; 8: e314-21.

42. Адихатла Р.М., Хэтчер Дж. Ф. Окисление липидов и перекисное окисление

в книге "Здоровье и болезни ЦНС: от молекулярных
терапевтические возможности. Антиоксидантный окислительно-восстановительный сигнал 2010; 12:

механизмов до 125-69. количества
43. Рейс Дж., Росс Р.А., Дж. Изменения в активности и

ферментов, синтезирующих катехоламины и ганглии
ацетилхолин в головном мозге, мозговом веществе надпочечников и симпатической системе

пожилых крыс и мышей". Brain Res. 1977; 136: 465-74.

44. Саморайски Т., Ролстен С. Возрастные и региональные различия в
химический состав мозга мышей, обезьян и 45.

люди. Prog Brain Res, 1973; 40: 253-65.

Козн Б.М., Реншоу П.Ф., Столл А.Л., Вуртман Р.Дж., Юргелун-

Тодд Д., Бэбб С.М. Снижение поглощения холина мозгом у пожилых людей

взрослые особи. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия
исследование. JAMA 1995; 274: 902-7.

in vivo 46. Холброк П.Г., Вуртман Р.Дж. Кальцийзависимое

включение холина в фосфатидилхолин (ПК) путем

обмен оснований в мембранах головного мозга крыс
с фосфолипидными субстратами, содержащими докозагексаеновую кислоту

происходит преимущественно кислотой (22:6 (n-3)). Biochim
47. Agut J. Metabolismo fosfolipidico en la fisiopatología de la

Biophys Acta 1990; 1046: 185-8. лечение болезни
Marcadores biológicos y perspectivas terapéuticas en la

Альцгеймера. En Acarín N, Alom J, eds. enfermedad de Alzheimer .
48. Блюстайн Ю.К., Вуртман Р.Дж. Холин и холинергические нейроны.

Барселона: MCR; 1989. стр. 77-88. Наука 1983; 221:

49. Блюштайн Дж.К., Лискович М., Ричардсон У.И. Синтез

614-20. ацетилхолин из холина, полученного из Natl Acad
фосфатидилхолин в линии нейрональных клеток человека. Процесс

Sci U.S. A 1987; 84: 5475-7. специфичность мембранной

50. Гинзберг Л., Атак Дж.р., Раппорт С.И., Гершфельд Н.Л. Региональные
нестабильности при болезни Альцгеймера 51. Калария

мозг. Brain Res 1993; 615: 355-7.

К.Н. Иммунопатология болезни Альцгеймера 52. Кнусель

и некоторые связанные с этим расстройства. Патология мозга 1993; 3: 333-47.
Б., Дженден Д.Дж., Лоретц С.Д., Бут Р.А., Райс К.М., Роч

М. и др. Глобальная замена холина in vivo на

N-аминодеанол. Проверка гипотезы о прогрессировании

Дегенеративная деменция. I. Динамика замещения холина.

53. Ли Х.Ф., Фелленс Б., Чатвик П.В., Маккензи Р.Д., Блюстайн Ю.К..

Катализируемый фосфолипазой D гидролиз синтеза ацетилхолина
фосфатидилхолин обеспечивает предшественник холина для
в линии нейрональных клеток человека. Процесс

Национальная академия наук США, 1993; 90: 10086-90.

54. Нитч Р.М., Блюстайн Дж.К., Питтас А.Г., Слэк Б.Е., Гроудон Дж. Х.,
Вуртман Р.Дж. Доказательства дефекта мембраны при болезни Альцгеймера

мозг с болезнью Альцгеймера. Протоколы Национальной академии наук США, 1992;
55. Вуртман Р.Дж., Ковиелла И.Г.. CDP-холина, нейромедиаторы
89: 1671-5. и метаболизм фосфолипидов. Медицинский центр (Banc), 1986; 87

(Дополнение 1); 3-4.

56. Вуртман Р.Дж., Блюстайн Дж. К., Улус И.Х., Ковиелла Л.Г.,
Бююкйисал Р.Л., Гроудон Дж.Х. и др. Метаболизм холина у
холинергические нейроны: значение для патогенеза
нейродегенеративные заболевания. Adv Neurol 1990; 51: 117-25.

57. Вуртман Р.Дж. Метаболизм холина как основа селективного
уязвимость холинергических нейронов. Тенденции развития нейронаук.
1992; 15: 117-22.

58. Фарбер С.А., Слэк Б.Е., Демичели Э., Вуртман Р.Дж. Холин.

метаболизм, мембранные фосфолипиды и терапевтические стратегии
болезнь. В Jacobini E, Becker K., ред. Болезнь Альцгеймера:

при болезни Альцгеймера . Бостон: Бирюкозер; 1994. стр. 247-51.

59. Кансев М., Вуртман Р.Дж., Сакамото Т., Улус И.Х. Устный

введение циркулирующих предшественников в мембранные синапсы.
фосфатиды могут способствовать синтезу нового мозга

Болезнь Альцгеймера, 2008; 4 (Дополнение 1): S153-68. изменения γ -аминомасляной

60. Гизинг М., Геркен У., Каструп Х. Индуцированный фосфолипидами
кислоты в сером веществе коры головного мозга при
Культура. J Neurochem 1985; 44: 740-51.

61. Руфогалис Б.Д., Торнтон М., Уэйд Д.Н. Нуклеотид
потребность в чувствительной к дофамину аденилатциклазе в

мембранах синапсом полосатого тела головного мозга
Нейрохим 1976; 27: 1533-5.

крысы. J 62. Чалис Радж, Мистри Р., Грей Д.У., Нахорски С.Р. Модуляция
инозитол, стимулирующий мускариновые холинорецепторы

Накопление 1,4,5-трифосфата N-метил-D-аспарата
в коре головного мозга новорожденных крыс. Нейрофармакология 1994;

33:15-25.
63. Линч М.А., Восс К.Л. Арахидоновая кислота увеличивает уровень инозитола

метаболизм фосфолипидов и высвобождение глутамата в
синапсосах, полученных из ткани гиппокампа. J

Neurochem 1990; 55:215-21.

64. Олбрайт К.Д., Лю Р., Бетеа Т.К., Да Коста К.А., Салганик Р.И.,

Цейзель Ш. Дефицит холина индуцирует апоптоз в
Гепатоциты крысы CWSV-1 с иммортализацией SV40 в культуре.

FASEB J 1996; 10: 510-6.

65. Цуй З., Хоувелинг М., Чен М.Х., Рекорд М., Глава Х., Вэнс
DE и др. Генетический дефект в фосфатидилхолиновых
биосинтеза запускает апоптоз в яичнике китайского хомячка
клетках. J Biol Chem 1996; 271: 14668-71.

66. Бабурина И., Джаковски С. Апоптоз, вызванный
1-О-октадецил-2-О-метил-гас-глицеро-3-фосфохолин является
предотвращается повышенной экспрессией СТР: фосфохолина
цитидилдилтрансферазой. J Biol Chem 1998; 273: 2169-73.

67. Энтони Мл., Чжао М., Тигровый К. Ингибирование
биосинтез фосфатидилхолина после индукции

апоптоз в клетках HL-60. J Biol Chem 1999; 274: 19686-92.

68. Howe AG, Remberg V, McMaster CR. Прекращение роста
для предотвращения гибели клеток из-за ингибирования

синтез фосфатидилхолина нарушается при 37°C
у Saccharomyces cerevisiae. J Biol Chem 2002; 277:

44100-7. активаторы СТР:
69. Лагас Т.А., Риджуэй Н.Д. Индукция апоптоза липофильными

фосфохолин цитидилдилтрансфераза (CCT) 70. Джудж.Х.,
альфа. Biochem J 2005; 392: 449-56.

Джеттен А.М. Молекулярные механизмы, вовлеченные в
апоптоз, индуцированный фарнезолом. Cancer Lett 2010; 287: 123-35.

71. Мортон К.С., Эйчисон А. Дж., Гериг К., Риджуэй Н.Д.

механизм подавления CDP-холинового пути
во время апоптоза. J Lipid Res 2013; 54: 3373-84.

72. Крамер С.К., Финкельштейн С.П. Репаративные подходы: рост.

факторы и другие фармакологические методы лечения. В Miller LP, ред. Терапия инсульта: базовые, доклинические и клинические направления.

Хобкен: Уайли-Лисс; 1999. стр. 321-36. Мнение 2002; 18
73. Zweifler RM. Мембранный стабилизатор: цитиколин. Curr Med Res

(Дополнение 2): S14-7. питательные вещества: лекарство от
74. Макдэниел М.А., Майер С.Ф., Эйнштейн Г.О. "Специфичный для мозга"

памяти? Питание 2003; 19: 957-75. метаболические пути для

75. Мамун К.Б., Пригге С.Т., Виал Х. Нацеливание на липид
лечения малярии. Разработка препарата 76. Канделарио-Джалиль

Res 2010; 71: 44-55.

Э. Механизмы повреждения и восстановления при ишемической

инсульт: соображения по разработке новых

нейротерапевтика. Curr Opin Исследует наркотики
644-54.

2009; 10: 77. Saver JL. Нацеливание на мозг: нейропротекция и

восстановление нейрона при ишемическом инсульте. Фармакотерапия 2010;
30: 62-9 сек.

78. Гриб П. Нейропротекторные свойства цитиколина: факты,

сомнения и нерешенные вопросы. CNS Drugs 2014; 28;
79. De la Morena E, Goldberg DM, Werner M. Citicoline в

185-93. de colina y biosíntesis de fosfolípidos. En De la Morena
ed. Citicolina: bioquímica, neurofarmacología y clínica.

Е, Барселона: Salvat; 1985. стр. 25-38.

80. Чидра Н., Симидзу Ю. Биосинтез липидов миелина культивируемого

нервные ткани. Включение холина и CDP-холина

в фосфолипиды миелина. Tohoku J Exp Med 1973; 111: 41-9.

81. Marggraf WD, Anderer FA. Альтернативные пути в

биосинтез сфингомиелина и роль

фосфатидилхолин, CDP-холин и фосфолипиды
предшественники. Норме-Сейер S E Physiol Chem, 1974; 355:

803-10. фосфохолин

82. Банс ДС, Пелех Сл. Клеточная транслокация CTP:

цитидилилтрансфераза регулирует синтез Galletti
из CDP-холина. В Zappia V, Kennedy EP, Nilsson BI,

P, eds. Новый биохимический, фармакологическое и Научное
клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам:

издательство Elsevier; 1985. стр. 15-24. Порчеллати

83. Гораччи Г., Франческанджели Э., Моцци Р., Порчеллати С.,

Г. Регуляция метаболизма фосфолипидов с помощью
нуклеотиды в головном мозге и транспорт CDP-холина в мозг

В Zappia V, Kennedy EP, Nilsson BI, Galletti P., ред. Новый

Биохимические, фармакологические и клинические аспекты
цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science 84.

Публикация. 1985. стр. 105-16.

Джордж Т.П., Кук Х.У., Байерс Д.М., Палмер Ф.Б.С., Спенс М.В.

Распределение промежуточных продуктов в CDP-холиновом пути

биосинтез фосфатидилхолина в культивируемых клетках
зависит от внутриклеточного Ca^{2+} . J Biol Chem 1991; 266:

глиомы 12419-23. метаболизм липидов

85. Мерфи Э.Дж., Хоррокс Л.А. CDP-холин, cdpetanolamine,

и нарушения центральной нервной системы Массарелли
система. В кн.: Фосфолипиды и передача сигналов.

Р., Хоррокс Л.А., Канфер Дж.Н., Лефельхольц К., ред. 86.

Берлин: Springer-Verlag; 1993. стр. 353-72.

Троншер Х., Рекорд М., Терсе Ф., глава Н. Фосфатидилхолин

цикл и регуляция биосинтеза фосфатидилхолина клетками

транслокация ферментов. Biochim Biophys Acta 1994; 1212:
137-51.

87. Вайс Г.Б. Метаболизм и действия CDP-холина как

эндогенное соединение и вводимое экзогенно в виде

цитиколин. Life Sci 1995; 56: 637-60.

88. Джаковски С., Ван Дж., Бабурина И. Деятельность

путь биосинтеза фосфатидилхолина модулирует работу
распределение жирных кислот в глицеролипидах в процессе пролиферации

клеток. Biochim Biophys Acta 2000; 1483: 301-15.

89. Дауд-старший, Биер МЕ, Паттон-Форт Дж.Л. Смена

фосфатидилхолин в Saccharomyces cerevisiae. Роль

CDP-холинового пути. J Biol Chem 2001; 276:

3756-63. сайты

90. Хеннеберри АЛ, Райт ММ, Макмастер КР, Майор

клеточного синтеза фосфолипидов и молекулярное

детерминанты специфичности жирных кислот и липидной

структур. Mol Biol Cell 2001; 12: 1344-56. А.Д. Сравнение

молекулярные особенности цельной клетки и эндонуклеара
синтез фосфатидилхолина. FEBS Lett. 2002; 530: 89-93.

92. Гибеллини Ф., Смит Т.К. Путь Кеннеди- de novo

синтез фосфатидилэтаноламина и

фосфатидилхолина. IUBMB Life 2010; 62: 414-28.

93. Кулински А., Вэнс Де, Вэнс Дж. Диета с дефицитом холина в

мышь не ингибируют ни CDP-холиновый путь для

синтез фосфатидилхолина в гепатоцитах или
секреции аполипопротеина В. J Biol Chem. 2004; 279:

23916-24.

94. Ли З., Вэнс Де. Фосфатидилхолин и гомеостаз холина. 95. Ариенти
J Lipid Res 2008; 49: 1187-94.

Дж., Кораци Л., Мастофони П., Монтанини И., Триллини Б.,

Порчеллати Г. Участие CDP-холина в образовании фосфолипидов

метаболизм ткани мозга in vitro. Итал. Биохимия 1979; 28:
39-45.

96. Джане Ф. Algunos aspectos de la farmacología de la citicolina.

En De la Morena E, ed. Citicolina: bioquímica,

neurofarmacología y clínica. Барселона: Salvat; 1985. стр.

97. Клемент Дж.М., Кент К. СТР: фосфохолин цитидилилтрансфераза:

49-62. понимание регуляторных механизмов и новых функций. 98.

Сообщество биохимиков 1999; 257: 643-50.

Вонг Джей Ти, Чан М., Ли Д., Цзян Джи, Скржичак М., Чой ПК.

Метаболизм фосфатидилхолина в эндотелиальных клетках человека:

Модуляция фосфохолином. Mol Cell Biochem 2000; 99. Ликидис
207: 95-100.

А., Джексон П., Джаковски С. Липидная активация CTP:

фосфохолинцитидилилтрансфераза α : характеристика и

идентификация второго домена активации. Биохимия 100. Фернандес-Томе,
2001; 40: 494-503.

доктор медицинских наук, Специале Э.Х., Стерин-Специале Н.Б.

Ингибиторы фосфолипазы С и простагландины по-разному

регулируют синтез фосфатидилхолина в почечном сосиске

Доказательства компартерной регуляции CTP:

крысы. фосфохолин цитидилилтрансфераза и CDP-холин:
1,2-диацилглицеролхолинфосфотрансфераза. Биохим

Biophys Acta 2002; 1583: 185-94.

101. Лагас Т.А., Риджуэй Н.Д. Фермент, ограничивающий скорость в

синтез фосфатидилхолина регулирует пролиферацию

нуклеоплазматический ретикулум. Mol Biol Cell 2005; 16: 1120-30.

102. Сато Н., Харада А., Еояма К., Карасава К., Иноуэ К.,

Сетака М. Регуляция активности цитидина.

5'-дифосфохолин: 1-О-алкил-2-ацетил-sn-глицерин новый синтез
холинфосфотрансферазы, фермента, ответственного за de
фактора, активирующего тромбоциты, мембранным
фосфолипиды. J Health Sci 2003; 49: 13-21.

103. Ричардсон Уи, Уоткинс Си Джей, Пьер Си, Ульмс И.Х., Вуртман Р.Дж.
Стимуляция синтеза CDP-холина уридином или цитидином

в клетках феохромоцитомы крысы PC12. Исследование мозга,
161-7.

2003; 971: 104. Закчео О., Динсдейл Д., Микок П.А., Глинн П. Невропатия
целевая эстераза и ее гомолог дрожжей разрушают

превращение фосфатидилхолина в глицерофосфохолин в
. J Biol Chem 2004; 279: 24024-33.

живых организмах 105. Фагон П., Джаковски С. Фосфатидилхолин и

CDP-холиновый цикл. Biochim Biophys Acta 2013; 1831:

523-32.

106. Тайебати СК, Амента Ф. Фосфолипиды, содержащие холин:

отношение к функциональным путям мозга. Clin Chem Lab Med
2013; 51: 513-21.

107. Dobolyi A, Juhász G, Kovács Z, Kardos J. Uridine function

в центральной нервной системе. Curr Top Med Chem 2011;

11: 1058-67.

108. Джаваид С., Фарук Т., Рехман З., Афзал А., Ашраф В, Расул

М.Ф. и др. Динамика холин-содержащих фосфолипидов
черепно-мозговая травма и сопутствующие заболевания. Int J
в Mol Sci 2021; 22: 11313. CDP-этаноламин

109. Хоррокс Л.А., Дорман Р.В. Профилактика с помощью CDP-холина и
липидных изменений при ишемии головного мозга.

В книге Zappia V, Kennedy EP, Nilsson BI, Galletti P., eds. Новые

биохимические, фармакологические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам: Elsevier Science.

публикации; 1985. стр. 205-15. CDP-холин и несчастный
110. ЛеПонсен-Ларфитт М., Дутерте Д., Ларерон А., Репен Мл.

случай в церебральном эксперименте с происхождением 111.Микита
vasculaire. Агрессология 1986; 27: 413-6.

С., Голли Ф., Дрейфус Х., Фрейз Л., Массарелли Р. Эффект

CDP-холина на гипоканические нейроны в культуре. J
Neurochem 1986; 47: 223-31.

112.Ясухара М., Найто Х. Характерные действия CDP-холина

о центральной нервной системе. Настоящее издание
346-74.

1974; 16: 113. Ясухара М., Найто Х., Тачибана Ю., Ясухара А. И др.

электрофизиологическое исследование воздействия CDP-холина на организм

центральной нервной системы. В Zappia V, Kennedy EP,
Nilsson B. И., Галлетти П., ред. Новый биохимический,

фармакологические и клинические аспекты
цитидиндифосфохолина. Амстердам: Elsevier Science.

публикации; 1985. стр. 259-74.

114. Марти-Вьяньо JL, Селлес J, Ортс А, Марко J, Бера F, Эсплугес

J. Антагонизм барбитурино-медианных продуктов

оповещатели. Студия экспериментальных исследований. Особенно недавно
1978; 25: 21-8.

115. Огашива М., Сано К., Манака С., Китакура К., Кагава М.,

Такеучи К. Эффективность CDP-холина для лечения
сознание (документ) 1. Экспериментальное исследование

сотрясающей травмы головы у мышей. 2. Контролируемое
пациенты с DOC. В Zappia V, Kennedy EP, Nilsson BI,

исследование в Galletti P., eds. Новые биохимические,
клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам:

фармакологические и издательство Elsevier Science Publishing;
116. Батанаба С., Коно С., Накасима Ю., Мицубу К., Оцуки С.

1985. стр. 317-27. Влияние различных активаторов
метаболизм мозга. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1975; 29:

церебрального метаболизма на глюкозу 67-76.

117. Арригони Э., Аверет Н., Кохадон Ф. Влияние CDP-холина на

активность фосфолипазы A2 и холинфосфотрансферазы

после криогенной травмы головного мозга у кролика. Биохимия
Pharmacol 1987; 36: 3697-700.

118. Фрейз Л., Голли Ф., Микита С., Авала Р., Дрейфус Х., Массарелли
Р. Метаболизм культуры нейрональных клеток: модификации

индуцируется CDP-холином. В Zappia V, Kennedy EP, Nilsson

BI, Galletti P., ред. Новое биохимическое, фармакологическое и

клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам:
научное издание Elsevier; 1985. стр. 117-25. Дж.Н.

119.Массарелли Р., Мози Р., Голли Ф., Хаттори Х., Дайнус Ф., Канфер
и др. Синтез холина de novo, выработка холина выживание

клеток. из фосфолипидов и влияние CDP-холина на нервную систему
клеток. Folia Res Ser 1986; 4: 273-81. ассоциированная

120.Китазаки Т., Охата Ю., Цуна М. Ингибирование мембраны-
фосфолипаза A2 с помощью CDP-холина. Jpn Pharmacol

121. Фаруки Т., Бидон М., Фаруки Т., Хоррокс Л.А.

Ингибиторы активности внутриклеточной фосфолипазы A2: их применение

нейрохимические эффекты и терапевтическое значение для 122. Элджейт
неврологические расстройства. Brain Res Bull 1999; 49: 139-53.

доктор, Бирд-Джей, Сакристан А., Ортис А.Дж., Дэвис Дж.э. Исследование

о влиянии перорального приема CDP-холина на ЭЭГ

изменения и летальность, вызванные эпидуральной компрессией
кошки под наркозом. Arzneimittelforschung 1983; 33:

у 1013-6. Биохимические исследования травмы

123.Хависи О., Одава К., Араки С., Иси С., Кондо Ю.

головы и отека головного мозга. Jpn J 124. Кондо Ю. Экспериментальное

Med Prog 1961; 48: 519-39.

исследование терапевтического применения

цитидиновые нуклеотиды при повреждении головного мозга. Свод Jpn Chir 1969; 32:
489-505.

125. Цучида Т., Нагаи М., Хосино Т., Камано С., Мияке Х.

Лечение травм головы промежуточными веществами
метаболический цикл мозга. II. Базовое исследование метаболизма
цитидиндифосфата холина. Мозговой нерв 1967; 19: 1041-5.

126. Boismare F, LePoncin M, Le François J, Hacpille L,

Маршан Дж. К. Étude des effets de l'administration de
cytidinephosphocholine sur les conséquences

hémodynamiques, fonctionnelles et biochimiques du
traumatisme crâniocervical chez le rat. Thérapie 1977; 32:

345-54. CDP-холин на активность АТФазы при острых

127.Кленденон Н.Р., Палайур Ст., Гордон В.А. Влияние

экспериментальных заболеваниях Galletti P., ред. Новые

травма спинного мозга. В Zappia V, Kennedy E.P., Nilsson B.B.,

биохимические, фармакологические исследования и

клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам:
Научное издательство Elsevier; 1985. стр. 275-284.

128. Cohadon F, Richer E, Poletto B. Étude d'a'un précurseur des

phospholipides dans le traitement des comas traumatiques
грейвс. Neurochirurgie 1982; 28: 287-90.

129.Lafuente JV, Cervós-Navarro J. Estudio por microgavimetría

del efecto de la CDP-colina en el edema cerebral

experimental inducido por radiaciones ultravioletas. Med
Clin (Barc) 1986; 87 (Дополнение 1): 55-8.

130.Червош-Наварро Дж., Лафуэнте СП. Действие цитидина

влияние дифосфатхолина на вызванный ультрафиолетом отек мозга.

Adv Neurol 1990; 52: 421-9.

131.Majem X, Bidón-Chanal A, Vilá-Badó J. Estudio de los

efectos del tratamiento oral con CDP-colina sobre los

cambios inducidos por el edema encefálico experimental en

el electroencefalograma de la rata no anestesiada. Медицинский центр
(Barc) 1986; 87 (Дополнение 1): 523-5.

132.Пода Дж. Répartition macro et microscopique d'a'un oedème

cérébral vasogénique experimental. Международный Симпозиум:

Souffrance cérébrale et précurseurs des phospholipids.
Париж, 18.01.1980.

133.Шмидт К., Хернекамп Дж.Ф., Доеер М., Живкович А.Р., Бреннер

Т., Вальтер А. и др. Цитидин-5-дифосфохолин снижает

проницаемость микрососудов во время эксперимента

эндотоксемия. BMC Anesthesiol 2015; 5: 114.

134.Хернекамп Дж.Ф., Хьюз С.Х., Шмидт В.Я., Фогельполь Дж., Кнезер У.,

Kremer T. Влияние введения Cdp-холина на раннюю стадию

ожоговый отек у крыс. Ann Plast Surg 2015; 75: 388-92.

135.Фаршад О., Кешаварз П., Хейдари Р., Фарахманднежад М.,

Аждази С., Джамишидзаде А. Потенциальное
роль цитиколина в печеночной энцефалопатии. J Exp Pharmacol

нейропротекторное средство 2020; 12: 517-27.

136.Диксон К.Э., М.Х., Марион Д.У. Эффекты CDP-холина

лечение нейроповеденческих нарушений после ЧМТ и

высвобождение ацетилхолина в гиппокампе и неокортикальной зоне. J

нейротравмы 1997; 14: 161-9. ацетилхолинэстеразы

137.Платарас С., Таскирис С., Ангелоджиани П. Действие CDP-холина

головного мозга и Na+/K-АТФазы у взрослых

крысы. Clin Biochem 2000; 33: 351-7.

138. Баская М.К., Доган А., Рао А.М., Демпси Р.Дж.

Нейропротекторные эффекты цитиколина при отеке мозга и

разрушении гематоэнцефалического барьера после черепно-мозговой травмы.

J Нейрохирург 2000; 92: 448-52.

139. Демпси Р.Дж., доктор медицинских наук РАО. Цитидиндифосфохолин

лечение для уменьшения вызванного черепно-мозговой травмой эффекта

гибель нейронов гиппокампа, объем контузии коры головного мозга,

и неврологическая дисфункция у крыс. J Нейрохирург 2003;

98: 962-73. Адженин Сарайман Р. Защитные эффекты

пропофола и цитиколина в экспериментальной голове 141.

травма у крыс. Turk Neurosurg 2010; 20: 57-62.

Жакотт-Симанкас А., Коста-Мизеракс Д., Колл-Андреу М.,

Торрас-Гарсия М., Борлонган С., Портелл-Кортес И. Последствия

произвольные физические упражнения, цитиколлин и комбинированные препараты

лечение памяти распознавания объектов, нейрогенеза и нейропротекции

после черепно-мозговой травмы у крыс. J 142.Цянь
Нейротравма 2015; 32: 739-51.

К., Гу У, Чжао У, Ли З., Сунь М. Цитиколлин защищает мозг.

против закрытой черепно-мозговой травмы у крыс путем подавления

окислительный стресс и чрезмерная активация кальпаина. Нейрохимия
2014; 39: 1206-18.

143.Ган Д., Ву С., Чен Б., Чжан Дж. Применение рыббок Данио

модель черепно-мозгового повреждения при оценке церебрального воспаления. Рыбки Данио 2020; 17: 73-82.

144. Абдолмалеки А., Могими А., Гайур М.Б., Рассули М.Б.

Оценка нейропротекторных, противосудорожных, седативных и анксиолитической активности цитиколина у крыс. Eur J Pharmacol 2016; 789: 279-90.

145. Рассули М.Б., Пирзаде Д., Моези Л. Возможное вовлечение оксид азота в противосудорожное действие цитиколина на пентилентетразол-индуцированные судороги, вызванные электрошоком, при мышей. Гелион 2020; 6: e03932. и др. Влияние цитиколина на повреждение тканей при состояниях спинномозгового шока: исследование в острой фазе. J Pharm Pharmacol 2010; 62: 497-506.

149. Turkkan A, Alkan T, Goren B, Kocaeli H, Akar E, Korfali E.

Цитиколлин и посткондиционирование обеспечивают модель ишемического повреждения спинного мозга на крысах. Acta Neurochir (Вена) 2010; 152: 1033-42. Регенерация

150. Паулоз К.С., Джон П.С., Чинтху Р., Ахилраджд П.Р., Анджу Т.Р.

спинного мозга путем модуляции уровня костного мозга нейромедиаторы и цитихолин: анализ на микролекулярном уровне. Биомед J, 2017; 40: 94-100. А и др. Цитиколлин

151. Шюттауф Ф., Рейдак Р., Талер С., Больш С., Лехачи С., Манковска и литий спасают ганглиозные клетки сетчатки 2006; 83:

после частичного сдавливания зрительного нерва у крысы. Исследование глаза. 1128-34. эффекты одиночных или комбинированных местных нейропротекторных

152. Китакура Ю., Бикбова Г., Баба Т., Ямамото С., Ошитар Т. В клеток vivo в модели разрушения зрительного

и регенеративные средства при дегенерации ганглия сетчатки. нерва крысы. Sci Rep 2019; 9: 101. Цитиколлин улучшает

153. Ozay B, Bekar A, Kocaeli H, Karli N, Filiz G, Ulus IH.

функциональное восстановление, способствует хирургии периферических нервов у крыс. Surg Neurol 2007; 68:

154. Aslan E, Kocaeli H, Bekar A, Tolunay S, Ulus IH. CDP-холин и его эндогенные метаболиты, цитидин и холин, способствующий регенерации нервов и улучшающий функциональное восстановление поврежденных седалищных нервов крыс. Neurol Res 2011; 33: 766-73. и др.

155. Caner B, Kafa MI, Bekar A, Kurt MA, Karli N, Cansev M, et

Внутрибрюшинное введение CDP-холина или регенерация комбинация цитидина и холина улучшает работу нервной системы и функциональное восстановление на модели крысы

повреждение седалищного нерва. Neurol Res 2012; 34: 238-45.

156. Kaplan T, Kafa IM, Cansev M, Bekar A, Karli N, Taskapilioglu MO и др. Исследование зависимости цитиколина от дозы

эффекты на регенерацию нервов и функциональное восстановление модели повреждения седалищного нерва. Turk Neurosurg 2014; 24: 54-62.

у крысы 157. Gundogdu EB, Bekar A, Turkylmaz M, Gumus A, Kafa IM, Кансев М. CDP-холин модулирует матриксные металлопротеиназы

при травме седалищного нерва у крыс. J Surg Res 2016;

158. Самадян Х., Эхтерами А., Саррафаде А., Хастар Х., 200: 655-63. Никбахт М., Резаи А. и др. Сложный поликапролактон/желатиновый нановолокнистый нервный проводник

содержащий плазму, богатую тромбоцитами, и цитиколлин регенерация нервов: исследование in vitro и in vivo. Int J Biol

для периферического Макропол 2020; 150: 380-8.

159. Эмрилл Д.р. Вивово С., Мелиала Л., Сусливати Р. Цитидин Введение 5'-дифосфохолина предотвращает

невропатическая боль после повреждения седалищного нерва у крыс. J периферическую боль Res 2016; 9: 287-91. подход

160. Ахлават А., Шарма С. Новый многообещающий симулянтный метод к ослаблению индуцированного сахарным диабетом II типа

невропатическая боль у крыс: ингибирование iNOS и нейрорегенерация. Eur J Фармакол 2017; 14

419-28.

ноября; 818: 161. Savran M, Bekar A, Cansev M, Tolunay S, Ulus IH, Таскапилиоглу М.О. Профилактика эпидурального фиброза у крыс путем

местного или системного введения цитиколина. Turk Нейрохирург 2012; 22: 634-40.

162. Ван Л., Руло Д.М., Бомон Э. Наиболее эффективный вспомогательный препарат

лечении после операции по поводу разрыва периферических нервов: систематический обзор литературы по моделям грызунов. Реставрация Neurol Neurosci 2013; 31: 253-62.

163. Галлетти П., Де Роса М., Коттичелли М.Г., Морана А., Ваккаро Р., Заппиа В. Биохимическое обоснование использования CDP-холина.

при черепно-мозговой травме: фармакокинетика перорального применения введения препарата. J Neurol Sci 1991; 103: 19-25.

164. Козн М.М. Биохимия церебральной аноксии, гипоксии и ишемии. Монография по нейронным наукам. Том 1. Басилей: С. Каргер; 1973.

165. Siesjö BK. Повреждение клеток головного мозга, вызванное ишемией. Ан Обзор. В фармакологии ишемии головного мозга. J Kriegstein, изд. Амстердам: Elsevier Science Publishers; 1986. стр. 3-11.

166. Porcellati G, De Medio GE, Fini C, Floridi A, Goracci G, Хоррокс Л.А. и др. Фосфолипиды и их метаболизм в ишемии. Proc Eur Soc Neurochem 1978; 1: 285-302.

167. Буасмар Ф., Ле Пенсен-Лафит М., Панен М. Effets hémodynamiques, fonctionnelles et biochimiques de l'hypoxie hypobare chez le rat traité par la cytidine diphosphocholine. C R Soc Biol 1978; 172: 651-8.

168. Boismare F, Le Poncin-Lafitte M. Influence d'la'un traitement par la citidoline sur les effets hémodynamiques de l'hypoxie normobare dans le chien. C R Soc Biol 1978; 172: 659-63.

169. Boismare F, Le Poncin M, Lefrançois J, Lecordier JC. Экшен влияние цитидиндифосфохолина на функциональные и гемодинамические эффекты церебральной ишемии у кошек. Фармакология 1978; 17: 15-20.

170. Альбергина М., Виола М., Серра I, Мистретта А.М., Джуффрида А.М. Влияние CDP-холина на биосинтез фосфолипидов в областях мозга при гипоксическом лечении. J Neurosci Res 1981; 6: 421-33.

171. Серра I, Альбергина М., Виола М., Мистретта А, Джуффрида АМ. Влияние CDP-холина на биосинтез нуклеиновых кислот и белков в областях мозга во время гипоксии. Нейрохим Решение 1981; 6:607-18.

172. Хоррокс Лос-Анджелес, Дорман Р.В., Дабровецки З., Горанчи Г., Порчеллати Г. Cdpхoлин и cdpetanolamine предотвращают высвобождение свободных жирных кислот во время ишемии головного мозга. Липиды-предшественники Res 1981; 20: 531-4.

173. Трoварелли Г., De Medio GE, Дорман Р.В., Пиччинин Г.Л., Хоррокс Л.А., Порчеллати Г. Влияние цитидиндифосфата холин (CDP-холин) на изменения, вызванные ишемией липиды головного мозга у песчанок. Neurochem Res 1981; 6: 821-33.

174. Trovarelli G, De Medio GE, Montanini I. Влияние CDP-холин на метаболизм липидов мозга во время ишемии. II Фармако, 1982; 37: 663-8.

175. Дорман Р.В., Дабровецкий З., Хоррокс Л.А. Эффекты CDPcholine и CDPethanolamine об изменениях у крыс липидный обмен мозга, индуцированный глобальной ишемией. J Neurochem 1983; 40: 276-9.

176. Суно М., Нагаока А. Влияние CDP-холина на церебральные липиды метаболизм после полной ишемии у крыс. Якури то Кирьо 1985; 13: 165-70.

177. Мерфи Э.Дж., Хоррокс Л.А. Механизм действия Влияние CDP-холина и CDP-этаноламина на высвобождение жирных кислот во время ишемии головного мозга. В Базан Н.Г., ред. Новые тенденции в исследование липидных медиаторов, том. 4. Липидные медиаторы при ишемии. повреждении головного мозга и экспериментальной эпилепсии. Базилей: Каргер; 1990. с. 67-84.

178. Agut J, Ortiz JA. Эффект цитидин-(5')-дифосфохолина при приеме внутрь Влияние введения (CDP-холина) на метаболизм фосфолипиды в мозге крысы при нормобарической гипоксии. В Вуртман Р., Коркин Ш., Гроудон Дж. Х. ред. Болезнь Альцгеймера болезнь: достижения в фундаментальных исследованиях и терапии.

Кембридж: Центр наук о мозге и метаболизме	
579. Оуранди К. Дж. Санди С. и Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) и эффекты при ишемическом повреждении головного мозга. <i>Neurol Res</i> 1995; 17: 281-4.	5'-дифосфохолин), уменьшает вызванную гипогликемией гибель нейронов у крыс. <i>J Нейроэндокринология</i> 2018; 30: e12567.
180. Лопес-Ковьелла I, Кларк У.М., Варах С., Сэндидж Б., Аргут Дж., Ortiz JA, et al. CDP-холин (цитиколин): потенциал механизма действия и предварительные результаты у человека инсульта. В Гольдштейн Л.Б., изд. Восстановительная неврология: достижения при фармакотерапии. Армонк, Нью-Йорк: Futura Publishing Co; 1998. стр. 195-212.	198. Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, Sanchez V, Fernandez-Tome P., Леза Дж.К. и др. Нейропротекция, предложенная prior введение цитиколина при экспериментальной ишемии головного мозга: влияние на транспорт глутамата. <i>Нейробиологический дис.</i> 2005; 199. Уртадо О., Прадильо Дж.М., Фернандес-Лопес Д., Моралес Дж., 18: 336-45. Sobrino T, Castillo J, et al. Отсроченная постишемическая введение CDP-холина увеличивает EAAT2 связь с липидными рафтами и обеспечивает нейропротекцию в экспериментальный инсульт. <i>Нейробиологический анализ</i> 2008; 29: 123-31.
181.Абад-Сантос Ф., Гальего-Сандин С., Новальбос Дж., Гальвес-Мúgica MA. Estado actual de la citicolina en la isquemia cerebral. <i>Rev Neurol</i> 2000; 30: 663-70.	200.Уртадо О., Карденас А., Прадильо Дж.М., Моралес Дж.Р., Ортего Ф., Собриньо Т. и др. Хроническое лечение CDP-холином улучшает функциональное восстановление и повышает после экспериментального инсульта. <i>Нейробиологический дис.</i> 2007; 26: 105-11.
182.Рао А.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. CDP-холин: Нейропротекция при транзиторной ишемии переднего мозга у <i>Neurosci Res</i> 1999; 58: 697-705.	пластичность нейронов 201. Чжао JJ, Лю Y, Чэнь XL, Лю JX, Тянь YF, Чжан PB и др. Влияние цитиколина на пространственное обучение и память крыс после фокальной ишемии головного мозга. <i>Южно-Медицинский университет</i> , 174-6.
песчанок. J 183. Рао А.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. Изменения липидов при транзиторная ишемия переднего мозга: Возможные новые механизмы Нейропротекция CDP-холином. <i>J Neurochem</i> 2000; 75: 2538-35.	2006; 26: 202. Какихана М., Като Дж., Наруми С., Нагаока А. CDP-холин: распределение радиоактивного CDP-холина и его влияние на уровень глюкозы метаболизм в коре головного мозга крыс за 30 мин церебральная ишемия. <i>Jpn Pharmacol Ther</i> 1985; 13: 241-53.
184. Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. Цитиколин: нейропротекторные механизмы при ишемии головного мозга. <i>J Neurochem</i> 2002; 80: 12-23.	203. Какихана М., Фукуда Н., Суно М., Нагаока А. Эффекты CDP-холина на неврологический дефицит и церебральную глюкозу метаболизм на модели ишемии головного мозга у крыс. <i>Инсульт</i> , 1988; 19: 217-22.
185. Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф. Механизмы воздействия цитиколина и клиническая эффективность при церебральной ишемии. <i>J Neurosci</i> , 2002; 186.Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф. Цитиколин снижает стимуляция фосфолипазы A2 и гидроксильный радикал генерация при транзиторной ишемии головного мозга. <i>J Неврология</i> 2003; 73: 308-15.	204.Фукуда Н., Икеда К., Саджи Ю. Эффекты CDP-холина у крыс при экспериментальной ишемии головного мозга. <i>Фармакологическая терапия Jpn</i> 1985; 13: 219-27.
187.Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. Фосфолипаза A2, гидроксильные радикалы и перекисное окисление липидов при транзиторной ишемии головного мозга. Окислительно-восстановительный сигнал антоксида 188.Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф. Цитидин 5'-дифосфохолин 2003; 5: 647-54. (CDP-холин) при инсульте и других заболеваниях Нейрохимия, 2005; 30: 15-23.	205.Нагаока А. Влияние CDP-холина на неврологический дефицит у склонных к инсульту крыс со спонтанной экспериментальной ишемии головного мозга. <i>Jpn Pharmacol Ther</i> 1985; гипертензией с 13: 229-34.
ЦНС. 189. Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Демпси Р.Дж. Цитидин-5'-дифосфохолин влияет на СТР-фосфохолин цитидилтрансферазы и лизофосфатидилхолин после транзиторная ишемия головного мозга. <i>J Neurosci Res</i> 2004; 76: 390-6.	206.Saligaut C, Boismare F. Tratamiento oral crónico con цитидин-(5')-дифосфохолин для эффективного воздействия у bioquímicos de una hipoxia. Медицинский центр (Barcelona) 1986; 87
190. Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Ларсен Э.К., Чен Х., Сунь Д., Цао FHC. CDP-холин значительно восстанавливает уровни фосфатидилхолина путем дифференциального воздействия фосфолипаза A2 и СТР-фосфохолин	на организм человека (Дополнение 1): S19-22. Р., Феррер 207.Баррачина М., Домингес И., Амбросио С., Секадес Дж., Лозано И. Нейропротекторный эффект цитиколина в обработанных крыс, пораженных 6-гидроксидопamineм, и в 6-гидроксидопamine-клетках нейробластомы человека SH-SY5Y. <i>J Нейронауки</i> 2003; 215: 105-10.
цитидилтрансферазой после инсульта. <i>J Biol Chem</i> 2006; 281: 6718-25.	208.Араки Х., Карасава Ю., Нодзири М., Айхара Х. Влияние различных классы препаратов для лечения полной ишемии, индуцированной обезглавливания и интоксикации цианидом у мышей. <i>Методы Найдите Exp Clin Pharmacol</i> 1988; 10: 349-56.
191.Адибахтла Р.М., Хэтчер Дж.Ф., Турейен К. CDP-холин липосомы обеспечивают значительное уменьшение частоты инфарктов в течение свободный CDP-холин при инсульте. Исследование мозга 2005; 1058: 193-7.	209.Ароновски Дж., Стронг Р., Гротта Дж.К. Цитиколин для лечения экспериментальная фокальная ишемия: гистологический и поведенческий анализ результат. <i>Neurol Res</i> 1996; 18: 570-4.
192. Tornos ME, Sacristán A, Ortiz JA. Фармакологическое исследование CDP-холин. Защита от токсичности в модели экспериментальная гипоксия. <i>Arzneimittelforschung</i> , 1983; 33: 1022-4.	210.Шабиз Р.Р., Вебер Дж., Такано К., Сэндидж Б.В., Локж К.В., Фишер М. Эффекты длительного лечения цитиколином при временной экспериментальной фокальной ишемии. <i>J Неврологический</i> 1996; 138: 21-5. Эффекты цитиколина в сочетании
193. Бенци Г., Пасторис О., Вилла РФ. Фармакобиологический. влияние CDP-холина на гипоксию и старение организма	211.Андерсен М., Овергаард К., Меден П., Бойсен Г., Чой С. К. с тромболитической терапией в 212. Диес-Техедор модель эмболического инсульта у крыс. <i>Stroke</i> 1999; 30: 1464-71.
мозг. В Zappia V, Kennedy E.P., Nilsson B.B., Galletti P., ред. Новые биохимические, фармакологические и клинические аспекты цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science Публикация; 1985. стр. 239-49.	Э., Гутьеррес М., Карселлер Ф., Рода Ж.М., Алонсо М. Лечение реперфузией и нейропротекция с низкие и высокие дозы цитиколина в экспериментальной модели фокальная ишемия головного мозга. <i>Какая из них</i>
194.Вилла Р.Ф., Курти Д., Полгати М., Бенци Г. Синапсомы и митохондрии из коры головного мозга крысы: In vivo влияние SAME и на некоторые ферментативные активности CDP-холин. <i>Журнал неврологии</i> , 1982; 7: 341-7.	213.Алонсо-Техедор Э. Эффект комбинированной терапии тромболитизиса и цитиколина на модели эмболического инсульта у крыс. <i>J Neurol Sci</i> 2006; 247: 121-9.
195.Наруми С., Нагаока А. Влияние CDP-холина на метаболизм моноаминов в головном мозге крыс с помощью экспериментальная ишемия головного мозга. <i>Jpn Pharmacol</i> , 1985; 13: 171-8.	214.Gutiérrez-Fernández M, Leciñana MA, Rodríguez-Frutos B, Рамос-Сехудо Дж., Рода Дж.М., Диес-Техедор Э. CDP-холин at высокие дозы столь же эффективны, как внутривенный тромболитизис у экспериментальных инсульт у животных. <i>Неврология</i> , 2012; 34: 649-56.
197. Ким Дж.Х., Чхве БИ, Хо AP, Ли Ш., Чон Дж. Х., Хонг Д.К. и др. др. Предшественник ацетилхолина, цитиколин (цитидин	215.Шуайб А., Янг У., Ли В. Оценка эффективности цитиколина при эмболическом ишемическом инсульте у крыс: нейропротекторные эффекты

при применении отдельно или в комбинации с урокиназой.

216. Онал МЗ, Ли Ф, Татлисукак Т, Локк КВ, Сэндидж ВВ, Exp Neurol 2000; 161:733-9.

Фигер М. Синергические эффекты цитиколина и МК-801 в

217. Онал МЗ, Ли Ф, Татлисукак Т, Локк КВ, Сэндидж ВВ, Exp Neurol 2000; 161:733-9.

низкодозированной базовой экспериментальной фокальной

ишемии. Инсульт 1999; 30: 427-32. Эффекты цитиколина

218. Alaus CA Онал МЗ, посол оздем СС, Локк КВТ, Балканская С. В

и ламотриджина отдельно и при окклюзии у крыс.

сочетание после постоянной реперфузии средней мозговой артерии

Int J Neurosci 2004; 114: 183-96. Комбинированный прием

219. Sobrado M, López MG, Carceller F, García AG, Roda JM,

нимодипина и цитиколина уменьшает размер инфаркта,

ослабляют апоптоз и увеличивают экспрессию Bcl-2 после очагового поражения

ишемия головного мозга. Neuroscience 2003; 118:107-13.

220. Цинь ХЗ, Ван Дж.Л., Ли Л.Х., Бай В.С., Чжао Ц. В., Гао Г.Д.,

Нейропротекторный эффект комбинации нимодипина Cln

и цитиколин у крыс с фокальной церебральной ишемией-реперфузией.

J Cerebrovasc Dis 2009; 6:29-32. Комбинация цитиколина

221. Прамила Б, Калавани П, Баратиласан Р, Саравана Бабу С,

IL-1 α восстанавливает уменьшает повреждение

222. Davila S, Ceylan G, Rymaszewski J, Kocak S, Tuncel O, 2015; 8: 804-13.

Г. Цитопротекторные эффекты цитиколина и гомотаурина

против нейротоксичности глутамата и высокой глюкозы при

первичной 2825703. Хишида У,

223. Накаэки Э, Ябуки Ю, Идзуми Х, Шинода Ю, Ватанабэ Ф.,

и др. Комбинированный прием цитиколина и

Лечение кислотой улучшает когнитивную дисфункцию после

доказана эксаеновой переходящей ишемии головного мозга. J

224. Гупта В., Бадер ЗЕ, Аакрити, Кумар А. Возможно

Pharmacol Sci 2019; 139: 319-324. фармакодинамическое

против ишемического повреждения головного мозга: поведенческие, биохимические и

взаимодействие азелнидипина с цитиколином

225. Эбрахими С., Ашкани Исфакхани С., Эбрахими А. Сравнение

гистологические изменения. Ann Neurosci 2020; 27:9-17.

повреждение головного мозга у новорожденных кроликов. Иранский детский невролог 2022 г.;

влияние цитиколина и пирацетама на

226. Sahin S, Alkan T, Temel SG, Tureyen K, Tolunay S, Korfali

гипоксически-ишемический процесс 16:77-84. Е. Эффекты цитиколина,

умеренная гипотермия при апоптозе, индуцированном фокальной церебральной ишемией.

применяемого отдельно и в комбинации с ишемией у крыс. J Clin

227. González-Pacheco H, Méndez-Domínguez A, Hernández S,

Neurosci 2010; 17: 227-31. Lloncс-Marype P., Васкес-Mellado

Предварительное кондиционирование с CDP-холином ослабляет окислительный

М.Дж., Агилар С. и др. вызванная стрессом гибель миоцитов

сердца при гипоксии. Научный журнал. 2014; 2014:

228. Zazueta C, Buelna-Chontal M, Macías-López A, Román-

Алиадо Н.Г., Гонсалес-Пачеко Н., Павон Н. и др. повреждение,

229. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B,

Merino J и др. Эффекты цитиколина и мезенхимального ствола

клетки при остром инфаркте головного мозга. Экспериментальное исследование

Европейская конференция по инсульту, Барселона (Испания), май 2010 г.

на крысах. 230. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B,

Вальехо-Кремедес М, Альварес-Греч Дж., Экспосито-Алькаиде

М. и др. Лечение CDP-холином индуцирует пластичность

экспрессия маркеров при инсульте у экспериментальных животных.

мозга Neurochem Int 2011; 60: 310-7.

231. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J, Schneider BK,

Шмидт А, Альтах Е и др. Цитиколин усиливает

нейрорегенеративные процессы после экспериментального инсульта при

у крыс. Инсульт 2012; 43: 1931-40.

232. Крупински Дж., Абудауд М., Мату-Насри С., Аль-Баради Р.,

Петку Э., Юстиция С. и др. Цитиколин индуцирует ангиогенез

улучшение выживаемости сосудов / микрососудов человеческого мозга

эндотелиальных клеток по путям, включающим ERK1/2 и

субстрат рецептора инсулина-1. Vasc Cell 2012; 4: 20.

233. Браманти V, Томассони D, Грассо S, Бронци D, Наполи M,

экспрессия гемооксигеназы-1, p21 в астроглиальных клетках

пролиферация и дифференцировка в культуре. Neurochem Res

2012; 37: 2795-804. носители цитиколина in vivo: влияние

234. Fresta M, Puglisi G, Di Giacomo C, Russo A. Liposomes as

на церебральный пострегистрационный период крыс 235.

ишемическая реперфузия. J Pharm Pharmacol 1994; 46: 974-81.

Фреста М., Пуллиси Г. Биологические эффекты CDP-холина

загружается долго, циркулирующие липосомы на крысу мозгового пост-

ишемически-реперфузионного. Инт Дж Медикаментов 1996; 134: 89-97.

236. Фреста М., Пуллиси Г. Улучшение выживаемости у крыс

модель ишемии путем долгого циркулирующие липосомы, содержащие

цитидин-5'-дифосфат холина. Life Sci 1997; 61: 1227-35.

237. Фреста М., Пуллиси Г. Снижение феномена созревания

при ишемии головного мозга липосомами, нагруженными CDP-холином.

Фармакологическое исследование 1999; 16: 1843-9.

238. Рамос-Кабрер П., Агулла Дж., Аргибай Б., Перес-Мато М.,

Кастильо Дж. Серийное МРТ-исследование усиленной терапевтической

влияние липосом содержит цитиколина в церебральных

ишемии. Int J Pharm 2011; 405: 228-33. Маннозилированный

239. Гхош С., Дас Н., Мандал А.К., Дангдунг С.Р., Саркар С.

липосомальный цитидин-5'-дифосфохолин реперфузия

предотвращают возрастную глобальную ишемию головного мозга средней тяжести

индуцировала высвобождение митохондриального цитохрома с в

мозг старой крысы. Неврология 2010; 171: 1287-99.

240. Лю Х., Яблонска А., Ли У, Цао С., Лю Д., Чен Х. и др.

МРТ-детекция цитиколина-липосомы без меток CEST

Доставка лекарств при ишемическом инсульте. Theranostics

1588-600.

2016; 6: 241. Сюй Ф., Хунбинь Хань, Янь Дж., Чэнь Х., Хэ Кью, Сюй Ш. и др.

Значительно улучшена нейропротекторная эффективность цитиколина за счет

стереотаксической доставки при лечении ишемического

Deliv 2011; 18: 461-7.

повреждения. Препарат 242. Прадхан Д., Тамбе В., Равал Н, Гондاليا П., Бхаттачарья П.,

Калия К. и др. Наночастицы альбумина, привитого к дендримеру, для

лечение повреждений после церебрального инсульта:

концептуальное исследование. Биointerfaces Colloids Surf B 2019; 184:

доказательство 110488. доставка

243. Хань Х., Ся З., Чэнь Х., Хоу К., Ли В. Простая диффузия

по мозговому интерстициальному пути для лечения

церебральная ишемия. Sci China Life Sci 2011; 54: 235-9.

244. Пак Ч, Ким Ыс, Но ХС, Чхон Ю, Янг Я, Ю Дж.М.,

et al. Нейропротекторный эффект цитиколина против KA-

индуцированная нейротоксичность в сетчатке крысы. Exp Eye Res 2005;

81: 350-8.

245. Хан Ю.С., Чунг И.Ю., Пак Дж.М., Ю Дж.М. Нейропротекторный эффект

влияние цитиколина на повреждение клеток сетчатки, индуцированное каиновой кислотой у

крыс. Корейский офтальмолог 2005; 19: 219-26.

246. Пак Ч, Ким Ыс, Чхон Ю, Но ХС, Чо Ч, Чон ИЙ,

et al. Действие цитиколина на экспрессию в сетчатке

внеклеточная сигнальная киназа (ERK1/2). Ожог мозга

крыс 2006; 1081:203-10.

247. Пак Ч, Ким Ыс, Ли ХК, Ким Ын, Чхве МИ, Чон ДЕ и др.

др. Цитиколин восстанавливает активированный

инъекция кислоты в сетчатку крысы. Curr Eye Res 2007; 32:

кластерин после каиновой кислоты 1055-63.

248. Маттеуччи А, Варано М, Гаддини Л, Маллоцци С, Вилла М,

Причи Ф. и др. Нейропротекторные эффекты

модели нейродегенерации сетчатки. Int J Mol Sci, 2014; 15:

цитиколина in vitro 6286-97. Ходаковский

249. Комнатная КМ, Ходаковская О.В., Черешнюк И.Л.,

О. А. Экспериментальная оценка содержания мелатонина,

влияние цитиколина, корвитина и тизотриазолина на микроциркуляцию

в сосудах цилиарного тела кроликов под глазами

контузии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Med Clin

Chem 2017; 19: 68-94.

250. Богданов П., Сампедро Дж., Сола-Аделл К., Симо-Серват О., Руссо С., Варела-Сенде Л. и др. Эффекты липосомальной рецептура цитиколина при экспериментальном сахарном диабете, индуцированном нейродегенерации сетчатки. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2458.

251. Хамдорф Г., Червош-Наварро Дж. Исследование эффектов пероральных введение CDP-холина при поведении в открытом поле. в условиях хронической гипоксии. *Arzneimittelforschung* 252. Хамдорф 1990; 40: 519-22.

Г., Червош-Наварро Дж. Терапевтический эффект приема внутрь применяли цитидиндифосфат холина при легкой и тяжелой степени степени нормобарической и нормокапнической гипоксии тяжести у крыс. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 1206-10. когнитивные 253. Ли Х.Дж., Кан Дж.С., Ким И. Цитиколин защищает от нарушения на модели хронического церебрального синдрома гипоперфузия. *J Clin Neurol* 2009; 5: 33-8.

у крыс 254. Ма Х, Чжан Н, Пан Q, Чжао Y, Чен J, Чжао B, Чен Y. Дисфункция эндотелиального барьера, вызванная гипоксией / агликемией и снижение регуляции белка плотных соединений улучшается цитиколином. *PLoS One* 2013; 8: e82604.

может быть 255. Эрнандес-Эскивель Л, Павон N, Буэзна-Хонтал M, Гонсалес-Пачеко X, Бельмонт Дж, Чавес Э. Цитиколин (CDP-холин) защищает миокард от ишемии/реперфузионное повреждение через ингибирование проницаемости митохондрий переходного периода. *Наука о жизни* 2014; 96: 256. Эрнандес-Эскивель Л., Павон Н., Буэзна-Хонтал М., 53-8. Гонсалес-Пачеко X, Бельмонт Дж., Чавес Э. Кардиопротекторные свойства цитиколина в отношении вызванное гипертонией реперфузионное повреждение в *Biochem Cell Biol* 2015; 93: 1-7.

сердцах крыс. 257. Yildirim T, Eysen A, Lule S, Erdener SE, Vural A, Karatas H, et al. Полоксамер-188 и цитиколин обеспечивают нейрональный целостность мембраны и защита стабильности мембраны в Распространяющаяся депрессия коры головного мозга. *Int J Neurosci* 2015; 125: 941-6. Баллестерос И., Камареро 258. Hurtado O, Hernández-Jiménez M, Zarruk JG, Cuartero MI, Г. и др. Цитиколин (CDP-холин) при экспериментальном увеличивает экспрессию Sirtuin1 одновременно с нейропротекцией инсульте. *J Neurochem* 2013; 126: 819-26. аргерация 259. Маси И., Джани Э., Галли С. Влияние CDP-холина на тромбоциты и антиагрегационная активность артериальной стенки 260. у крыс. *Фармакол Рес Коммун* 1986; 18: 273-81.

Пинарди Г., Пелисье Т., Крамер В., Пейле С, Миранда X.Ф. Влияние CDP-холина на релаксацию, вызванную ацетилхолином из перфузированного сонного сосудистого русла крысы. *Gen Фармакол* 1994; 25: 635-8.

261. Кларк У., Гунион-Ринкер Л., Лессон Н., Хейзел К. Цитиколин лечение экспериментального внутримозгового кровоизлияния у мышей. *Инсульт* 1998; 29: 2136-40.

262. Кермер П., Клокер Н., Бар М. Гибель нейронов после поражения головного мозга травма - модели, механизмы и терапевтические стратегии в vivo. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 383-95.

263. Банасиак К.Дж., Ся У., Хаддад Г.Г. Механизмы, лежащие в основе Индуцированный гипоксией апоптоз нейронов. *Прогрессив Нейробиологии* 2000; 62: 215-49.

264. Кушинский У., Гиллардон Ф. Апоптоз и ишемия головного мозга. *Цереброваскулярный Дис* 2000; 110: 165-9.

265. Маттсон М.П., Калмзее К., Ю. З. Ф. Апоптотический и антиапоптотический эффект механизмы при инсульте. *Cell Tissue Res* 2000; 301: 173-87.

266. Харрисон, округ Колумбия, Дэвис Р.П., Бонд Б.К., Кэмпбелл К.А., Джеймс М.Ф., Парсонс А.А. и др. Экспрессия мРНК каспазы на модели крысы очаговой ишемии головного мозга. *Mol Brain Res* 2001; 89: 133-46.

267. Лав С., Барбер Р., Шринивасан А., Уилкок Г.К. Активизация каспазы-3 на постоянную и транзитную ишемию головного мозга у человек. *Нейропорт* 2000; 11: 2495-9.

268. Лав С., Барбер Р., Уилкок Г.К. Гибель нейронов в головном мозге инфаркты у человека. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 269. Крупинский Дж., Феррер И., Баррачина М., Секадес Дж. Дж., Меркадал Дж., 55-66. Лозано Р. CDP-холин восстанавливает прокаспазу и экспрессии каспазы-3, фрагментации ядерной ДНК и расщепляет специфические PARP-расщепляемые продукты после окклюзии средней мозговой артерии у крысы. активации каспазы Нейрофармакология 2002; 42: 846-54.

270. Прамила Б., Калаивани П., Баратидасан Р., Саравана Бабу С. Предышемическое введение цитиколина улучшает нейропротекция и восстанавливает нейрохимические и моторные функции функции у крыс MCAO / R. *Int J Pharm Bio Sci* 2015; 6: 1462-76.

271. Крупинский Дж., Слевин М., Бадимон Л. Цитиколин ингибирует MAP пути передачи сигналов киназы после фокальной ишемии головного мозга. *Neurochem Res* 2005; 30: 1067-73.

272. Мир С, Клите Дж., Аледо Р., Дурани Н., Аргеме Дж., Лозано Р. и др. CDP-холин предотвращает опосредованную глутаматом гибель нейроны гранул мозжечка. *J Mol Neurosci* 2003; 20: 53-9.

клеток в 273. Баррачина М., Секадес Дж., Лосано Р., Гомес-Сантос С, Амброзио С., Феррер И. Цитиколин увеличивает окислительно-восстановительный процесс глутатиона. соотношение и снижает активацию каспазы-3 и клеточную нейроапоптоза человека SH-SY5Y, полученная таурополином. гибель в клетках. *Brain Res* 2002; 957: 84-90. защитный 274. Ошитары Т., Фудзимото Н., Адани-Усами Э. Цитиколин оказывает эффект на поврежденные ганглиозные клетки сетчатки у мыши 275. культура сетчатки. *Нейроотчет* 2002; 13: 2109-11.

Матия Е., Тарашевская А., Наганская Е., Гриб П., Рафаловска J. CDP-холин защищает двигательные нейроны от апоптоза изменения в модели хронической эксайтотоксичности vitro. *Folia Neuropathol* 2008; 46: 139-48.

глутамата в 276. Ошитары Т., Йошида-Хата Н., Ямамото С. Влияние Нейротрофические факторы, влияющие на апоптоз нейронов и нейрит регенерация в культивируемых сетчатках крыс, подвергшихся воздействию высокого Мозгового ожога 2010; 1346: 43-51.

уровня глюкозы. 277. Fiedorowicz M, Makarewicz D, Stanczak-Mrozek KI, Grieb P. CDP-холин (цитиколин) ослабляет повреждение головного мозга у крысы модель родовой асфиксии. *Acta Neurobiol Exp (Войны)* 2008; 68: 389-97.

278. Бустаманте А., Хиральт Д., Гарсия-Бонилья Л., Кампос М., Розелл А., Монтанер Дж. Цитиколин на доклинических животных модели инсульта: метаанализ показывает оптимальное профиль нейропротекции и недостающие шаги для перехода к клиническому исследованию инсульта. *J Neurochem* 2012; 123: 279. Хиральт Д., Гарсия-Бонилья Л., Кампос М., Сости В., Розелл А., 217-25. Монтанер Дж. Выбор оптимальной дозы цитиколина с лечение фокальной ишемии головного мозга на животных моделях помощью мета-анализа. Европейская конференция по инсульту,, Барселона (Испания), май 2010.

280. Drago F, Valerio C, D'Agata V, Spadaro F, Astuto C, Lauria Н. и др. Rationale farmacologico dell'impiego della CDP-холина Нелл Кронич, цереброваскулопатия. Энн Итал Медицинский центр 1989; 4: 261-7.

281. Куреши I, Эндрес младший. Цитиколин: новое терапевтическое средство нейропротекторных, нейромодулирующих и нейрорегенеративные свойства. *Журнал естественной медицины.* 2010; 2: 11-25.

282. Савер Дж. Л. Целевой мозг: нейропротекция и восстановление нейронов при ишемическом инсульте. *Rev (Дополнение 1):* 514-21.

Neurol Dis 2010; 7 283. Альварес-Сабин Дж., Роман Г.К. Роль цитиколина в нейропротекция и нейроремонт при ишемическом инсульте. *Брейн Sci* 2013; 3: 1395-414.

284. Джамбу Р., Эль-Ассаад Ф., Комбес В., Грау Дж. Цитиколин (CDP-холин): какова роль в лечении осложнений инфекционных заболеваний. *Международный журнал Biochem Cell Biol* 1467-70.

2009; 41: 285. Эль-Ассаад Ф., Комбес В., Грау Джи, Джамбу Р. Потенциал эффективность цитиколина в качестве дополнительной терапии при лечении церебральной малярии. *Противомикробные средства Chemother* 602-5.

2013; 58: 286. Абдель-Азиз Н., Мустафа Э.М., Саада Х.Н.. Влияние влияние цитиколина на повреждение головного мозга у крыс, подвергнутых удару по голове облучение. Исследование загрязнения окружающей среды *Int 287. Мартинет М., Фонлупт П., Пачеко X. Эффекты цитидин-5* 2021; 28: 9742-9752. Влияние дифосфохолина на синтез серотонина в различных областях мозга крысы. *Arch норэпинефрин, дофамин и Int Pharmacodyn* 1979; 239: 52-61.

288. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco N. Взаимодействие CDP-холин с синапсомальным транспортом биогенных

амины и их предшественники in vitro и in vivo в полосатом

289. Мерсон Е. М. Фунт Е. С. Цзя Х. Гун С. Л. Цзян Х. Ю. Цюй Ю. Вольф-Литер Р. 1978; 30: 443-9. Адаптировано из растворимых

тирозингидроксилаза в мозге крысы после CDP-холина

290. Салигаут С., Дауст М., Мур Н., Кретьен П., Буазмар Ф.

Capture de dopamine striatale chez le rat: effets d'ia'une

hypoxie hypobare algue et/ou d'ia'un traitement oral par la

цитидиндифосфохолин. Circ Metabolism 1984; 2: 33-42.

291. Салиго С., Дауст М., Шадело М., Мур Н., Кретьен П.,

Буасмар Ф. Холинергический синдром, вызванный оксотреморином:

модификации леводопы и/или пероральным

дифосфохолин. Методы Найти в Exр Clin Pharmacol 1985 г.;

цитидином 7: 5-8.

292. Салигаут С., Дауст М., Мур Н., Буасмар Ф. Эффекты

гипоксия и цитидин (5') дифосфохолин на

концентрации дофамина, норэпинефрина и метаболитов

в гипоталамусе и полосатом теле крысы. Arch Int Pharmacodyn

1987; 285: 25-33.

293. Салигаут С., Дауст М., Мур Н., Буасмар Ф. Кружение

поведение крыс с односторонним поражением nigрстриатума

индуцируемый 6-гидроксидапонином: изменения, индуцируемые

введение цитидин-5'-дифосфохолина.

при приеме внутрь Нейрофармакология 1987; 26: 1315-9.

294. Кашкин В. А., Шекунова Е. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

[Исследование комбинированного лечения препаратом пасом

карбодол] и цитиколин в модели болезни Паркинсона.

(леводопа + на крысах]. Ж. Неврол-психиатр Им С. С. Корсакова 2017;

59-63.

117: 295. Cansev M, Ilcol YO, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH.

Периферическое введение CDP-холина, фосфохолина

или холин увеличивает уровень адреналина и норадреналина в плазме

концентрации. Auton Autacoid Pharmacol 2008; 28: 41-58.

296. Тайебати К. К., Томассони Д., Нванкво И. Е., Ди Стефано А.,

Sozio P, Cerasa LS, et al. Модуляция моноаминергии

переносчики с помощью холин-содержащих фосфолипидов у крыс

мозг. Лекарственные мишени для расстройств нервной системы ЦНС 2013; 12: 94-103.

297. Тайебати, CK, Tomassoni D, Di Stefano A, Sozio P, Cerasa LS,

Amenta F. Действие холин-содержащих фосфолипидов на

увеличение метаболитов дофамина в полосатом теле крысы и

чтобы уменьшить стереотипное поведение, вызванное апоморфином.

нейрофармакология 1984; 23:1403-6. о CDP-холина собре

299. Аргут Дж., Фонт Е, Саладрич Дж. М., Ризничий А, Ортис Дж. А. Acción

лос-нивелес-де-лос-асидос в эстриадо-де-рата. Медицинский

homovanillico (HVA) y 3-4-dihydroxifenilacético (DOPAC)

центр (Barc), 1986; 87 (Дополнение 1): 9-10. CDP-colina

300. Аргут Дж., Купель Е, Ризница А, Ортис Дж. Acción de la

sobre la hipotermia inducida por la apomorfin 301. Аргут Дж.,

en ratas. Медицинский центр (Barc), 1986; 87 (Дополнение 1): C11-13.

Фонт Е, Саладрич Дж. М., Сакристан А, Ортис Дж. А. Acción

farmacológica de la CDP-colina oral en un modelo de

discinesia tardía en rata. Медицинский центр (Barc), 1986; 87

14-8.

(Дополнение 1): 302. Аргут Дж., Фонт Е, Саладрич Дж. М., Сакристан А, Ортис Дж. А. Эффект

пероральный прием CDP-холина при поражении, вызванном акриламидом.

Arzneimittelforschung 1983; 33: 1029-33.

303. Сибуя М, Кагеяма Н, Танигути Т, Хидака Н, Фудзивара

М. Влияние CDP-холина на уровень полосатого дофамина и

поведение у крыс. Jpn J Pharmacol 1981; 31: 47-52.

304. Станзани С. Морфологические эффекты цитидиндифосфата-

воздействие холина на крыс с поражением черной субстанции: исследование

с использованием метода пероксидазы хрена. Упаковка Soc It

1980; 57: 1830-4.

Biol Sper 305. Порседду МЛ, Конкас А. Частичная защита CDP-холином

против вызванного каиневой кислотой поражения хвостатого ядра крысы.

Il Farmaco 1985; 40: 617-22.

306. Цзян СЫ, Цзя Х. Г., Лу ВТ, Чжао Х. Г., Ван Цзы, Гун СЛ.

Нейропротекторное действие цитиколина на 6-гидроксидопамин-

обработанные мезэнцефальные дофаминергические нейроны в

307. Цзя Х. Гун СЛ, Цзян Х. Ю, Цюй Ю, Вольф-Литер Р.

первичной культуре. J Jilin Univ (med Ed) 2006; 32: 224-7.

повреждение, вызванное MPP+ у мышей с диссоциированной мезэнцефалией

нейропротекторный эффект цитиколина на культуру

200. Валадас-Гимелес С, Рианон Дж, Диаванити Н, Валье В, Гат

53-6. CDP-холин увеличивает первичной мезэнцефальной клетке

индуцированную культивированием. Int J Neurosci 2007; 117: 985-98.

309. Мива С., Танигути Т., Фудзивара М., Курахаси К., Фудзивара М.

Фармакологические исследования CDP-холина с помощью специальных

ссылка на воздействие на стриатальные дофаминергические механизмы. В

Заппиа V, Кеннеди Е. П., Нильссона Б. И., Галлетти П., ред. Новый

биохимические, фармакологические и клинические аспекты

цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science 310.

Публикация; 1985. стр. 179-94.

Giménez R, Raich J, Aguilar J. Изменения в полосатом теле головного мозга

рецепторы дофамина и ацетилхолина, индуцируемые хроническим

Лечение CDP-холином у стареющих мышей. Br J Pharmacol 1991;

104: 575-8.

311. Петков В. Д., Попова Ю. С. Эффекты ноотропных средств

адафеноксат, меклофеноксат и предшественник ацетилхолина

цитихолин на мускариновые рецепторы головного мозга (эксперименты

на крысах). Acta Physiol Pharmacol Bulg 1987; 13:3-10.

312. Петков В. Д., Станчева С. Л., Токушиева Л. В., Петков В. В. Изменения

в биогенных моноаминах мозга, индуцируемых ноотропными препаратами

адафеноксатом и меклофеноксатом и цитихолином

(эксперименты на крысах). Gen Pharms 1990; 21: 71-5.

313. Рейдак Р., Точоловски Дж., Сольски Дж., Дума Д., Гриб П.

Лечение цитиколином увеличивает содержание дофамина в сетчатке глаза в

кролики. Офтальмологическое исследование 2002; 34: 146-9.

314. Мао Дж., Лю С., Фу С. Цитиколин замедляет прогрессирование миопии

после депривации формы у морских свинок. Опыт Biol

(Майеуд) 2016; 241: 1258-1263.

Med 315. Лопес Г.-Ковиелла I, Аргут Дж., Вуртман Р. Дж.

цитидин(5') дифосфохолин (CDP-холин) в общем

выделение с мочой 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля

(MHPG) крыс и людей. J нейронная передача 1986; 66:

129-34. Введение

316. Аргут Дж., Уоткинс К., Махер Т., Ортис Дж. А., Вуртман Р. Дж. Устный

CDP-холина крысам увеличивает уровень глутамата и

снижает уровень ГАМК в коре головного мозга. 27-я ежегодная встреча

Общества неврологии (25-30 октября, Новый Орлеан), 317.

1997.

Cavun S, Savci V, Ulus IH. Центральное введение CDP-холина

повышает уровень вазопрессина в плазме крови за счет центральной холинергической реакции.

активация. Fundam Clin Pharmacol 2004; 18: 71-7.

318. Кавун С., Савчи В. CDP-холин повышает уровень АКГГ в плазме и

усиливает стимулированное высвобождение GH, TSH и LH:

холинергическое вовлечение. Fundam Clin Pharmacol 2004; 18:

513-23.

319. Eyigor O, Coskun C, Cavun S, Savci V. Внутривенно

CDP-холин активует нейроны в супраоптике и

паравентрикулярные ядра и индуцирует секрецию гормонов.

мозге Resbull 2012; 87: 286-94. эффекты

320. Savci V, Cavun S, Goktalay G, Ulus IH. Сердечно-сосудистая система

внутричерепного введения CDP-холина в холинергической

нормотензивные и гипотензивные животные: вовлечение

системе. Наунин Шмидебергс, Главный фармаколог

2002; 365: 388-98.

321. Savci V, Goktalay G, Cansev M, Cavun S, Yilmaz MS, Ulus

IH. Внутривенное введение CDP-холина увеличивает кровоток.

давление и устраняет гипотензию при геморрагическом шоке:

Эффект опосредован центральной холинергической активацией. Eur J

Фармакол 2003; 468: 129-39. восстанавливает кровоток

322. Йылмаз М. С., Ялчин М., Савчи В. Цитидин 5'-дифосфохолин

в верхних брыжеечных и почечных артериях крыс. Clin Exр

и продлевает время выживания при кровотечении под наркозом.

Pharmacol Physiol 2006; 33: 415-20. ВЕЛИКОБРИТАНИЯ.

323. Амин С. Н., Хашаба А. С., Латиф АНБ, Эль Газзар ВБ, Хусейн

Цитиколин улучшает сердечно-сосудистую функцию у животных

модель дизаутономии. J Physiol Pharmacol 2021; 72: 33-40.

330. Ялимаз М., Кансев М., Филлих Н., Рыбус-Калиновска Б., Фогель Ва, Гистаминергической системы в геморагическую индуцированное цитидином 5'-дифосфохолином изменение критического состояния гипотензию у крыс. J Physiol Pharmacol 325. Кансев 2010; 61: 37-43.

М., Йылмаз М.С., Илкол ЙО, Хамуртекин Э., Улус И.Х.

Сердечно-сосудистые эффекты CDP-холина и его метаболитов:

Поражение периферической вегетативной нервной системы. Фармакол 2007; 577: 129-42.

Eur J 326. Йилмаз М.С., Коскун С., Ялчин М., Савчи В. CDP-холин предотвращает сердечные аритмии и летальность, вызванные

краткосрочные ишемически-реперфузионные повреждения крысы: вовлечение центральной мускариновой холинергической системы миокарда в механизмах. Наунин Шмидебергс, Архив фармакологии 2008; 378: 293-301.

327. Исбил-Бююккоскун Н., Илкол ЙО, Кансев М., Хамуртекин Е., Ozluk K, Ulus IH. Центральный холин подавляет ренин плазмы крови реакция на постепенное кровотечение у крыс. Клинический опыт Pharmacol Physiol 2008; 35: 1023-31.

328. Ю Х., Цин Х., Лей З. Цитидиндифосфат-холин улучшает исход остановки сердца по сравнению с адреналином на модели крыс. Am J Emerg Med 2013; 31: 1022-8.

329. Ilcol YO, Cansev M, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH. Внутривенное введение CDP-холина и его холинергические и пиримидинергические метаболиты индуцируют гипергликемия у крыс: вовлечение симпатoadреналовой системы система. Arch Physiol Biochem 2007; 113: 186-201.

330. Ilcol YO, Cansev M, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH. Периферическое введение CDP-холина и его холинергических метаболиты повышают уровень сывороточного инсулина: никотиновые ацетилхолиновые рецепторы оба вовлечены в их мускариновые и действия. Neurosci Lett 2008; 431: 71-6.

331. Cansev M, Ilcol YO, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH.

Холин, CDP-холин или фосфохолин усиливают действие глюкагон у крыс: вовлечение периферических вегетативных плазмы нервной системы. Eur J Pharmacol 2008; 589: 332. Киичи С., Басаран Н.Ф., Кавун С., Савчи В. Центральное введение 315-22. CDP-холин подавляет уровни грелина в сыворотке повышение уровня лептина в сыворотке крови у крыс. Eur J Pharmacol 2015; крови, в то время как 764: 264-70. зависящие от возраста

333. Вилла Р.Ф., Феррари Ф., Горини А. Влияние CDP-холина на модификации энергетических и глутаматных митохондрий связанные активности ферментов в синаптических и несинаптических коры головного мозга крыс. Neurochem Int 334. Сбарделла 2012; 61: 1424-32

Д., Колетта А., Тундо Г. Р., Ахмед М.М., Беллиа Ф., Оддоне Ф. и др. Структурные и функциональные доказательства связывание цитиколина и модуляции 20S протеасомы активность: новое понимание его пропротектатического эффекта. Biochem Pharmacol 2020; 177: 113977. CDP-холин

335. Ilcol YO, Yilmaz Z, Cansev M, Ulus IH. Холин или изменяет липидные реакции сыворотки крови на эндотоксин в собаках и крысы: вовлечение периферической никотиновой системы ацетилхолиновых рецепторах. Шок 2009; 32: 286-94.

336. Услу Г., Савчи В., Буюкйисал Л.Р., Гокталай Г. CDP-холин ослабляет индуцированное сколопаламином нарушение ингибирование у крыс: вовлечение центральной никотиновой предимпульсного механизма. Neurosci Lett 2014; 569: 153-7. IH.

337. Yilmaz Z, Ozarda Y, Cansev M, Eralp O, Kocaturk M, Ulus Холин или CDP-холин ослабляет коагуляцию диссеминированное выявляет аномалии и предотвращает развитие острой внутрисосудистое свертывание крови у собак во время эндотоксемия. Фибринолиз свертывающей системы крови 2010; 21: 339-48.

338. Kocaturk M, Yilmaz Z, Cansev M, Ozarda Y, Ceron JJ, Бутурак А. и др. Холин или CDP-холин восстанавливает гипотензии и улучшает состояние миокарда и дыхательного функции у собак с экспериментально индуцированной эндотоксичностью шока. Res Vet Sci 2021; 141: 116-28.

339. Дулиттл Л.М., Бинзел К., Нолан К.Е., Крейг К., Росас Л., Бернье М.К. и др. Цитидин 5'-дифосфохолин корректирует митохондриальная дисфункция альвеолярных клеток II типа у мышей, инфицированных гриппом. Am J Respir Cell Mol Biol 2022; 66: 682-693.

340. Рухи-Азизи М., Торкаман-Бутораби А., Ахондзаде С., Неджатисафа А.А., Садат-Ширази М.С., Зарриндаст М.Н. Влияние цитиколина на активность антидепрессанта, индуцированного при депрессивноподобных симптомах у мышей сафав. Физиологическое поведение циталопоном. 2018; 195: 151-7.

341. Хакпай Ф., Рамезаниха М., Бализадеган Ф., Зарриндаст Г. Синергический эффект между имипрамином и цитиколином индукция обезболивающих и антидепрессивных эффектов у мышей. при неврологических заболеваниях 2021; 760: 136095.

342. Хамуртекин Э., Сибель Гурун М. Антиноцицептивные эффекты центрального введения CDP-холина на моделях острой боли у крыс: вовлечение холинергической системы. Восстановление мозга 2006; 1117: 92-100. периферического

343. Гурун М.С., Паркер Р., Айзенах Дж.К., Винклер М. Влияние введения CDP-холина в остром ацетилхолиновом модель воспалительной боли: роль никотиновой кислоты alpha7 рецепторе. Anesth Analg 2009; 108: 1680-7.

344. Канат О., Багдас Д., Озболук Х.Ю., Гурун М. Доклинические исследования доказательства антигипералгетической активности индуцированная оксалиплатином нейропатическая боль. J BUON 2013; 18: CDP-холина в 1012-28. супраспинальных

345. Хамуртекин Е., Багдас Д., Гурун М. С. Возможное вовлечение опиоидных и ГАМК-рецепторов в CDP-холине-индуцированную антиноцицепцию на моделях острой боли у крыс. neurosci Lett 2007; 420: 116-21. антигипералгетический

346. Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, Sonal S, Gurun MS. B эффект цитидин-5'-дифосфат-холина в модели невропатической и воспалительной боли. Поведение Pharmacol 2011; 22: 569-98.

347. Bagdas D, Uysal O, Ozbuluk H, Ozturk M, Ozturk O, Kanat O, Isik S. Влияние цитиколина и L-аргина на периферический и центральный рецепторный ответ на болевую стимуляцию CDP-холина 941-6.

348. Камей Дж., Осава М., Мията С., Эндо К., Хаякава Х. Эффекты цитидин-5'-дифосфохолина (CDP-холина) в тепловой порог ноцицепции при индуцировании стрептозотоцином мыши с диабетом. Eur J Pharmacol 2008; 598: 32-6.

349. Ахмади А., Мохитмафи С., Абаркар А. Эффекты цитиколина натрий на роговичный рефлекс, анестезию и продолжительность обезболивания после инъекции тиопентала натрия собакам - предварительный Сообщить. J Paramed Sci 2014; 5: 7-11.

350. Ахмади А., Мохитмафи С. Влияние цитихолина на дыхание частота сердечных сокращений, SpO2 и ректальная температура во время тиопентала внутривенная анестезия на собачьей модели. J Парамедицинские науки 2013; 4: 87-91.

351. Хассан Э.С., Расул А., Хадим ХА. Оценка цитиколина. защита от судорожных припадков, вызванных у кроликов. QMJ 2010; 6: 81-93.

352. Карпова М.Н., Зиньковский К.А., Кузнецова Л.В., Клишина Н.В. Повышение судорожного порога у мышей C57BL/6 после введение цитиколина. Bull Exp Biol Med 2015; 158: 315-7.

353. Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Зиньковский К.А., Клишина Н.В. Противосудорожные эффекты комбинированного лечения с цитиколина и вальпроат на модели острого генерализованного судороги, вызван введением илеитразолом у крыс линии вистар. Bull Exp Biol Med 2016; 160: 429-31.

354. Ким Дж.Х., Ли Д.У., Чхве БИ, Сон М., Ли Ш., Чхве Х.К. и др. Цитидин 5'-дифосфохолин (CDP-холин) отрицательно влияет влияние пилокарпина на гиппокам, индуцированный приступами. на гибель нейронов. Исследование мозга, 2015; 1595: 355. Бекхет М.А., Али А.А., Харшум Р.М., Эль-Эла ФИА, Салем ХФ. 156-65. Интраназальный ниосомальный гель in situ как новая эффективность цитиколина и его доставка в мозг при лечении стратегия лечения эпилепсии: характеристика in vitro и ex vivo, исследование фармакодинамики. J Pharm Sci 2022; 111: а также in vivo 2258-69. Модель

356. Нэшин С., Кенни М.К. Роль цитиколина в синтезе in vitro. AMD. Старение (Олбани, Нью-Йорк) 2020; 12: 9031-40.

357. Хименес Р., Агилар Дж. Эффекты введения CDP-холина о факторе, активирующем тромбоциты полосатого тела головного мозга у Eur J Pharmacol 1998; 344: 149-52.
358. Хименес Р., Агилар Дж. Цитидин (5') дифосфохолин- индуцированное снижение фактора активации церебральных тромбоцитов обусловлено инактивацией синтезирующего их холинфосфотрансфераза у старых крыс. Neurosci Lett 2001; фермента 299: 209-12.
359. Гулдали О., Савчи В., Буокафсар К. CDP-индуцированный холин сокращения дна желудка мыши через пуринорецепторы и передача сигналов Rho/Rho-киназой. Life Sci 2011; 88: 473-9. V и
360. Topuz B.B., Altınbaş B.B., İyilmaz M.C., Саха С., Баттен Т.Ф., Савчи др. Влияние центрального введения CDP-холина на дыхательная система; участие фосфолипазы в сигнальный путь тромбоксана. Физиология дыхания и нейробиология 2014; 195: 50-8.
361. Topuz BB, Altınbaş B, İlhan T, Yilmaz MS, Erdost H, Saha S, et al. Индуцированный центральным введением CDP-холин сердечно-сосудистые реакции опосредуются активацией центральный сигнальный каскад фосфолипаза-простагландин. мозга Res 2014; 1563: 61-71.
362. Четинкая М, Джансев М, Чекмез Ф, Тайман С, Канполат ФЕ, Кафа И.М. и др. CDP-холин уменьшает тяжесть кишечных травма на модели некротического энтероколита у новорожденных крыс. J операций 2013; 183: 119-28.
363. Четинкая М., Кансев М., Кафа И.М., Тайман С., Чекмез Ф., Канполат ФЕ и др. Цитидин 5'-дифосфохолин улучшает гипероксическое повреждение легких на модели новорожденных крыс. Решение педиатра 2013; 74: 26-33. Защитные
364. Ek RO, Serter M, Ergin K, Cecen S, Unsul C, Yildiz Y, et al. эффекты цитиколина в отношении TNBS-индуцированных экспериментальный колит у крыс. Int J Clin Exp Med 2014; 7: 989-97. эффекты цитиколина
365. Лян С., Ли Х, Сюй Дж., Лай П., Бао У, Ван К. и др. Защитные у новорожденных крыс с некротизирующим заболеванием энтероколит. Педиатрические измерения, 2018; 3: 1-5.
366. Мехранфард Д., Хамуртекин Э. Влияние CDP-холина на модель артрита у крыс. Pharm Res 2019; 3: 000174.
367. Drago F, Mauceri F, Nardo L, Valerio C, Genazzani AA, Грасс, М. Влияние цитидиндифосфохолина на поведение, опосредованное ацетилхолином, у крыс. Бычий мозг 1993; 31: 485-9.
368. Петков В.Д., Мошарроф А.Х., Петков В. В. Сравнительные исследования о действии ноотропных препаратов адафеноксата, меклофеноксата и пирацетама, и цитиколина при сколоаминовой недостаточности памяти, исследовательского поведения и физических способностей (эксперименты на крысах и мышях). Acta Physiol Pharmacol Bulg 1988; 14: 3-13.
369. Мошарроф А.Х., Петков В. Д. Эффекты цитиколина и ОФ комбинация цитихолин + пирацетам для памяти (эксперименты на мышях). Acta Physiol Pharmacol Bulg 1990; 16: 25-31.
370. Такасаки К., Мисима К., Морита М., Моришита К., Ногами А., Сакамото Ю. и др. Цитидин-5'-дифосфохолин улучшает нарушение пространственной памяти, вызванное сколопаламином. J Health Sci 2011; 57: 432-5.
371. Петков В. Д., Кежаев Р.А., Мошарроф А.Х., Петков В. В., Гетова Д., Лазарова М.Б. и др. Эффекты цитидиндифосфата холина на крысах с дефицитом памяти. Arzneimittelforschung 1993; 43: 822-8.
372. Альварес Х.А., Весино Б., Переа Дже, Даниэле Д., Какабелос Р. Цитиколин противодествует амнезии, вызванной бромзапапом в работе крысы. Психофармакол человека 1997; 12: 547-56.
373. Брувайлер Дж., Льежуа Дж. Ф., Геци Дж. Стимулирующие эффекты влияние хронического приема цитиколина на обучение и процессы у собаки. Нейропсихофармакол Бюлл. память Психиатрия 1998; 22: 115-28.
374. Тизер Л.А., Вуртман Р.Дж. Цитидин, содержащийся в пище. (5')-дифосфохолиновая добавка защищает от развитие дефицита памяти у стареющих крыс. Прогресс нейрпсихофармакола Biol Psychiatry 2003; 27: 711-7.
375. Тизер Л.А., Вуртман Р.Дж. Диетические добавки CDP-холина предотвращает ухудшение памяти, вызванное обеднением условия окружающей среды у крыс. Learn Mem 2005; 12: 39-43.
376. Тизер Л.А., Вуртман Р.Дж. Диетический CDP-холин прием добавок предотвращает ухудшение памяти, вызванное неблагоприятные условия окружающей среды у крыс. Выучить Мем 2005; 12: 39-43.
377. Ахмад Ф., Наяк В., Малалур С, Мэтью Р., Трипати А., Бэйри КЛ. Относительная эффективность пирацетама, модафинила и цитиколина о когнитивных функциях на животной модели. JCDR 2017; 11: FC01-3.
378. Абдель-Захер А.О., Хамди М.М., Абдель-Рахман М.С., Абд Эль-Хамид Д.Х. Защитный эффект цитиколина против когнитивные нарушения, вызванные алюминием, у крыс. Токсикол Ind Health 2017; 33: 308-17.
379. Хоссейни-Шарифабад А., Раббани М., Сейед-Юсефи Ю., Сафави М. Магний усиливает защитное действие цитиколина о когнитивных нарушениях, вызванных хлоридом алюминия. Клиника Психофармакол Neurosci 2020; 18: 241-8.
380. Чакир А, Оджалан Б, Кок С, Суйен Г.Г., Кансев М., Кахвечи Н. Влияние введения CDP-холина на обучение и память у крыс, лишенных быстрой фазы сна. Физиологическое 213: 112703.
- поведение 2020; 381. Сафави М., Хоссейни-Шарифабад А., Сейед-Юсефи У., Раббани М. Защитные эффекты цитиколина и бенфотиамина каждого из них отдельно и в комбинации на индуцированные нарушение памяти у мышей. Клинический психофармакол стрептозоточином нейроцитомы 2020; 18: 81-92.
382. Де Брюин Н.М., Килиан А.Дж., Де Уайлд М.К., Броверсен Л. М. Комбинированное введение уридина и холина когнитивный дефицит у крыс со спонтанной гипертензией. улучшает Нейробиологический обзор Mem 2003; 80:
383. De Medio GE, Trovarelli G., Piccinin GL, Porcellati G. The 63-79. эффект цитидиндифосфатхолина липидные изменения мозга при старении. J Neurosci Res 1984; 11: (CDP-холина) на 49-58.
384. Лопес Г.-Ковьелла И., Арут Дж., Ортис Дж. А., Вуртман Р.Дж. пероральное введение цитидина 5'-дифосфата холина в мозг содержание фосфолипидов. J Nutr Biochem 1992 3: 313-5.
385. Ван К.С., Ли Р.К.К. Холин плюс цитидин стимулируют выработку фосфолипидов, экспрессию и секрецию белка-предшественника амилоида в клетках PC12 крысы. Нейробиологи Lett 2000; 283: 25-8.
386. Платарас С, Ангелоглианни П., Цакирис С. Влияние CDP-холина о ацетилхолинстеразе гиппокампа и Na⁺, K⁺-АТФазе у взрослых и состарившихся крыс. Z Naturforsch 2003; 58: 277-81.
387. Чжан Л.Н., Сунь И.Дж., Пан С., Ли Дж.Х., Цюй Е., Ли И. и др. Na⁺-K⁺-АТФазы, мощного нейротропного модулятора в отношении Болезнь Альцгеймера. Fundam Clin Pharmacol 2013; 27: 96-103.
388. Хименес Р., Солер С., Агилар Дж. Цитидиндифосфатхолин введение активирует цитидинтрифосфат мозга: фосфохолин цитидилтрансфераза у старых крыс. Неврологи Lett 1999; 273: 163-6.
389. Хименес Р., Агилар Дж. Эффекты цитидин-5'-дифосфохолина уровень гомоцистеина в плазме крови у крыс. Комп Биохимия Физиол Б, Биохимия, Моль Биол 2003; 134: 271-6.
390. Джуффрида Стелла АМ, Альбергина М., Аволла Р., Кондорелли Д.Ф., Рагуза Н., Турпиноя Л. и др. Effetto della somministrazione cronica di CDP-colina sul metabolismo degli acidi nucleici e delle proteine in diverse aree cerebrali durante l'invecchiamento. Г. Геронтол. 1988; 36: 331-40.
391. Аволла Р., Вилла Р., Кондорелли Д.Ф., Магри Г., Инграо Ф., Турпеопа Л. и др. Возрастные изменения нуклеиновой кислоты и белковый метаболизм в различных областях мозга: Лечение CDP-холином. В регуляции экспрессии генов при влияние нервной системы. Хоббенс; Wiley-Liss; 1990. стр.
392. Вилла РФ, Инграо Ф., Магри Г., Горини А., Пеале С., Коста А. и др. 399-401. Влияние обработки CDP-холином на митохондрии состав синаптосомного белка в различных областях мозга. и течение старения. Int J Devl Neurosci 1993; 11:
393. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Schooler NR, Gaskins 83-93. БЛ, Лонг К.Д. и др. Эффекты CDP-холина и

комбинация CDP-холина и галантамина отличается в

стратегия агониста альфа (7) никотинового ацетилхолинового рецептора. животной модели шизофрении: разработка селективного

404. Нейропротекторное действие 5- дифосфата CDP-холина

препарата меклофеноксат на возрастном сроке и роста

C R Academy Bulg Sci 1993; 46: 137-9. Структурные 395. Crespo D, Verduga R, Fernández-Viadero C, Megías M.

изменения, индуцированные цитидин-5'-дифосфатом хроническое лечение холином (CDP-холином) в нейросекретории нейронов супраоптического ядра старых CFW-мышей. Робот

Разработчик старения 1995 84: 183-93. 396. Crespo D, Megías M, Fernández-Viadero C, Verduga R.

Хроническое лечение предшественником клеточного

фосфатидилхолин улучшает морфологические поведенческие эффекты старения в гиппокампе крысы. App NY показатели и Acad Sci 2004; 1019: 41-3.

397. Мигель-Идальго Дж.Дж., Альварес ХА, Лагарес Р., Франко А.,

Фернандес Л., Какабелос Р. Нейротоксические поражения исследование нейропротекторных эффектов CDP-холина. XXXX

головного мозга у крыс: Конгресс CNP, июнь, Мельбурн. 398. Мигель-Идальго Дж.Дж., Альварес Ха, Лагарес Р., Франко А.,

1995. Фернандес Л., Какабелос Р. Защитные эффекты против нейротоксических поражений головного мозга крыс. X Всемирный конгресс

CDP-холина психиатрии, 23-28 августа, Мадрид, 1996. 399. Абдель-Захер АО, Хамди ММ, Абдель-Рахман М.С., Абд

Эль-Хамид Д. Х. Защитный эффект цитиколина против когнитивные нарушения, вызванные алюминием, у крыс. Токсикол Ind Health 2017; 33: 308-17. нейрональных 400. Жиллюк В.И., Мамчур В.И., Павлов С. В. Роль функционального состояния митохондрий коры головного мозга в механизмах

о ноотропной активности нейропротекторов у крыс с аллоксаном гипергликемией]. Клинический Фармакол 2015; 78: 10-14.

401. Amol G, Loc BP, Ramya YS. Сравнительное исследование эффект дополнения цитиколина флуоксетином и базовым

амитриптилина на обучение и память у белых крыс. Int J Клинический Фармакол 2015; 4: 884-7. Окрашивание

402. Мигель-Идальго Дж.Дж., Альварес А., Какабелос Р. Пластичность в конго-красный, проявляющееся субпопуляциями

в центральной нервной системе крыс. Cell Tissue Res 1998; нейронов 293: 75-86. Иммуномодулирующее

403. Кенарова Б., Владимиров Р., Хаджимванова С., Петков В. Д. действие цитидиндифосфата холина. 404.

Альварес ХА, Смит Р.С., Рязанов Р., Какабелос Р. Цитиколин

защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, вызванного

отложения бета-амилоида в мозге плюс гиперперфузия головного крысы. Клинический фармакол 1999; 21: 535-40.

мозга у 405. Такасаки К., Утида К., Фудзикава Р., Ногами А., Накамура К.,

Кавасаки Си и др. Нейропротекторные эффекты цитидина-5-

дифосфохолин при нарушении пространственной памяти у модель цереброваскулярной деменции. J Pharmacol Sci 2011;

крысы 116: 232-7.

406. Сахрайян В., Хазали Х. Грелин эффективен при пассивном воздействии

память об избегании путем изменения экспрессии NMDAR и гены HTR1a в гиппокампе самцов крыс линии вистар.

Rep Biochem Mol Biol 2021; 10: 380-6.

407. Мошарроф А.Х., Петков В. Д., Петков В. В. Эффекты меклофеноксат и цитихолин при обучении и памяти у

крысы в возрасте. Acta Physiol Pharmacol Bulg, 1987; 13: 17-24.

408. Петков В. Д., Мошарроф А.Х., Петков В. В., Кехайов Р.А.

Возрастных различий в памяти и

эффекты ноотропных препаратов. Acta Physiol Pharmacol Bulg 1990; 16: 28-36.

409. Рема В, Бали К.К., Рамачандра Р., Чуг М., Дарохан З.,

Чаудхари Р. Цитидин-5-дифосфохолиновая добавка при

ранняя жизнь вызывает стабильное увеличение нейроны соматосенсорной коры взрослых крыс.

дендритной сложности Нейронаука 2008; 155: 556-64. D, Каннаво

410. Браманти Против, Кампизи А, Томассони Д, Ли Вольти Г, Каччамо. Г. и др. Влияние предшественников ацетилхолина на

пролиферация и дифференцировка астроглиальных клеток в первичных

культурах клеток. Neurosci Res 2008; 63: 266-74. Дидингер С, Блюм

не является защитным средством в экспериментальных моделях Болезнь Хантингтона. Нейробиологическое старение 2007; 28: 1944-6.

412. Книппенберг С., Скрипулец Т., Пат К. Дж., Тай Н., Гуди В., Пул

Р и др. CDP-холин не является защитным в SOD1-G93A мышинная модель ALS. Боковой амиотроп склеры

Лобно-височный дегенератор 2013; 14: 284-90.

413. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т.Р., Демидов В.И.,

Богачева Т.Е. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. Neurosciences Physiol 2022; 52: 347-55. 414. Вальдайо

М. Исследование токсикомании в городе- 415. Tornos ME, difosfato de colina. Фрон-зис 1983; 5: 313-6.

Sacristán A, Ortiz JA. Влияние CDP-холина при приеме внутрь об экспериментальном абстинентном синдроме. Arzneimittelforschun 1983; 33: 1018-21.

416. Неджати С., Хакпай Ф., Зарриндаст Г. Синергетический эффект

разница между цитаоплазмой и цитихолином по анксиолитическому мышли, не сенситизированные и чувствительные к морфину. ап

эффекту в анализе изоболограммы. Brain Res 417. Патт С., Червош-Наварро Дж., Стоппенбург-Дидингер Г.,

2020; 1734: 146701. Шрайнер, С. Влияние CDP-холина на щенки с экспериментальной алкогольной фетопатией. Исследование Гольджи.

новорожденных крысят Гистол Гистопатол 1989; 4: 429-34.

418. Ван Г., Биберих Э. Пренатальное воздействие алкоголя провоцирует

индуцированный церамидом апоптоз в тканях, полученных в сочетании с дефектом развития черепа. Гибель клеток из нервного гребня, Дис 2010; 1: e46. Обучение и

419. Петков В. Д., Константинова Е.Р., Петков В. В., Вагленова Ю. В. память у крыс, подвергшихся воздействию до и постнатально к алкоголю. Попытка фармакологического контроля. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1991; 13: 43-50. влияние

420. Росарио П., Рубио И., Де ла Морена Э. Влияние CDP-холина введения на высвобождение и биосинтез in vivo изучено

ацетилхолин в гиппокампе крыс, получавших этанол as с помощью микродиализа мозга in vivo. J Neural Trans 1996; 103: XLVI-XLVII.

421. Росарио П., Де ла Морена Э. CDP-холин обращает действие опиагов вызванное рецепторами снижение ацетилхолина в гиппокампе

высвобождение при хроническом потреблении этанола и абстинентный синдром. Исследование микродиализа. 4-е. его подавление Конгресс Европейского клинического общества Нейрофармакология, Израиль, 1997.

422. Grau T, Romero A, Sacristán A, Ortiz JA. Исследование на тему защита CDP-холина от никотиновой интоксикации. Arzneimittelforschun 1983; 33: 1025-6.

423. Сугианто П., Аулани А.М., Видодо М.А., Махфоед М.Х.

Нейропротекторный эффект цитихолина в ртутной интоксикации. Международный фармацевтический журнал

Научное изобретение (JPSI) 2013; 2: 38-44. H., 424. Buelna-Chontal M, Franco M, Hernández-Esquivel L, Pavón

Родригес-Завала Дж.С., Корреа Ф. и др. CDP-холин предотвращает повреждение митохондрий, вызванное ртутью, и нарушение функции почек. Cell Biol Int 2017; 41:

425. Лаксмита Я., Сидик М., Сирегар Н.К., Нусанти С. 1356-66. Нейропротекторные эффекты цитиколина на модели сетчатки при интоксикации у крыс. Глазная фармакология метанол- 2021; 37: 534-41. Индуцированное свинцом окислительное

426. Аминзаде А., Сапаринеджад А. Цитиколин защищает от повреждение нейрональных клеток PC12.

Biochem Cell Biol 2019; 97: 715-21.

427. Gudi V, Schäfer N, Gingele S, Stangel M, Skripuletz T. Регенеративные эффекты cdp-холина: дозозависимое исследование

в токсичной купризовой модели де- и ремиелинизации. Фармацевтические препараты (Базель), 2021; 14: 1156.

428. Шаффи Н., Шабана М. Роль цитиколина в качестве защитного средства средство для воздействия на индуцированную толуолом токсичность у крыс. J Arab Soc Med Обновление 2019 года; 14: 14-24.

429. Масуд Ф., Хабиб-Асл Б., Чаркпур М., Асадпур У., Махмуди Дж. Дексаметазон и цитиколин смягчают действие

периферическая невропатия, вызванная цисплатином: новое экспериментальное исследование на мышах. Turk J Pharm Sci 505-12.

2022; 19: 430. Чжун З., Фу Х, Ли Х., Чэнь Дж., Ван М., Гао С. и др. Цитиколин защищает слуховые волосковые клетки от воздействия неомицина-индуцированное повреждение. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 712.

431. Грау Т., Ромеро А., Сакристан А., Ортис Я. CDP-холин: исследование острой токсичности. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1033-4.

432. Matsuda Y, Toda N, Takaori S. Toxicidad aguda, subaguda y crónica de la CDP-colina en ratas y conejos. Гендай но Риншо 1967; 1: 99-107.

433. Канабаяси Т., Шюта К., Мидзуно М., Исака Х., Хосино Х. Токсикологические исследования цитиколлина. Острый и исследование токсичности на мышах и крысах. Асо Якури 1980; 20: подострый 109-26. исследования острой

434. Аргут Дж., Фонт Е, Ризничий А, Ортис Дж. Различные эффекты токсичности CDP-холина и холинлиза. 435. Чиачери Arzneimittelforschung 1983; 33: 1016-8.

Г. Токсикологические исследования CDP-холина. У Заппиа V, Кеннеди Э.П., Нильссон Б.И., Галлетти П., ред. Роман биохимические, фармакологические и клинические цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science. аспекты публикации; 1985. с. 159-67.

436. Schauss AG, Somfai-Relle S, финансовый отдел I, Главиц Р., материнская компания SC, Endres JR и др. Токсичность при приеме внутрь однократной и исследования свободного основания цитиколлина (холин цитидин повторной дозы 5'-пирофосфата) у крыс Спрэга-Дулли. Международный Токсикол 2009; 28: 479-87.

437. Romero A, Grau T, Sacristán A, Ortiz JA. Изучение подострого токсичность CDP-холина после 30 дней перорального приема к крысам. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1035-8.

438. Ромеро А., Грау Т., Сакристан А., Ортис Я. CDP-холин: 6-месячное исследование токсичности на собаках. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1038-42.

439. Аргут Дж., Купель Е, Ризница А, Ортис Дж. Биодоступность метил-14С CDP-холин пероральным путем. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1045-7.

440. Лопес-Ковьелла I, Аргут Дж., Фон Борстель Р., Вуртман Р. Дж. Метаболизм цитидина (5')-дифосфохолина (CDP-холин) после перорального и внутривенного введения человека и крысы. Neurochem Int 1987; 11: 293-7.

441. Лопес-Ковьелла I, Аргут Дж., Савчи В., Ортис Дж., Вуртман Р. Дж. Доказательства того, что 5'-цитидиндифосфохолин может влиять на фосфолипидный состав за счет увеличения содержания холина и уровень цитидина в плазме крови в головном мозге. J Neurochem 1995; 442. Вуртман Р. Дж., Риган М., Улус И., Ю. Л. Эффект перорального 65: 889-94. Влияние CDP-холина на уровни холина и уридина в плазме люди. Biochem Pharmacol 2000; 60: 989-92.

крови у 443. Galletti P, De Rosa M, Nappi MA, Pontoni G, Del Piano L, Саллуццо А. и др. Транспорт и метаболизм двойного- меченый CDP-холин в тканях млекопитающих. Биохимия Фармакол 1985; 34: 4121-30.

444. Де Роса М., Галлетти П., Ромео Г., Наппи А., Понтони Г., Arrigoni E, et al. Фармакокинетика и метаболизм CDP-холин с двойной меткой. В Zappia V, Kennedy EP, Нильсон Б.И., Галлетти П., ред. Новые биохимические, фармакологические и клинических аспектах цитидиндифосфохолина. 445. Romero Амстердам: Научное издательство Elsevier; 1985. стр. 139-57.

А, Serratos J, Sacristán A, Ortiz JA. Высокий уровень- автордиография с высоким разрешением в мозге мыши через 24 ч введение радиоактивно меченого CDP-холина. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1056-8.

446. Romero A, Serratos J, Sacristán A, Ortiz JA. Высокая- разрешение автордиографии в мозг мыши и мозжечок через 10 дней после введения радиоактивно меченого CDP-холина. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1058-60.

447. Ромеро А., Серратоза Дж., Сакристан А., Ортис Дж. А. Низкое разрешение автордиография головного мозга крысы после введения меченых препаратов CDP-холин. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1054-6.

448. Аргут Дж., Фонт Е, Сакристан А, Ортис Дж. А. Радиоактивность включение в различные церебральные фосфолипиды после

пероральное введение 14С метил CDP-холина. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1048-50.

449. Агилар Дж., Хименес Р., Бахс О., Энрич С, Аргут Дж. Церебральный субклеточное распределение CDP-холина и/или его метаболитов после перорального приема метил-14С CDP-холин. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1051-3.

450. Савини В, Вуртман Р. Дж. и др. Влияние CDP-холина на фосфолипидов в полосатых срезах крыс. J Neurochem 451. Кнапп С., Вуртман 1995; 64: 378-84.

Р.Дж. Увеличение содержания свободных жирных кислот включение в фосфолипиды холином плюс цитидин. Brain Res 1999; 822: 52-9.

452. Динсдейл Дж.Р., Гриффитс Г.К., Роулэндс С., Кастелло Дж., Ортис Дж.А., Мэддока Дж. и др. Фармакокинетика 14С CDP-холина. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1066-70.

453. Морияма М., Цукумо Т., Накагава Ю. Эффекты CDP-холина при травме головы. Гендай но Риншо, 1967; 1: 114-20.

454. Ayuso JL, Saiz J. Efecto protector del citidin-5-difosfato de colina sobre el defecto mnésico post-electrochoque. Мунк Медицинская книга (ред. особенно) 1977; 119: 53-9.

455. De la Herrán J, Cortina C, Salazar J, Fernández F. Utilización del citidin difosfato de colina en lesiones encefálicas graves. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Ciencias Afines 1978; 6: 3-12.

456. Каркасон М., Летурно Дж.Н. Étude en double insu du Réxort en neurotraumatologie infantile. Vie Médicale 1979; 12: 1007.

457. Espagno J, Trémoulet M, Gigaud M, Espagno C. Étude de l'action de la CDPcholine dans les troubles de la vigilance post-traumatique. Vie Médicale 1979; 3: 195-6.

458. Richer E, Cohadon F. Essai thérapeutique d'ia'un précurseur des phospholipides sur le traitement des comas traumatiques. Symposium International Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides, Paris, 18.01.1980.

459. Lecuire J, Duplay J. Sperimentazione in doppio cieco della citicolina versus meclofenossato in pazienti colpiti da 460. черепно-мозговая травма. Итальянская клиника, 1982; 3: 51-5. Лекуир Дж., Дюплэй Дж. Рекомендации по цитиколине в ООН campione di 154 traumatizzati cranici. Итальянский Клиник 1982; 3: 61-7.

461. Lecuire J. Traumatismes crâniens: étude comparative пирacetам-CDP-холин. Cr Thérap Pharmacol Clin, 1985; 3: 3-7.

462. Когадон Ф., Рич Э. Холин в тяжелой травматической коме.: двойное слепое исследование. В книге Zappia V, Кеннеди Э.П., Нильссон Б.И., Галлетти П., ред. Новые биохимические, фармакологические и клинические аспекты цитидиндифосфохолина. Амстердам: научные публикации Elsevier; 1985. стр. 299-303. CDP-холин 463. Deleuze R, Huguenard P, Laborit G, Roujas F. Effets de la в соотношении лактаты / пируваты без LCR 464. Огасива en cas de souffrance cérébrale grave. См. 1985; 4: 11-8. М., Такеучи К., Хара М., Танака Ю., Окада Дж. Исследования об интратекальной фармакотерапии. Часть I: CDP-холин. Int J Clin Pharmacol 1975; 12: 327-35.

465. Огасива М., Такеучи К. Интратекальная фармакотерапия в кома. Акт Нейрохир, 1976; 34: 37-44.

466. De Blas A, Martínez-Cubells J, Hernando C. Valoración de la efectividad de la citicolina en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos. Медицинский центр (Barc) 1986; 67 (Supl 1): S41-4.

467. Раггенноу Дж.Л., Джарридж Б. Enquête nationale sur les suites des traumatismes crâniens graves: analyse des 219 traumatismes traités par CDP-choline. Арпецкология 1988; 29: 439-43.

468. Катакюд В., Катакюд Дж. Б., Асо Дж. Влияние CDP-холина на восстановление пациентов с травмой головы. J Neurol Sci 1991; 103: S15-8.

469. Лозано Р. CDP-холин в лечении черепно-мозговых травм-энцефалические травмы. J Neurol Sci 1991; 103 (Дополнение): S43-7.

470. Левин Х.С. Лечение постконкуSSIONных симптомов с помощью CDP-холин. J Neurol Sci 1991; 103 (Дополнение): S39-42.

471. Анируддха Т.Дж., Пиллаи С., Деви БИ, Сампат С., Чандрамули

- Бакалавр. Роль цитиколина в лечении легкой черепно-мозговой травмы. Индийская нейротравма 2009; 6: 49-52.
472. Джотвани В., Хармон К.Г. Постконтузионный синдром при спортсмены. Официальный представитель Curr Sports 2010; 9: 21-6.
473. León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabeza F, Домингес-Моралес МИСТЕР, Муньос-Санчес М.А., Форастеро П. Достижения в лечении дефицита памяти после перенесенных мозговых травм: роль цитиколина. 3-й Всемирный конгресс по изучению мозга. Травма, 12-17 июня, Квебек, 1999.
474. León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabeza F, Домингес-Моралес MR., Муньос-Санчес MA.
- Нормализация мозгового кровотока, связанного с памятью, пациенты с тяжелыми черепно-мозговыми травмами и улучшения при памяти, индуцированной цитихолином (CDP-холином): прокогнитивный препарат. ICRAV'99, Тайбэй, Тайвань, ноябрь, роль 1999. Домингес-Моралес М.Р., Муньос-Санчес
475. León-Carrión J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabeza F, M.A. Роль травмы головного мозга. Нейрореабилитация цитихолин в нейropsychological тренинге после травматического 2000; 14: 33-40. Когнитивные нарушения.
476. Вортцель Х.С., Арчинегас Д.Б. Лечение посттравматических Сигт Варианты лечения Neurol 2012; 14: 477. Спайерс
- 473-508 П.А., Хочанадель Г. Цитихолин при черепно-мозговых травмах
- травма: отчет о двух случаях, включая мой собственный. J Int Neuropsychol Soc 1999; 5: 260-4.
478. Chinnock P Pokkikuluri B. CDP-холин для острого травматического травмы головного мозга. Кокрейновская база систематических обзоров 2005; 3: CD005402.
479. Кришна Д., Чаурасия И.Д., Джетвани У. Роль цитиколина в черепно-мозговой травме: рандомизированное контролируемое исследование. IJPMR 2012; 2: 1-5.
480. Зафонте Р., Фридевальд В.Т., Ли С.М., Левин Б., Диас-Аррастия Р., Анселя Б. и др. Лечение черепно-мозговых исследование (COBRIT): дизайн и методы. J Нейротравма 2009; травм цитихолином 26: 2207-16.
481. Зафонте Р.Д., Багилла Э., Ансель Б.М., Новак Т.А., Фридевальд WT, Хесдорфер DC и др. Влияние цитиколина на функциональное и когнитивный статус у пациентов с черепно-мозговой травмой повреждение: исследование лечения черепно-мозговой травмы цитихолином (COBRIT). JAMA 2012; 308: 1993-2000.
482. Секадес Дж.Дж. Цитихолин для лечения черепно-мозговой травмы: а систематический обзор и мета-анализ контролируемых клинических. J Trauma Treat, 2014; 4: 227.
483. Эль-Сайед I, Заки А., Файед А.М., Шехата Г.М., Абдельмоном С. Проведен мета-анализ эффекта различных нейропротекторных лекарственных средства в ведении пациентов с черепно-мозговой травмой повреждений. Журнал нейрохирургии, 2018; 41: 427-438. при
484. Мешкини А., Мешкини М., Садеги-Базаргани Х. Цитихолин черепно-мозговой травме: систематический обзор и метаанализ- 485. Варадараджу анализ. J Inj Violence Res 2017; 9: 41-50.
- Д.Н., Анантхакишан. Действие церебропротеина гидролизат с цитихолином по сравнению с цитихолином только в начальное лечение травмы головы и ее клинический исход "а проспективное рандомизированное сравнительное исследование". Основано на доказательствах J. Med Health 2017; 4: 2835-7. II.
486. Титов И.И., Волошинский О. В., Мартин А.Ю., Винтоняк И.В., Нестор Оценка эффективности нейропротекторной терапии при ЧМТ. Обезболивающая интенсивная терапия 2018; 3: 61-8.
487. Триммел Х., Майдан М., Водак А., Герцер Г., Чомор Д., Бразинова А. Цитихолин при тяжелой черепно-мозговой травме: показания к улучшению результата: ретроспективный анализ парный анализ из 14 австрийских травматологических центров. Wien Klin
- соответствующий Wochenschr 2018; 130: 37-44.
488. Ахмади Дж., Хосейнзаде-Чакхандак Ф., Рубият МОИ, Пурбагер-Шахри А.М., Иранка С., Раджабпур-Санати А. Сравнение двух различных доз цитиколина у пациентов с черепно-мозговой травмой. Хирургическая травма 2020; 8:
489. Эль Ревени Э.М., Окаша А., Хафез А. Нейропротекторное средство 8-15. эффект цитихолина (CDP-холина) у пациентов с травмы головного мозга. 25-й ежегодный конгресс ESICM, Лиссабон, травматическими заболеваниями Португалия, октябрь 2012 г.
490. Салехпур Ф., Шокухи Г., Шакери М., Шимиа М., Маддха А. Барадаран А и др. Нейропротекторные эффекты цитиколина диффузных аксональных повреждениях. Adv Biosci Clin Med 2013; 1: 12-5.
491. Салехпур Ф., Агазаде Дж., Мирзаи Ф., Махдха А. Цитихолин у пациентов с черепно-мозговыми травмами. Электронная неврология 2015; 2: 87-93.
492. Шокухи Г., Хагджу А.Г., Саттарнежад Н., Асгари М., Саттарнежад А., Асгари А. и др. Влияние цитиколина на уровень сознания, уровень фетуина-А в сыворотке крови и матрикс Gla-белок (MGP) у пациентов с диффузными аксональными травма (DAI) и GCS<=8. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg
- травмами 2014; 20: 410-6. системный обзор.
493. Агарвал С., Патель Б.М. Исчезает ли аура вокруг Индийский Фармакол 2017; 49: 4-9. разработка цитиколина? А 494. Янович Т., Менон Д.К. Исследуем новые маршруты для нейропротекторных препаратов при черепно-мозговых травмах травма. Sci Transl Med 2010; 2: 27rv1.
495. Ядла С., Кэмпбелл П.Г., Джалло Дж. Черепно-мозговая травма: текущее лечение, противоречия и клинические испытания. Нейрохирург. 2011; 21: 168-79.
496. Секадес Ю. Я., Асановна З.Н. Роль и доказательства применения цитиколина при черепно-мозговой травме и ее последствиях. Обзор неврологии 2018; 1: 6-16.
497. Секадес Дж.Дж. Роль цитиколина в лечении черепно-мозговой травма. Фармацевтические препараты (Базель) 2021; 14: 410.
498. Brouns P, Дейн де-ПП. Сложность нейробиологический процессах при остром ишемическом инсульте. Клиника нейрохирургии 2009; 111: 483-95.
499. Rogalewski A, Schneider A, Ringelstein EB, Schabitz WR. На пути к мультимодальному нейропротекторному лечению инсульта. Инсульт 2006; 37: 1129-36.
500. Minnerup J, Schabitz WR. Многофункциональные действия одобренные и перспективные препараты от инсульта. Нейротерапевтика 2009; 6: 43-52.
501. Залеска М.М., Меркадо М.Л., Чавес Дж., Фейерштейн Г.З., Пангалос М.Н., Вуд А. Развитие инсульта терапевтические средства: перспективные механизмы и проблемы. Нейрофармакология 2009; 56: 329-41.
- поступательное действие 502. Чавес Дж.К., Залеска М.М., Ван Х., Вуд А., Гурко О., Пангалос М.Н. и др. Мультимодальная магнитно-резонансная томография томография для оценки развития ишемической полутени: ключ к разработке стратегия трансляционной медицины для управления риском проведения испытаний новых методов лечения острого ишемического инсульта. J Церебральный кровоток Metab 2009; 29: 217-9.
503. Дюкруа А.Ф., Гробельни Б.Т., Захария Б.Е., Хикман З.Л., Е.Х. МЛ, Коннолли Э.С. Фармакотерапия церебральной ишемии. Экспертное мнение Pharmacother 2009; 10: 1895-906.
504. Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, Arnao V, Ренда С, Пинто А, Ликата Г. Защита нейронов как терапевтическая мишень при остром ишемическом инсульте. Curr Top Med химия 2009; 9: 1317-34. внутримозговое
505. Келлер С.П., Коннолли Э.С.-младший. Нейропротекторные стратегии при кровоизлияние: испытания и перевод. Инсульт. 2010; 41 (Дополнение 1): S99-102.
506. Адоёе О., Бродерик Дж.П. Достижения в лечении 507. Сахота внутримозговое кровоизлияние. Nat Rev Neurol 2010; 6: 593-601.
- П., Савиц С.И. Исследовательские методы лечения ишемической инсульт: нейропротекция и нейрореабилитация. Нейротерапевтика 2011; 8: 434-51.
508. Гольдштейн Л.Б. Фармакотерапия после инсульта: еще один ictus. Инсульт 2012; 43: 3433-5.
509. Мацуока К., Уодзуми Т., Кано М., Есикава И., Карита М., Тода Т. Клиническое исследование действия влияние холина на последствия нарушения мозгового кровообращения. Гендай цитидиндифосфата но Риншо, 1967; 1:184-9. аполексия. Гендай но
510. Миядзаки М. Влияние CDP-холина на последствия нарушений мозгового кровообращения. Риншо, 1967; 1: 169-71. влияние CDP-холина на гемиплегию
511. Хазама Т., Хасегава Т., Уэда С., Сакума А. Оценка после инсульта с использованием для восстановления двойное слепое контролируемое исследование: оценивается по новой рейтинговой шкале при гемиплегии. Int J Neurosci 1980; 11: 211-25.

512. Goas JY, Bastard J, Missoune A. Bilan à 90 jours du traitement

des accidents vasculaires cérébraux par la CDP-choline, à propos d'un essai en double insu. Международный симпозиум:

Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides. Париж, 18.01.1980.

513. Будурескес П., Алонсо Б., Мишель Б. Лечебный кабинет

первичная сосудистая катастрофа головного мозга: место проведения CDP-

холин. Symposium International: Souffrance Cérébrale et Précurseurs des Phospholipides. Париж, 18.01.1980.

514. Корсо ЕА, Арена М, Вентимилья А, Биззарро Г, Кампо Г,

Rodolico F. La CDPcolina nelle vasculopatie cerebrali:

Valutazioni cliniche e di semiologia strumentale. Клиника 1982; 102: 379-86.

515. Тадзаки У, Сакаи Ф., Отомо Э., Куцузава Т., Камеяма М.,

Омаэ Т. и др. Лечение острого инфаркта головного мозга с помощью а

предшественник холина в многоцентровом двойном слепом контролируемое исследование. Инсульт 1988; 19: 211-6.

платцебо-исследовании - 516. Schott B, Joyeux O. Valutazione dell'impiego della citicolina

nella terapia di accidenti ischemici cerebrali. Итальянский Клиник Тер, 1982; 3: 56-60.

517. Центроне Дж., Парно Дж., Каликио Дж. Uso della citicolina ad

alti dosaggi nelle affezioni acute cerebro-vascolari. Минимум за неделю 1986; 77: 371-3.

518. Dereux JF, Gallois P. Résultats comparatifs ACTH/citicoline

dans la phase initiale des infarctus cérébraux. Вестник

Médicale 1987; 94: 82-5.

519. Франчески М., Смирне С., Канал Н. Лечение клинического инсульта

признаки и паттерны ЭЭГ у пациентов с "органическим поражением синдром". Эффекты цитидин-дифосфохолина, цитиколина.

головного мозга" Клинические испытания J 1982; 19: 74-84.

520. Гильен Ф., Буэндиа К., Эррера Я. CDP-холин в росте

лечение острого ишемического инсульта. 5-е заседание 521. Брувайлер

Европейское неврологическое общество, Мюнхен, 17-21 июня 1995 г.

Дж., Ван Дорпе Дж., Геци Дж. Мультицентральный открытый лейбл

исследование эффективности и переносимости цитиколина при

лечение острого инфаркта головного мозга. Настоящее издание 1997; 58: 309-16.

522. Фридман Е.А., Оттавиано Ф., Фиоль М., Хавелья А., Переа Е.Е.,

Ameriso SF. Neuroprotección en el ictus isquémico agudo.

Factibilidad de un protocolo terapéutico. Преподобный Нейро 2001; 32: 818-21.

523. Alvarez E, Gonzalez M. Efectividad y tolerabilidad de la

citicolina en el ictus isquémico agudo, estudio aleatorizado,

doble ciego comparado con placebo. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2007; 26: 127-30.

524. León-Jiménez C, Chiquete E, Cantú C, Miramontes-Saldaña

М.Дж., Андраде-Рамос М.А., Руис-Сандовал Дж. Л. Цитиколин для

острый ишемический инсульт в мексиканских больницах: постмаркетинговый анализ. Методы поиска Exp Clin Pharmacol

ретроспектива 2010; 32: 325-30. Сабунджян Л.А., для 525. Кларк В.М., Варак С.Дж., Петтигрю Л.К., Гамманс Р.Е.,

исследовательской группы по цитиколину. А пациенты с рандомизированном исследовании цитиколина в зависимости от дозы при острых состояниях

ишемическим инсультом. Неврология 1997; 49: 671-8.

526. Кларк У., Уильямс Б.Дж., Зельцер К.А., Цвайфлер Р.М., Сабунджян

Лос-Анджелес, Gattmans RE. Рандомизированное исследование

у пациентов с острым ишемическим инсультом. Инсульт 1999; 30:

эффективности цитиколина 2592-7. Рандомизированное

527. Clark WM, Wechsler R, Sabounjian LA, Schwiderski UE.

исследование эффективности цитиколина в дозе 2000 мг III

у пациентов с острым ишемическим инсультом. Неврология 2001; 57:

фазы 1595-602. Использование глобальной теста для множественных

528. Тилли Б.К., Марлер Дж., Геллер Н.Л., Лу М., Леплер Дж., Бротт Т. и др.

исходов в исследованиях инсульта Расстройства

с заявлением в Национальный институт неврологии и исследование инсульта t-PA Stroke Trial. Инсульт 1996; 27:

2136-42.

529. Варак С., Бенфилд А., Шлауг Г., Сиверт Б., Эдельман Р.Р.

Уменьшение объема поражения при инсульте человека цитиколином

обнаружено методом диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии: Пилотное исследование. Ann Neurol 1996; 40: 527-8.

530. Варак С., Петтигрю Л.К., Дэш Дж. Ф., Пуллицио П., Лефовиц,

Д.М., Сабунджян Л. и др. Влияние цитиколина на ишемические

поражения, измеренное с помощью диффузионно-взвешенного магнитного поля резонансная томография. Энн Нейро 2000; 48: 713-22.

531. Варак С.Дж., Сабунджян Л.А. Исследование цитиколина ECCO 2000

для лечения острого ишемического инсульта: влияние на инфаркт

объемы, измеренные с помощью МРТ. 25-й международный инсульт Конференция, Новый Орлеан (США), февраль 2000 г.

532. Мартинес-Вила Э., Сиейра П.И. Текущее состояние и перспективы.

о нейтропротекции в лечении ишемического инсульта.

Цереброваскулярный Дис, 2001; 11 (Дополнение 1): S60-70.

533. Dávalos A. Citicolina en el tratamiento del ictus isquémico

agudo. Metaanálisis de los estudios clínicos y neuroimagen con citicolina en el ictus. Simposium Satélite, IX Curso en

Español de la Academia Americana de Neurología, Miami (Флорида), США, 2000.

534. Стюарт Л.А., Кларк М.Дж. Практическая методология

метаанализы (обзоры) с использованием обновленных индивидуальных данных пациента

. Крейновская рабочая группа. Stat Med 1995; 14: 535. Комитет 2057-79.

по патентованным лекарственным средствам. Указывает на

рассмотрим применение с помощью 1. Метаанализов 2. Одного ключевого

исследование. Европейское агентство по оценке лекарственных средств Продукты, Лондон, 31 мая 2001 года.

536. Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J,

López S, et al. Пероральный цитиколин при остром ишемическом инсульте:

анализ объединения данных клинических исследований по отдельным пациентам. 2002; 33: 2850-7.

537. Савер Дж.Л., Уилтердинг Дж. Предшественники холина при

подострый инсульт у человека: метаанализ. Инсульт 2002; 33: 353. острым и 538. Варак С., Харнетт К. Дозозависимое снижение при инфаркте.

при лечении цитиколином: доказательства

нейтропротекции при инсульте у человека? Инсульт 2002; 33: 354. 539. Касадо А., Секадес Дж.Дж., Ибарз Р., Хердман М., Броса М.

Экономическая эффективность цитиколина по сравнению с лечении острого ишемического инсульта. Отзыв эксперта

традиционными результатами фармакоэкономики, 2008; 8: 151-7.

540. Воробьед П., Безмельницына Л., Борисенко О. Стоимость-

эффективность цитиколина у пациентов с острой ишемией 541.

инсульт в России. Значение для здоровья 2011; 14: A41.

Ряженев В. В., Горохова С.Г. Фармакоэкономические преимущества

применение цитиколина в лечении острого ишемического инсульта у

Россия. Ценность для здоровья, 2013; 16: A519-20.

542. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D,

Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M, et al. CDP-холин при остром лечение увеличивает циркуляцию эндотелиальных клеток-предшественников

ишемическом инсульте. Neurol Res 2011; 33: 572-7. острый ишемический инсульт:

543. Чо Х.Дж., Ким Ю. Дж. Эффективность и безопасность перорального приема цитиколина при

исследование по надзору за лекарственными препаратами в 4191

Методы поиска Exp Clin Pharmacol 2009; 31: 171-6.

случае. 544. Secades JJ, Álvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A,

Кастильо Дж. Цитиколин при внутримозговом кровоизлиянии, а

двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое,

пилотное исследование. Цереброваскулярный Дис, 2006; 21: 380-5.

многоцентровое исследование 545. Эрибал МЕ, Чуа Р.Х. Роль внутривенного введения цитиколина в

супратенториальное кровоизлияние. Международная конференция по инсульту

2007, Сан-Франциско, США.

546. Иранманеш Ф., Вакилиан А. Эффективность цитиколина при

увеличение мышечной силы пациентов с нетравматическим кровоизлияние в мозг: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование

исследованием. J Stroke Cerebrovasc Dis 2008; 17: 153-5.

547. Секадес Дж.Дж. Цитиколин в лечении внутримозговых

кровоизлияние. 4-я Международная конференция Западного Китая

Форум нейробиологии, Тенгчонг (Китай), август 2010 г.

548. Али Мусави С., Хорваш Ф., Хосейни Т. Эффективность

цитролин в лечении ишемического инсульта и первичного

гипертонического внутримозгового кровоизлияния; обзорная статья. АРБЯ Атеросклер, 2010; 6: 122-5.

549. Тоидзе I, Акласвилли Н., Лобджанидзе Н., Цикаришвили Л,

Бахрадзе Л., Джанелидзе М. и др. Использование цитиколина (цераксона) при

лечение вторичного ишемического повреждения кровоизлияние после клипирования аневризмы. 8-й инсульт в мире

субарахноидальной области Конференция. Бразилиа (Brasil), 10-12 октября 2012 г.

550. Zhu PH. Клиническая эффективность цитиколина натрия и

оксирацетам у пациентов с кровоизлиянием в мозг. Подбородок Дж. 551.Saver JL. Clin Med 2017; 10: 996-8.

Цитиколлин: обновленная информация о многообещающем и широко распространенном препарате доступное средство для нейропротекции и нейрореомента. Rev Neurol Dis 2008; 5: 167-77.

552.Ли М., Тоуфиги А., Савер Дж. Л. Предшественники холина при острых

и подострый ишемический и геморрагический инсульт: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Stroke 2010;

обновленный 41: e263. Ясаманова А.Н., Щукин 553.Мартынов М.И., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А.,

И.А. и др. [Нейропротекторное средство при ишемическом лечение цитиколином (церасконом) у пациентов с инсульте]. Журн Неврологии им. С. С. Корсакова 2012; 112: 21-6.

554.Галкин А.С., Ковальчук В. В., Гусев А.О. [Сравнение эффективности различных нейрометаболических и вазоактивных

препараты в реабилитации больных ишемическим инсультом Неврол-психиатр им. С. С. Корсаковой 2011; 111: 47-50.

с]. Ж 555.Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Цитиколлин (Цераксон) при остром инсульте: оценка клинической эффективности. влияния на церебральную перфузию. Ann Clin Exp Neurol, 2012; 6: 31-6.

556.Митта М., Гозль Д., Бансал К.К., Пури П. Эдаравон - цитиколлин сравнительное исследование при остром ишемическом инсульте (ECCS-AIS). J Ассоциация врачей Индии 2012; 60: 36-8.

557.Ванзова О.Е., Заутнер Н.А., Алифиров В.М., Венгеровский А.И.

Влияние нейропротекторов с холиноположительным действием об уровне маркеров повреждения головного мозга при острой ишемической на инсульт. Клинический Фармакол 2012; 75: 7-9. и 558.Гревал Н., Шарма Г., Мохан Г., Сингх Дж. Для изучения эффективности безопасности цитиколина при остром ишемическом инсульте. IJBCP 2012; 1: 72-6.

559. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ясаманова А.Н., Щукин И.А. и др. Нейропротекторное средство

терапия цитиколином (Цераксон) у больных с ишемической инсульте. Neurosci Behavior Physiol 2013; 43: 706-11.

560. Пушкарев К., Цой Р. Нейропротективной терапии лакунарной инсульт - что лучше Цераксон или Церебролизин? Eur J Neurol 2015; 22 (Дополнение 1): S484-828.

561. Гхош С., Дас К.К., Натх Т., Гхош К.К., Бхаттачарья Р.,

Врач общей практики Мондал. Влияние цитиколина на исследование из восточной части Индии. Neurol India, 2015; 63:

развитие инсульта: сравнительный анализ 697-701. 562. Белова Я.А., Котов С.В., Чуккина Ю.Ю., Шевелев С.В., Яздовский

VV. Цераксон (цитиколлин): вероятное влияние на ангиогенез процесс у пациентов с ишемическим инсультом. Клиника Геронтола 2015; 21: 38-40. Цереброваскулярные

563. Умарова Хья, Казаков Аю, Чугунов А.В., Макеева М.М. заболевания: возможности и эффективность 564.Шамалов

метаболическая терапия. Клиницист 2013; 2: 88-92. Н.А., Стаховская Л.В., Сетова И.М., Ефремова Н.М.,

Анисимов К.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии

с цитиколином и актовегином в остром периоде ишемический инсульт]. Ж. Неврол-психиатр им. С. С. Корсакова

2010; 110: 13-7. Международное

565. Давалос, А. Протокол 06PRT / 3005: исследование ICTUS: исследование цитиколина при остром инсульте

(NCT00331890) Цитиколлин для приема внутрь при остром ишемическом инсульте.

Обзоры протокола Lancet. 2007. URL: <http://com/journals/lancet/разное/протокол/protocolreviews>. Последние

//www.thelancet. дата консультации: 17.09.22.

566.Исследование ICTUS: Международное исследование цитиколина при острых

Инсульт. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00331890?term=ictus&rank=1>. Дата последней консультации: 17.09.22. последовательный глобальный

567.Бопланд К., Уайтхед Дж., Кобо Э., Секадес Дж.Дж. Оценка тест улучшения восстановления после инсульта

применительно к испытанию цитиколина ICTUS. Фармацевтическая статистика 2008; 8: 136-49. Дж., Мартинес-Вила

568.Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro Э. и др. Цитиколлин в лечении острой формы

ишемический инсульт: международное рандомизированное многоцентровое

плацебо-контролируемое исследование (ICTUS trial). Ланцет 2012; 380:

569.Хэнки Г.Дж. Насколько эффективен цитиколлин при острой ишемии инсульт? Lancet 2012; 380: 318-9.

570. Секадес Дж.Дж., Альварес-Сабин Дж., Кастильо Дж., Диес-Техедор Э., Martínez-Vila E, Ríos J, et al. Цитиколлин при острой ишемии

инсульт: систематический обзор и формальный метаанализ рандомизированные, двойные слепые и плацебо-контролируемые исследования. J

Stroke Cerebrovasc, 2016; 25: 1984-96. 2019; 571.Ю С., Зельтерман Д. Параметрический метаанализ. Статистика

38: 4013-25. ишемия. В Saver JL, Hankey GJ, ред. 572. Саноссиан Н., Савер Дж. Л. Нейропротекция при острых мозговых

Профилактика инсульта Кембридж: Издательство Кембриджского и лечение: подход, основанный на фактических данных. 2-е изд.

университета; 2020. стр. 214-38. применение 573. Ши пы, Чжоу ХС, XX Инь, Сюй ЛЛ Чжан хм, Бай Хи. Рано

цитиколина при лечении острого инсульта: a Univ Sci метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Дж. Хуачжонг Technolog Med Sci 2016; 36: 270-7. острый ишемический

574. Пинзон Р.Т., Саньяси Р.Л. Есть ли какая-либо польза от цитиколина в отношении инсульт? Систематический обзор текущих исследований доказательства. J Crit Rev. 2018; 5: 11-4.

575.Марти-Карвахаль А.Дж., Валли Си, Марти-Амариста СЕ, Сопа И, Марти-Фабрегас Дж., Бонфилл С.П. Цитиколлин для лечения

люди с острым ишемическим инсультом. База данных Редакция 2020; 8: CD013066.

Кокрейна Syst 576. Туре К., Кулибали Д., Ландри О., Соу А, Басе А, Сэпп ММ, et al. Эффективность и переносимость цитиколина при лечении

инсульта в клинике неврологии Университета Фанн Больница, Дакар, Сенегал. РАФМИ 2016; 3: 24-9.

577.Чаран С., Сингх И.П., Сингх Х., Сехгал Р., Сингх Г., Неки Н.С. Сравнительное исследование цитиколина и церебропротектина

гидролизат при ишемическом и геморрагическом инсульте. Int J Curr Res Med Sci 2017; 3: 1-6.

578.Кобец С.Ф. Результаты открытого, рандомизированного, контролируемого, клиническое исследование в параллельных группах по эффективности и переносимости

нейроцитина у пациентов с острым ишемическим инсультом. Int Neurol J 2016; 5: 118-23.

579. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакология нейропротекция при инсульте в клинической практике. Ж. Неврол Психиатр Им С. С. Корсаковой, 2017; 117: 86-91.

580.Сейфаддини Р., Морадам А.Х., Иранманеш Ф., Арван Х.,

Нагибзаде -Тахами А. Влияние цитиколина на состояние цереброваскулярной гемодинамики при ишемическом инсульте

пациентов. JKMU 2017; 24: 480-6.

581.Мекта А., Махале Р., Буддараджу К., Джавали М., Ачарья П., Шриниваса Р. Эффективность нейропротекторных ишемический инсульт: полезно ли это? J Neurosci Rural Pract 2019; препаратов в остром периоде 10: 576-81.

582.Диана Д.М., Ирфана Л., Левани У., Марлина У. Эффект цитиколина в улучшении двигательной функции при остром ишемическом инсульте.

пациенты в больнице Сити Ходиджа Сепанджанг. Медицинские и Медицинский научный журнал 2020; 4: 76.

583.Курята О.В., Кушнир Ю.С., Недзвецкий В.С., Корса В. В.,

Тихомиров А.А. Сывороточные уровни биомаркеров, с астроцитозом, нейродегенерацией и демиелинизацией:

ассоциированных с неврологическими преимуществами ишемический инсульт и фибрилляция предсердий. Нейрофизиология

лечения цитиколином у пациентов с 2021; 53: 2-12.

584. Мазахери Ш., Дарвиш М., Пуроладжал Дж., Фариадрас М. А.

Сравнительное исследование влияния цитиколина на ишемический и геморрагический инсульт. Авиценна Дж. Клиника Медицины острый 2018; 25: 20-7. S и др. Цитиколлин при остром

585. Агарвал А., Вишну В.Ю., Шарма Дж., Бхатия Р., Гари А., Диведи ишемическом инсульте: рандомизированное исследование.

контролируемого исследования. PLoS One 2022; 17: e0269224.

586.Premi E, Cantoni V, Benussi A, Gilberti N, Vergani V, Delrio

I и др. Лечение цитиколином при остром ишемическом инсульте: a

рандомизированное однократное слепое исследование TMS. Front Neurol 2022; 13: 915362.

587.Абу Заки С.Д., Локин Дж. Эффективность и безопасность цитиколина,

церебролизин, mlsb01 (нейроизд) и здравон в восстановлении

пациентов с острыми ишемическими инсультами: метаанализ и системный обзор. Международный инсульт 2021 года; 16: 118.

588. Узда С., Хасэгава Т., Андо К., Окава Т., Чино Н., Огата Х. и др. др. Оценка фармакологического действия CDP-холина

инъекция при постинсультной гемиплегии. Двойной слепой исследование с использованием функционального теста на гемиплегию (оценка 12 баллов)

сравнительный метод). Успехи медицины 1994; 170: 589. Галкин А.С., Баранцевич Е.Р., Гусев А.О., Миннуллин Т.И.,

297-314. Ковальчук В. В., Самус Н.Л. и др. [Возможности синдрома повышение эффективности реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с помощью пренебрежения]. Ж. Неврол-психиатр Им. С. С. Корсакова 590.

2014; 114: 30-4.

Секадес Дж.Дж. Posible papel de la citicolina en la rehabilitacion

tras un ictus: пересмотр библиографии [Вероятно, роль

цитиколин в реабилитации после инсульта: обзор литературы]. Rev Neurol 2012; 54: 173-9.

591. Крупинский Дж, Secades JJ, по Ширалиева РК. К Эффективным

Нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт. Int J Phys Med Реабилитация. 2014; 2: 2.

592. Мушба А.В., Иванова Д.С., Виноградов О.И.. Оценка

влияние цитиколина на эффективность реабилитации мероприятия у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал

Неврологии и психотерапии Имени С.С. Корсаковой 2016; 593. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Медикаментозная поддержка в комплексе

106: 71-5. реабилитационные мероприятия для пациентов нарушения: роль нейротропных препаратов. Рекомендации врача

с постмоторными расстройствами 2018; 9:88-97.

594. Зеленбергер Р., Костка Дж., Салук-Биджан Дж., Миллер Э.

Фармакологические вмешательства и реабилитационный

для улучшения самовосстановления мозга и восстановления после инсульта. Curr подход Нейрофармакол 2020; 18: 51-64. улучшение

595. Сингх М., Хан МИ, Гири Р., Кумар Л. Роль цитиколина в когнитивных функций, памяти и состояния после инсульта

инвалидизация у пациентов, перенесших инсульт. Int J Adv Med 2019; 6: 429-34.

596. Ализаде М, Хатунабади С.А., Мазхери С, Монтазери М,

Амири Ф. эффект фармакотерапии в сочетании с

логопедия по функциональному восстановлению после афазии. Остин J Clin Neurol 2017; 4: 1125.

597. Шульгинова А.А., Конопля А.И., Быстрова Н.А. Нарушения

иммунный статус у пациентов с хронической ишемией головного мозга;

дифференцированная фармакологическая коррекция. в фармакологии 2018; 4: 105-23.

Результаты исследования 598. Corallo F, Scarfi C, Arcadi FA, Formica C, Di Cara M,

Палмери Р. и др. Роль функциональной фармакологической терапии

при постинсультной депрессии: описательный обзор. J Int 2020; 48: 300060520950557.

Med Res 599. Arcadi FA, Corallo F, Torrisi M, Scarfi C, Lo Buono V,

Formica C и др. Роль цитиколина и холина в развитии

лечение постинсультной депрессии: исследовательское исследование. J В середине 2021 года; 49: 3000605211055036.

600. Тихомиров А.А. и др. Цитиколин влияет на сувороточный ангиостатин.

и уровни нейроспецифического белка у пациентов с предсердиями

фибрилляция и ишемический инсульт. Ukr Biochem J 2019; 801. Обсуждение В., Кидвелл К.С., Саркжан С., Сивер Дж. Л. Потенциал.

91:34-45. роль нейротропных средств в лечении при остром ишемическом инсульте. Варианты лечения Curr Neurol

пациентов 2003; 5:367-75.

602. Лабий Л.А., Гротта Дж.К. Клинические испытания цитопротекции в г.

инсульт. NeuroRx 2004; 1: 46-70.

603. Alonso de Leciana M, Egidio JA, Casado I, Ribó M, Dávalos

А, Масджуан Дж. и др. Рекомендации по лечению острых

ишемический инсульт. Неврология 2014; 29: 102-22.

604. Muñoz Collazos M. Avances en la terapéutica del ACV.

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2008; 6: 35-9.

605. Дэвис С., Лис К., Доннан Г. Лечение острого инсульта

пациент как аварийный: текущая практика и будущее возможности. Международная клиническая практика 2006; 60: 399-407.

606. Сегура Т, Кальеха С, Иордания рекомендации и

стратегии лечения острой ишемии

инсульт. Экспертное мнение Pharmacother 2008; 9: 1071-85.

607. Jeyaseelan к Лим Кентукки, Armugam A. Neuroprotectants в

ход терапии. Эксперт Opin Pharmacother 2008; 9: 887-900.

608. Гупта К.К., Гупта А., Гондхотра Д., Гупта А., Гупта С. Роль

Цитиколин вызывает ишемический инсульт. JK Science 2008; 10: 609. Schäbitz WR. CDP-cholin zur behandlung des schlaganfalls.

160-2. Психофармакотерапия 2009; 16: 101-5.

610. Кларк В. М. Эффективность цитиколина при лечении острого инсульта.

Экспертное мнение фармакотерапевта 2009; 10: 839-46.

611. Арент П.М., Рассел К.К., Рикер Дж. Х., Зафонте Р.Д. CDP-.

Холин как биологическая добавка при восстановлении нейронов: а

целенаправленного обзора. Премьер-министр Р. 2011; 3 (6 дополн. 1): S123-31.

612. Nuñez-Coronado Y, Barrientos-Imán D. La era de la

neuroprotección: citicolina en el infarto cerebral. O6 / мин

Neurol 2012; 13: 36-40.

613. Овергаард К. Влияние цитиколина на острую ишемическую

ход поршня: обзор. J Цереброваскулярный инсульт. 2014; 23: 1764-9.

614. Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Современные знания о

нейропротекторные и нейрорегенеративные свойства цитиколина

при остром ишемическом инсульте. J Exp Pharmacol 2015; 7: 17-28.

615. Куреши С.С., Гупта Дж. К., Мишра П. Цитиколин: потенциал

прорыва в лечении цереброваскулярных расстройств. Остин Дж.

Фармакология, 2016; 4: 1077.

616. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en lctus del

Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y 617. Шотландская Consumo. Gobierno de España; 2008.

межвузовская сеть руководящих принципов. Руководство

пациенты с инсультом или ТИА: оценка, расследование,

немедленное ведение и вторичная профилактика. национальное клиническое руководство. Шотландский межвузовский университет

Сеть рекомендаций; 2008. психические

618. Ситалакши Р. Нейротрансмиттеры и их влияние на

заболевания. JSR 2017; 6: 1512-8. вовлеченность

619. Ван Дж., Чжан Хи, Тан Х.К. Холинергическая недостаточность

в сосудистую деменцию: возможный механизм и

стратегия лечения. Acta Pharmacol, 2009; 30: 879-88.

620. Фотухи М., Хачински В., Уайтхаус П. Дж. Меняющиеся перспективы в отношении деменции позднего возраста. Nat Rev Neurol 2009; 5: 649-58.

621. Левин Д.А., Ланга К.М. Сосудистые когнитивные нарушения:

механизмы заболевания и терапевтические последствия.

Нейротерапевтика 2011; 8: 361-73.

622. Скробот О.А., Аттемс Дж., Есири М., Хортобади Т., Айронсайд Дж.У.,

Калария Р.Н. и др. Сосудистые когнитивные нарушения

рекомендации по невропатологии (VING): вклад

цереброваскулярной патологии в когнитивные нарушения. Мозг 2016; 139: 2957-69.

623. García-Cobos R, Frank-García A, Gutiérrez-Fernández M,

Диес-Техедор Э. Цитиколин, использование при снижении когнитивных функций: сосудистые и дегенеративные. J Neurol Sci 2010; 299: 188-92.

624. Бэбб С.М., Аппельманс К.Е., Реншоу П.Ф., Вуртман Р.Дж., Козн

Б.М. Дифференциальное влияние CDP-холина на цитозоль уровни холина у лиц молодого и пожилого возраста, измеренные с помощью

головного мозга протонная магнитно-резонансная спектроскопия.

Психофармакология, 1996; 127: 88-94.

625. Уолд Л.Л., Бэбб С.М., Юргелун-Тодд Д.А., Козн Б.М., Реншоу

РФ. CDP-холин снижает уровень фосфомоноэфиров в мозге у

здоровых пожилых людей. 6-я ежегодная встреча Международное общество магнитного резонанса в медицине,

Сидней (Австралия), апрель 1998 г. Юргелун-Тодд Д.А.

626. Бэбб С.М., Уолд Л.Л., Козн Б.М., Виллафуэрте Р.А., Грубер С.А.,

и др. Хроническое повышение уровня цитиколина

фосфодиэфиры в мозге здоровых пожилых людей:

исследование методом магнитно-резонансной спектроскопии фосфора Психофармакология (Berl) 2002; 161: 248-54.

in vivo. 627. Агарвал Н., Сонг Ю.Х., Дженсен Дж.Е., да Кунья Г., Харпер Д.,

Олсон Д. и др. Кратковременное введение уридина

увеличивает количество предшественников фосфолипидов в мембранах здоровые взрослые: в 31-фосфор магнитно-резонансная

головного мозга при спектроскопическом исследовании при 4Т.

628. Сильвери ММ, Дикан Дж., Росс А.Дж., Дженсен Дж. Е., Камия Т., Кавада

Биполярное расстройство 2010; 12: 825-33. У и др. Цитиколин усиливает

измерено с помощью фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии. бионенергетику лобных долей, поскольку ЯМР Биомед 2008; 21: 1066-75.

629. Реншоу П.Ф., Бэбб С.М., Юргелун-Тодд Д.А., Уолд Л.Л., Виллафранко Р.А., Кози Б.М. Хронический цитиколин: введение изменяет метаболиты фосфолипидов в мозге и (CDP-холин) улучшает когнитивные функции у здоровых пожилых людей. 1998. Вуртман Р. 630.Спайерс П.А., Майерс Д., Хочанадель Г.С., Либерман Х.Р., Дж. Цитиколин улучшает вербальную память при старении. Arch Neurol 1996; 53: 441-8. 631. Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, Fernández-Novoa L, Музо Р., Переа Дж.Е. и др. Цитиколин улучшает память. показатели у пациентов пожилого возраста. Методы поиска Фармакол 1997; 19: 201-10. Exp Clin 632. Sánchez S, García ME, Carrizalez Y, Chaves L, Rodríguez U, Карденас Дж. и др. Efectividad y tolerabilidad de la citicolina (somazina) en el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo tipo demencia. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2006; 25: 101-3 633.Беттини Р., Горини М. I tempi di reazione in corso di trattamento con citicolina [Reaction times during citicoline 634. лечение]. Клиника 2002; 153: 247-50. Макглейд Э., Локатели А., Харди Дж., Камия Т., Морита М. Моришита К. и др. Улучшение показателей внимания после приема цитиколина здоровыми взрослыми женщинами. Науки о продуктах питания, 2012; 3: 769-73. 635. Макглейд Э., Агостон А.М., Димузо Дж., Кизаки М., Наказакки Э., Камия Т. и др. Влияние добавок цитиколина на скорость моторики и внимание у мужчин-подростков. J Atten Disord, 2019, январь; 23: 121-34. 636. Брюс С.Е., Вернер К.Б., Престон Б.Ф., Бейкер Л.М. Улучшения в концентрации, рабочей памяти и устойчивом внимании после употребления натурального цитиколина-кофеина напиток. Международная научно-практическая конференция по питанию, 2014; 65: 1003-7. 637. Нотт В., де ла Саль С., Шуйри Дж., Импи Д., Смит Д., Смит М. и др. Нейрокогнитивные эффекты острого холинового добавки с низкой, средней и высокой здоровые добровольцы. Фармакол Биохимик, 2015; 131: производительностью 119-29. 638.Брюс С.Е. Улучшения в количественной ЭЭГ после потребление натурального напитка с повышенным содержанием цитиколина. Наука о питании, 2012; 63: 421-5. Int J 639. Нотт В., Смит Д., де ла Саль С., Импи Д., Чуэйри Дж., Бодри Э. и др. CDP-холин: влияние прохолоина добавка влияет на сенсорную регуляцию и исполнительную здоровые добровольцы стратифицированы по низкому, среднему и высокому уровню P50. функцию при подавлении. J Психофармакол 2014; 28: 640.Нотт В., Салле С., Смит Д., Шуйри Дж., Импи Д., Смит М. и др. 1095-108. и др. Влияние острого лечения CDP-холином на колебания мозга у здоровых добровольцев. Neurosci Lett 2015; состояние покоя 591: 121-5. S и др. Острая доза, 641.Нотт В., Импи Д., Чуэйри Дж., Смит Д., де ла Саль С., Сагир рандомизированное исследование эффектов добровольцев, Влияние CDP-холина на отрицательное несоответствие (MMN) у здоровых стратифицированных по уровню выявления отклонений. 642.Гарьери П., Кастанья А. Цитиколин в сосудистой когнитивной нарушения: некоторые последние данные. Деменция Энн Альцгеймерс Care 2017; 2: 18-9. 643.Гарьери П., Котронео А.М., Манфреди В.Г. От от нейровоспаления к нейропротекции: фокус на потенциале новые терапевтические мишени при когнитивных нарушениях. Нейрол Нейробиология 2020; 2020: 1-4. Потенциальные 644.Баумель Б.С., Дорайсвами П.М., Саббах М., Вуртман Р. нейрорегенеративные и нейропротекторные эффекты диетическое вмешательство, обогащенное уридином / холином, с множеством питательных веществ при легких когнитивных нарушениях: описательный обзор. В 2021 году. 10: 43-60. Нейрол 645.Фарук МУ, Мин Дж., Голгарян С., Горелик П.Б. Фармакотерапия сосудистых когнитивных нарушений. ЦНС Наркотики 2017; 31: 739-56. 646.Льюис Дж.Е., Поулс Дж., Шоу Д.П., Карху Э., Хан С.А., Лайонс А.Е. и др. зп. Влияние двадцати одного питательного вещества и фитонутриентов

о когнитивных функциях: повествовательный обзор. J Clin 647.Малариана Л.М., Эспина Дж.М., Паскуаль А., Ортис Л.Г., Кастро Дж.М. Transl Res 2021; 7: 575-620. 648.Бассио В., Бассио М., Павеси Г., Пiantato Е. La citicolina in psiconeurologia. Clin Europe 1982; 21: 635-46. 649. Lingetti M, Carimboli M, Rumiano C, Lingetti E, De Rosa A, Resciniti C и др. Cerebropatie involutive senili gravi: Trattamento con citicolina ad alto dosaggio. Rass Int Clin Ter 1982; 62: 704-14. 650. Stramba-Badiale M, Scillieri F. Attività della citicolina nel decadimento mentale senile. Minzdrav, 1983; 74: 819-21. 651. Bonavita E, Chioma V, Dall'Oca P, Fini C, Michelini M, Pytti M.P. и др. Studio in doppio cieco sull'azione della citicolina nel cervello senile. Мин психологии 1983; 24: 53-62. 652. Lozano R, Fernández MV, Balagué A. Alteraciones neuropsíquicas del anciano: evolución tras la administración de CDP-colina (цитиколина). Медицинская клиника (Барс) 1986; 87 (Дополнение. 1): 30-3. 653. Паллески М., Канобьянко Г. Invecchiamento cerebrale patologico. Osservazioni personali con l'impiego della цитиколина. Клиника 1988; 125: 121-8. 654. Schergna E, Lupo L. La citicolina nella medicina di base: esperienza clinica multicentrica nell'area Veneto-Trentino Alto Adige-Friuli Venezia Giulia, Джорн Геронт 1988; 36: 341-50. 655. Сурьяни Л.К., Адняна ТАК, Дженсен Г. Д. Лечение цитиколином о дефиците памяти у пожилых людей. Int J Geriatr Psychiatr 1988; 3: 235-6. 656. Серра Ф., Диаспри Г.П., Гасбаррини А., Джанкане С., Римонди А., Тамз М.Р. и др. Effetto della CDP-colina sul decadimento mentale senile. Esperienza policentrica su 237 casi. Мин Med 1990; 81: 465-70. 657. Lingetti M, Carimboli M, Porfido FA, De Paola P, Barlattani MP. Effetti della CDP-colina su alcuni parametri neuropsicologici in pazienti con involuzione cerebrale senile. Riforma Med 1990; 105: 11-6. 658. Di Trapani G, Fioravanti M. La citicolina nell trattamento dei disturbi cognitivi e comportamentali del decadimento старческая патология. Клиника, 1991; 137: 403-13. 659. Мацуока Т., Каванака М., Нагаи К. Действие цитидина дифосфат холина на гормон роста и пролактин секреция у человека. Endocrinol Jpn 1978; 25: 55-7. 660. Церузо Д., Д'Андреа Петрелли Л., Чираоло О., Корика Ф., Петрелли Р.М. Влияние цитохалина на функцию гипофиза у пожилые. Акт 1983; 9: 41-4. 661. Ceda GP, Ceresini G, Magnani D, Marchini L, Valenti G, Хоффман А.Р. Эффекты цитидина 5'-дифосфохолина введение базального гормона роста индуцированной гормонами секреции роста у пожилых людей высвобождать людей. Acta Endocrinol 1991; 124: 662. Фиораванти М., Багли А.Е., Анволи А., Паппи Г., Арриго А., 516-20. Герстенбранд Ф. Цитиколин у пациентов с ССЗ: результаты многоцентрового исследования. Международный междисциплинарный семинар предварительный семинар по церебральной патологии в физические и нейрофизиологические корреляции, 27-28 сентября, пожилым возрасте: нейрорадиологи- Павия, 1982. 663. Фальки Делиталия Дж., Фальки Делиталия Н., Казали Р., Кресценци Г., Атторри Л., Ломбарди Р. и др. Studio a medio termine, in doppio cieco versus placebo, con CDP-colina nella insufficienza cerebrale senili. Aspetti psichici, endocrinologici, emoreologici e biochimico ematologici. Gazz Med It 1984; 143: 789-810. 664. Моля А, Арриго А, Боно Г, Синфорьяни Е, Калабро Г, Cinanni G, et al. Цитиколин у пациентов с хроническим цереброваскулярные заболевания (ССЗ): количественное исследование ЭЭГ. течением, 1984; 36: 309-13. холина и недостаточность 665. Мерчан С, Берниччи Р., Куццони Г., Пекорини М. CDP-мозгового кровообращения у Нелландиано. Студия clinico di 40 pazienti in corso di trattamento prolungato. Мин Кардиолог, 1983; 33: 145-8.

666. Аньоли А., Фиораванти М., Лехнер Х. Эффективность цитиколина

при хронических заболеваниях сосудов головного мозга
Kennedy J.T., Nilsen B.J., Galletti P., ред. Новый биохимический,

(CC3). В Zappia V. фармакологические и клинические
цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science

аспекты публикации; 1985. стр. 305-15. дель эффект
667. Sinforiani E, Trucco M, Pacchetti C, Gualtieri S. Valutazione

деллы цитиколины nella malattia cerebrovascolare
cronica. Min Med 1986; 77: 51-7.

668. Motta L, Fichera G, Tiralosi G, Di Stefano A. La citicolina
nel trattamento delle cerebrovasculopatie croniche. Giorn
Geront 1986; 34: 149-58.

669. Rossi M, Zanardi M. Studio in aperto sull'efficacia clinica

della citicolina in pazienti affetti da cerebrovasculopatia
cronica. Clinica 1993; 142: 141-4.

670. Fioravanti M. La cerebropatie vascolari croniche: la terapia
con CDP-colina. Итальянская медицина, 1989; 4: 268-73.

671. Раджи А., Винклер Г. Лечение когнитивных нарушений у
инсульт мелких сосудов и заболевание белого вещества с CDP-

холин. Европейская конференция по инсульту, Барселона (Испания),
Май 2010 г.

672. Западнюк Б.В., Копчак О.О. Особенности медикаментозной коррекции
сосудистые когнитивные расстройства у пациентов с нарушением кровообращения

энцефалопатия и метаболический синдром. ProNeuro
77-82.

2010; 4: 673. Копчак О.О. Эффективность цитиколина при лечении

пациенты с сосудистыми когнитивными нарушениями. Европейский

Заседание Неврологического общества Берлин (Германия)

674. Кальбус С., Шольманн В. Цитиколин в коррекции когнитивных

июнь 2010 г. снижение числа пациентов с артериальной
22-е Европейское совещание по гипертонии и сердечно-сосудистой системе

гипертензией (пилотное исследование). Защита. Лондон,
675. Гаврилова С.И., Федорова И.Б., Гантман, Калин И.Б., Кольхалов

апрель 2012 г. IV. [Цераксон (цитиколин) в лечении легкой
синдром когнитивных нарушений]. Неврол-психотерапевт Им. С.С.

степени С. Корсакова 2011; 111: 16-20.

676. Эберхардт Р., Декер И. Эффективность и толерантность CDP-colina fu

пациенты пожилого возраста с недостаточностью мозгового
doble ciego cruzado. Преподобный Особенно гериатр Геронтол 1989; 24

старческого развития. Estudio (Sup1): 573-81.

677. Чандра Б. Лечение мультиинфарктной деменции с
цитихолин. J Цереброваскулярный инсульт, 1992; 2: 232-3.

678. Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, Dossi BC, Fiori L, La
Белла В. и др. CDP-холин в лечении хронических

цереброваскулопатии. Архигеронтологическая гериатрия 1994; 18:
161-8. Гиаквинто

679. Капурко А., Капурко С., Панза Ф., Сольфрици В., Мастоляни Ф.,
С. и др. Эффективность цитидиндифосфатхолина Drug

у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Клиника
Invest 1996; 12: 26-36. Сладкий J. цитиколин длительного

680. Кози Р.А., Браундаик Дж.Н., Мозер Д.Дж., Пол Р.Х., Гордон Н.,
действия (цитидиндифосфатхолин) неврологические

результаты у пациентов с сосудистой деменцией: нейровизуализация и

681. Таназис, Минемацу К., Хироно Т., Хаясида К., Ямагучи

Т. Влияние CDP-холина на динамические изменения LCBF и

когнитивные функции у слабоумных субъектов -H2150-ПЭТ
исследования. Риншо Синкейгаку 1994; 34: 877-81.

682. Lozano R. Estudio de la evolución del deterioro psicoorgánico
en el anciano. Tratamiento con CDP-colina. Преподобный Особенно Гериатр
Геронтология 1989; 24 (Дополнение 1): 565-72.

683. Корона Джи, Сантагостино Джи, Фраттини П., Куччи Мл., Зерби Ф.,

Тоска П. и др. Предварительные данные о метаболических
уровни в спинномозговой жидкости и моче во время терапии при

моноаминов слабоумие. IRCS Med Sci 1983; 11: 923-4.
684. Sacabelos R, Álvarez XA, Franco A, Fernández-Novoa L,

Кааманьо Дж., Дель Валье-Инклан Ф. Терапевтические эффекты
CDP-холин при болезни Альцгеймера и мультиинфаркте
деменции: психометрическая оценка и иммунная функция. 685.

Ann Psychiatr 1992; 3: 233-45.

Кааманьо Дж., Гомес М. Дж., Франко А., Какабелос Р. Эффекты

CDP-холин влияет на когнитивные способности и церебральную

гемодинамику у пациентов с болезнью Альцгеймера. Meth Find
Фармакол 1994; 16: 211-8.

Exp Clin 686. Fernández-Novoa L, Álvarez XA, Franco-Maside A,
Кааманьо Дж., Какабелос Р. CDP-индуцированная холином кровь.

изменения уровня гистамина при болезни Альцгеймера. Опыт поиска метамфетамина
Клинический фармакол 1994; 16: 279-84.

687. Sacabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L,
Франко-Масиде А., Альварес Х.А. Терапевтические эффекты

CDP-холина при болезни Альцгеймера. Познание, мозг
картирование, цереброваскулярная гемодинамика и иммунитет
факторы. Ann NY Acad Sci 1996; 777: 399-403.

688. Альварес ХА, Музо Р., Пишель В, Перес П., Ларедо М,

Fernández-Novoa L, et al. Двойное слепое плацебо-контролируемое
исследование с цитиколином при ApoE-генотип болезни Альцгеймера

исследование пациентов с заболеваниями. Влияние на когнитивные
биоэлектрическая активность и церебральная перфузия. Методы поиска

функции, brain Exp Clin Pharmacol 1999; 21: 633-44.

689. Сото, а, Руиз а Медина с, Lonso, а Viala дл. Эволютивное

исследование глобальных нарушений у пациентов с диагнозом сенильный

и пресенильная дегенеративная деменция

тип болезни Альцгеймера (D.T.A.) и находящихся на лечении

лечение цитиколином; антагонистом кальция и пирacetамом.

В Берегиз, Гергели И.А., Райчи К., ред. Последние достижения в

наука о старении. Болонья: Monduzzi Editore; 1993. стр. 723-9.

690. Какабелос Р., Альварес А., Фернандес-Новоа Л., Ломбарди

VRM. Фармакогенный подход к лечению болезни Альцгеймера
болезнь. Acta Neurol Scand 2000; 176: 12-9.

691. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И., Кочкина Е.Г.,

Федорова Я.Б., Гаврилова С.И. Активность сыворотки крови
холинэстеразы и нестрипизин как потенциальные биомаркеры

умеренные когнитивные нарушения и болезнь

Неврол-психолог 2015; 11: 77-85.

Альцгеймера. Zh 692. Фиораванти М., Янаги М. Цитидиндифосфохолин

(CDP-холин) при когнитивных и поведенческих нарушениях

ассоциируется с хроническими церебральными нарушениями у
Систематическая база данных Кокрейна за 2005 год; 2. CD000269.

пожилых людей. 693. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Rosse RB,

Мастропаоло Дж., Гаскинс Б. Первое введение цитидина

дифосфохолин и галантамин при шизофрении: нейрофармакол
стратегия длительного действия никотиновых агонистов альфа-7. Клиника

2008; 31: 34-9. P.Б. Россе С.М. Стратегия нацеливания

694. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Brown CH, Rosse

на альфа-7-никотиновую терапию. Шизофрения
нейротрансмиссия при шизофрении: новый агонист

2013; 148: 138-44. Пантелева М.В., Князев А.В. Цитиколин
695. Овезов А.М., Любов М.А., Андыкина Е.Д., Мятчин П.С.,

в профилактике внутривенной анестезии. Энн Клини, эксперт
послеоперационная когнитивная дисфункция при тотальном

Neurol, 2013; 7: 27-34. высшие психические функции

696. Шмелев В.В., Неймарк М.И. Динамика состояния

после хирургической реконструкции Журнал неврологии

стеноз сонных артерий с использованием различных видов анестезии.

и психологии мужчин С.С. Корсаковой 2013; 697. Шестакова

13: 30-4.

М.В., Алехин Д.И., Кокоршвили М.А., Синицкий А.И.,

Евсеева Ю.Д. Лечение цитиколином в реконструктивных

операции на сонных артериях для профилактики реперфузии
осложнения и когнитивные нарушения у пациентов из группы риска.

Неврологический журнал 2014; 2: 47-53. выбор терапии

698. Дубовская С., Кудинова О., Григоров Ю., Бичук Н. [Тактика

когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде

период]. Новости Джорджиян Мед 2017; 273: 61-4.

699. Ли З., Ван П., Ю З., Сунь Х., Чжан Дж., Zhang J и др. Эффект

адьювантная терапия цитиколином при легких когнитивных нарушениях при

Болезни Паркинсона. J Clin Exp Med 2016; 9: 4593-8.

700. Путињяно С, Гарери П, Кастанья А, Черкуа Г, Сервера П,

Котронео АМ и др. Ретроспективное и обсервационное исследование
оценить эффективность цитиколина у пожилых пациентов

страдающих стулором, связанным со сложным гериатрическим заболеванием
синдром. Clin Interval Aging 2012; 7: 113-8.

701. Котронео АМ, Кастанья А, Путињяно С, Лакава Р, Фанто Ф,

- Монтелеоне Ф. и др. Эффективность и безопасность цитиколина при легких сосудистых когнитивных нарушениях: исследование IDEALE. Интервьюирование 2013; 8: 131-7.
- Клиника 702. Кастанья А.М., Котронео А.М., Руотоло Г., Гарери П. В исследование CITIRIVAD: цитиколин в сочетании с ривастигином у пожилых
- Исследование пациентов с деменцией. Клиническое исследование 2016; 36: 1059-65.
- лекарственных средств 703. Гарьери П., Кастанья А., Котронео А.М., Путиньяно Д., Конфорти Р., Сантамария Ф. и др. Исследование citicholinage: цитиколин плюс
- ингибиторы холинэстеразы у пациентов пожилого возраста. Болезнь Альцгеймера. J Болезнь Альцгеймера, 2017; 56:
- страдающих 557-565. Болезнь Альцгеймера: 704. Гарери П., Кастанья А. Цитиколин в качестве дополнительного лечения в рекомендации по результатам исследования citicholinage. J 705. Гарери Болезнь Альцгеймера и паркинсонизм 2017; 7: 4.
- П., Котронео А.М., Орситто Г., Путиньяно С. Исследование
- Исследование CITIMEM: пилотное исследование. Оптимизация фармакологических
- лечения деменции. Архив геронтологии 2020; 89: 104073.
706. Гарьери П., Котронео А.М., Орситто Г., Путиньяно С. В важность цитиколина в комбинированном лечении в
- деменция: чему научило нас исследование CITIMEM? Откр Недавние клинические испытания 2021 года; 16: 126-30.
707. Кастанья А., Фаббо А., Манзо С., Лакава Р., Руберто С, Руотоло Г. Ретроспективное исследование преимуществ
- комбинированный препарат цитиколина, мемантина и ацетилхолинэстеразы лечение ингибиторами у пожилых пациентов, получавших цитиколин
- При болезни Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера, 2021; 79: 1509-15.
708. Кастанья А., Манзо С., Фаббо А., Лакава Р., Руберто С,
- Руотоло Г. Исследование CITIMERIVA: цитиколин плюс при болезни Мемантин в сочетании с ривастигином у пожилых пациентов с поражением
- Альцгеймера. Клиническое исследование лекарств 2021 февраля; 41: 177-82.
709. Гарери П., Котронео А.М., Орситто Г., Веронезе Н., Путиньяно S. Исследование CITIDEMAGE: комбинированное лечение с
- холинергический предшественник у пациентов с деменцией. 2022; 6: 193.
- OBM Geriatrics 710. Гарьери П., Веронезе Н., Котронео А.М. Обзор комбинированного лечения цитиколином деменции. Rev Недавние клинические испытания 2022 г.; 17: 4-8.
711. Piamonte BLC, Espiritu AI, Anlacan VMM. Эффекты
- цитиколин как вспомогательное средство при лечении болезни систематический обзор. J Болезнь Альцгеймера 2020; 76: 725-32.
- Альцгеймера: а 712. Лис Р., Фиерон П., Харрисон Дж.К., Брумфилд Н.М., Куинн Т.Дж.
- Оценка когнитивных функций и настроения при исследовании инсульта: целенаправленная.
- обзор современных исследований. Инсульт 2012; 43: 1678-80.
713. Jaillard A, Grand S, François Le Bas J, Hommel M.
- Прогнозирование когнитивных нарушений у невменяемых пациенты на ранних стадиях после инсульта. Cerebrovasc Dis 2010; 29: 415-23.
714. Альварес-Сабин Дж., Ортега Дж., Джакас С., Сантамарина Е,
- Майстерра О., Рибо М. и др. Длительное лечение с
- цитиколин может улучшить когнитивные функции сосудов после инсульта нарушение. Cerebrovasculary Дис 2013; 35: 146-54.
715. Альварес-Сабин Дж., Сантамарина Э., Майстерра О., Джакас С., Молина С., Кинтана М. Длительное лечение цитиколином
- предотвращает снижение когнитивных функций и прогнозирует жизнь после первого ишемического инсульта. Международный журнал медицинской науки 2016; 17: 390.
- улучшение качества 716. Лобджанидзе Н., Дзагидзе А., Джей-Ранашвили А., Кукава М., Беридзе М., Хачишвили М. и др. Долгосрочные последствия
- применение цитиколина (цераксона) в постинсультных когнитивных ухудшение настроения. Cerebrovasculary Дис 2010; 29 (Дополнение 2).
- процессах- 717. Масларов Д.Б. Влияние цитиколина на нейропсихологический после инсульта. 18-й Всемирный конгресс психобиологии 2016.
- статус 718. Фенг Л., Цзян Х., Ли У, Тэн Ф., Хэ Ю. Эффекты цитиколина
- терапии сетевых соединений мозолистого тела
- у пациентов с лейкоареозом. Медицина (Балтимор), 2017; 96: e5931.
719. Коваленко О.Е., Литвин О. В. Особенности электрогенеза головного мозга.
- у пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией
- и сопутствующего гипотиреоза при применении Цитиколин. Int Neurol J 2017; 3: 101-4.
720. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р., Бергельсон Т.М., Шарифутдинова Р.Р. [Многоцентровая наблюдательная программа для
- оценки эффективности препарата распыляем (цитиколин) при коррекция когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологии]. Ж. Неврол-психиатр Им. С. С. Корсакова 2017; 117: 39-43.
721. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Карповская Е.Б., Василенко В. В. и др. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. Нейробиологическая физика 2020; 50: 162-7.
722. Куреши С.С., Гупта Дж. К., Гоял А., Нараян Ядав Х. Роман подход к лечению гипергомоцистеинемии. Гипотезы Med 2019; 129: 109245.
723. Турана Ю., Натаниэль М., Шен Р., Али С., Анарасу Р. Р.
- Когнитивные и другие нарушения, связанные с цитиколином и COVID-19 Неврологические осложнения. Sci мозга 2021; 12: 59.
724. Чужий Д., Блейз К.М., Шах Д., Смит Д., Фишер Д., Илливицкий В и др. Комбинация CDP-холина и галантамина: эффекты
- селективный агонист никотинового рецептора ацетилхолина а7 стратегия сенсорного строирования звуков речи F50 у здоровых людей
- добровольцы. J Психофармакол 2019; 33: 688-99.
725. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А., Савченко Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.И. и др. [Когнитивные функции и эмоциональные расстройства у студентов и преподавателей университетов: the возможность лечения распыляем (цитиколином)]. Ж.
- Неврол-психиатр Им. С. С. Корсаковой 2018; 118: 11-8.
726. Наказки Э., Мах Э., Цитроло Д., Ватанабэ Ф. Влияние влияние цитиколина на функцию памяти у здоровых взрослых: а рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.
- Текущие разработки в области питания 2020; 4
727. Наказки Э., Мах Э., Цитроло Д., Ватанабэ Ф.
- и функция памяти у здоровых пожилых людей: а рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. J Нутрь 2021; 151: 2153-60.
728. Абад-Сантос Ф., Новальбос-Рейна Дж., Гальеро-Сандин С., Гарсия AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la
- Цитиколина. Rev Neurol 2002; 35: 675-82.
729. Фиораванти М., Бакли А.Е. Цитиколин (когизин) в составе лечение когнитивных нарушений. Клиническое вмешательство 2006 г.; 1: 247-51.
730. Гриб П. Цитиколин: пища, которая может улучшить память. Мед. Sci Rev. 2015; 2: 67-72.
731. Парнетти Л., Миньини Ф., Томассони Д., Траини Э., Аmenta Ф.
- Холинергические предшественники при лечении когнитивных расстройств нарушения сосудистого происхождения: неэффективные подходы или необходимость переоценки? J Neurol Sci 2007; 257: 264-9.
732. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Холинергический
- подход к лечению сосудистой деменции: фактические из клинических и клинических исследований. Clin Exp Повышает артериальное давление
- данные 2002; 24: 697-713. Г., Бруни А.К. Роль цитиколина
733. Гарьери П., Кастанья А., Котронео А.М., Путиньяно С., Де Сарро в когнитивных нарушениях: сомнения в отношении старого фармакологические характеристики, возможные преимущества и препарата с новыми перспективами. Clin Intervention
- Старение 2015; 10: 1421-9.
734. Секадес Дж. Дж. Цитиколин в лечении когнитивных нарушений. Neurol Exp Neuosci 2019; 5: 14-26.
735. Симамото К., Хирано Т., Арамаки Ю. Терапевтический механизм цитидиндифосфатхолина (CDP-холин) при паркинсонизме. Исследовательская лаборатория Дж. Такеда, 1975; 34: 440-8.
736. Ruggieri S, Zamponi A, Casacchia M, Agnoli A. Effetti terapeutici della citicolina (citidin-difosfo-colina) nella синдром Паркинсона. CI Terap 1976; 78: 515-25.
737. Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. Новые стратегии в лечение болезни Паркинсона: биологический
- подход к использованию предшественника фосфолипидов (CDP-холина). Нейропсихобиология, 1982; 8: 289-96.
738. Аньоли А., Руджиери С., Бальдассарре М., Стокки Ф., Дель Рошио С., Галлуччи М. и др. Современные концепции в лечении
- Болезнь Паркинсона: использование цитиколина. B Yahr MD, концепции болезни Паркинсона и связанных с ней расстройств. изд. Current Амстердам: Excerpta Medica; 1983. стр. 124-40.

739. Eberhardt R, Gerstenbrand F, Klingler D, Birbamer G,

Ransmayr G. Estudio sobre la eficacia de la combinación de en pacientes
CDP-colina y levodopa más un inhibidor de la decarboxilasa

con enfermedad de Parkinson. Медицинский центр (Barc)

1986; 87 (Дополнение 1): 534-40.

740. Позве В., Герстенбранд Ф. Новые тенденции в терапии

Болезнь Паркинсона. В Аньоли А, Бертопани Г, ред. Atti della

8 Riunione della Lega Italiana per la Lotta Contro il Morbo
di Parkinson e le Malattie Extrapiramidali. Poma: D.

Guanella; 1982. p. 171-88.

741. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, Rainer E,

Трэгнер Х. Цитиколин в лечении болезни Паркинсона

болезнь. Клиника, 1990; 12: 489-95.

742. Birbamer G, Gerstenbrand F, Rainer E, Eberhardt R.

CDP-холин в лечении синдрома Паркинсона. Новое

Тенденции Clin Neuropharmacol 1990; 4: 29-34.

743. Леб С, Альбано С, Карачени Т, Караффа Т, Конпи Р., Di Perri

R, et al. CDP-холин в лечении болезни Паркинсона: Нильссон
многоцентровое контролируемое исследование. В деле Zappia V, Kennedy EP.,

Б.И., Галлетти П., ред. Новый биохимический препарат,
фармакологические и клинические аспекты

цитидиндифосфохолин. Амстердам: Elsevier Science 744.

Publishing; 1985. стр. 339-46.

Акоста Дж., Номбела М., Палао А., Пастор М., Рекуэро Дж.

Многоцентровое исследование: лечение болезни Паркинсона с помощью

CDP-холин (цитихолин). У Бартко Д., Туркани П., Стерна Г., антагонисты,
ред. Новые тенденции в клинической нейрофармакологии: кальций

острая неврология, головная боль и движение 745. Кубеллс Дж. М.,
расстройства. Лондон: Джон Либби; 1988. стр. 289-96.

Эрнандо С. Клиническое исследование по применению цитидина

дифосфат холина при болезни Паркинсона. Клиника 1988 г.;

10: 664-71.

746. Марти-Массо Дж.Ф., Уртасун М. Цитиколин в лечении

Болезнь Паркинсона. Клиника 1991; 13: 239-42.

747. García-Más A, Rossiñol A, Roca M, Lozano R, Rosselló J,

Llinás J. Efectos de la citicolina en la demencia subcortical
asociada a la enfermedad de Parkinson valorada mediante

electroencefalografía cuantificada. Клиника, 1992; 14: 718-29. при
748. Мубайдин А., Аль-Двайри А.Р., Нофал Р., Раикат А. Цитиколин

лечении эссенциального тремора. J RMS 2011; 18: 20-5. болезнь

749. Вопрос Д.С., Джамора Р.Д. Г. Цитиколин в качестве вспомогательной терапии при

Паркинсона: систематический обзор. Клиника 2021; 43:

e19-31.

750. Шиншилла Лопес-Ибор Дж.Дж., Вега М., Камареро М. CDP-

colina en la evolución de las funciones mentales en el

síndrome de abstinencia alcohólica. Психологическая наука

171-5.

1995; 2: 751. Браун Э.С., Ван Энкеворт Э., Куликова А., Эскаланте С,

Накамура А., Ивлева Е.И. и др. Рандомизированное двойное слепое исследование,

плацебо-контролируемое исследование цитиколина у пациентов с
расстройство, связанное с употреблением алкоголя. Клинический обзор алкоголя, 2019 февраль; 43: 317-23.

алкоголизм 752. Кан С., Чой Д.С. Возможная польза и обоснованность добавок 753.
расстройство, связанное с употреблением алкоголя. Alcohol Clin Exp Res 2019; 43: 780-2.

Шен В.У. Антикривматическая терапия расстройств, связанных с употреблением

клинический обзор. Представитель нейропсихофармакола. 2018; 38: 105-16.

алкоголя: а 754. Реншоу П.Ф., Дэнзилс С., Лундал Л.Х., Роджерс В., Лукас С.Е.

Кратковременное лечение цитиколном (CDP-холином) ослабляет

некоторые показатели тяги к кокаину у лиц, зависимых от
предварительный отчет. Психофармакология 1999; 142: 132-8.

кокаина: а 755. Лукас С.Е., Коури Э.М., Ри С., Мадрид А., Макнил Дж., Реншоу

П.Ф. Лечение цитиколном при злоупотреблении кокаином: последствия острого

воздействие кокаина на субъективное настроение и
реакции у взрослых добровольцев мужского и женского пола. Лекарственная и

сердечно-сосудистую алкогольную зависимость 2001; 63

756. Лукас С.Е., Коури Э.М., Ри С., Мадрид А., Реншоу П.Ф. Эффекты

(Дополнение 1): 594. о краткосрочном лечении цитиколномом
интоксикация и сердечно-сосудистые эффекты.

при остром кокаиновом синдроме Психофармакология

757. Брэнж Б.К., Пенетар Д.М., Родолико Дж., Райан и Др., Лукас С.Е.

2001; 157: 163-7. Восемь недель лечения цитиколномом не

циклы бодрствования у взрослых, зависимых от кокаина. Фармакол
нарушают сон / Biochemistry 2011; 98: 518-24.

758. Саллум И.М., Браун Э.С. Лечение сопутствующего биполярного расстройства.

расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Am J
Злоупотребление, 2017; 43: 366-76.

Наркотический алкоголь 759. Ликата СК, Пенетар СД, Равичандрен С, Родолико Дж., Палмер

С, Берко Дж. и др. Эффекты ежедневного лечения цитиколномом: а

двойное слепое плацебо-контролируемое исследование кокаина-
зависимые добровольцы. J Addict Med 2011; 5: 57-64.

760. Браун Э.С., Горман А.Р., Хайнан Л.С. Рандомизированное исследование,

плацебо-контролируемое исследование дополнительной терапии цитиколномом у

амбулаторных пациентов с биполярным расстройством и кокаиновой
Клинический психофармакол 2007; 27: 498-502.

зависимостью. J 761. Браун Э.С., Тодд Дж.П., Ху младший, Шмитц Дж.М., Кармоди Т.Дж.,

Накамура А. и др. Рандомизированное двойное слепое исследование с использованием плацебо-

контролируемое исследование цитиколина при кокаиновой зависимости в
биполярное расстройство. Am J Psychiatry 2015; 172: 1014-21.

762 году. Браун Э.С., Габриэлсон Б. Рандомизированное двойное слепое исследование,

плацебо-контролируемое исследование цитиколина при биполярном и униполярном расстройствах

депрессия и метамфетаминная зависимость. J Affect
Disord 2012; 143: 257-60.

763. Грубер С.А., Сагар К.А., Дальгрэн М.К., Гоненс А., Конн. Н.,

Вайнер Дж.П. и др. Лечение цитиколномом улучшает показатели

импульсивность и выполнение задач при хронической маркуане
курительных: пилотное исследование ВОСТ NIMH Int J Neurol Neurother

2015; 2: 032. Капасинский К.С. и др. Снижение активности

764. Росс Б.М., Мощинская А., Перетти Ф.Дж., Адамс В., Шманк Г.А.,

фосфолипидов головного мозга метамфетамин. Зависимость
метаболические ферменты у людей, употребляющих кокаин, и

от наркотиков и алкоголя 2002; 67: 73-9. Нейрохимические изменения
765. Юн С.Дж., Ли ИК, Ким Х. Дж., Ким Ц., Сон Ын, Ким Н. и др.

при зависимости от метамфетамина исследование методом

пациенты, получавшие цитидин-5'-дифосфат холина: а

продольной протонной магнитно-резонансной спектроскопии. 766.

Нейропсихофармакология 2010; 35: 1165-73.

Lukas SE. Новые перспективы использования визуализации мозга для

Стимуляторы ЦНС. Нейрофармакология 2014; 87: 104-14.

изучения 767. Чон Х, Юн С, Сон Ы, Ким Дж, Ли ИК, Юргелун-Тодд

DA, et al. Влияние цитидин-5'-дифосфата холина на серость

объемы материи у пациентов, зависимых от метамфетамина:
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. J

психиатрический отчет 2021 года; 143: 215-21. Юргелун-Тодд
768. Киллгор В.Д., Росс А.Дж., Камия Т., Кавада У., Реншоу П.Ф.,

Д.А. Цитиколин влияет на аппетит и кортикостероиды-
лимбические реакции на образы высококалорийных продуктов. Int J Есть

Расстройство 2010; 43: 6-13. расстройство и сопутствующее

769. Происс Ю.В., Шефер М., Борн С., Грунзе Х. Биполярное расстройство

употребление запрещенных веществ. Медицина 770. Вигналл

(Каунас) 2021; 57: 1256.

Н.Д., Браун Э.С. Цитиколин при аддитивных расстройствах: а

262-8.

771. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V.

Влияние цитиколина на остроту зрения при амблиопии:
Предварительные результаты. Офтальмопат Graefes Arch Clin Exp.

1995; 233: 307-12

772. Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, Baldi A, Porciatti V.

Цитидин-5'-дифосфохолин усиливает эффект
частичную окклюзию при амблиопии. Документ Офтальмоп. 1997;

93:247-63. амблиопия.

773. Campos EC. Будущие направления в лечении

Ланцет 1997; 349: 1190. Цитидин-5'-дифосфохолин

774. Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A, Campos EC.

улучшает остроту зрения у амблиопичных
контрастная чувствительность и зрительно вызванные потенциалы
субъектов. Curr Eye Res 1998; 17: 141-8.

775. Саймонс К. Характеристика амблиопии, лечение и

профилактика. Surv Ophthalmol 2005; 50: 123-66.

776. Кампос Э.К., Фрезина М. Медикаментозное лечение амблиопии:

современное состояние и перспективы. Косоплазия 2006;

777. Фрезина М., Дикманн А., Салерни А., Де Грегорио Ф., Кампос
14: 71-3. ЕС. Влияние перорального приема CDP-холина на зрительную
пациенты с амблиопией. Офтальмоп Graefes Arch Clin Exp
функцию у молодых людей 2008; 246: 143-50.

778. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, Quaranta L, Parisi V, Manni G. Цитидин-5'-дифосфохолин (цитиколин) в лечении глаукомы: обоснование ее применения, текущие данные и будущее. *Перспективы. Int J Mol Sci* 2015; 16: 28401-17. Эффективность 779. Павар П.В., Мумбаре С.С., Патил М.С., Рамакришнан С. добавления цитиколина к латанию в контролируемом лечении амблиопии в период зрелости зрения: рандомизированное исследование. *Индийский офтальмолог* 2014; 62: 124-9. 780. Furtado de Mendonça RH, Ferreira EL. Вызванный зрением потенциалы (VEP) и улучшение остроты зрения у пациента цитидин-5'-дифосфохолин (CDP-холин) в с амблиопией. *Rev. Oftalmol* 2012; 71: 328-30. исследования 781. Гор С., Бу К. Медикаментозная терапия амблиопии: транслационная по расширению нашего арсенала методов лечения. *Семин Офтальмол* 2016; 31: 155-8. 782. Сабетти Л., Маседу Ф., Треска С., Бьянки Ф., Валенти М. использование холина совместно с фильтрами Бангертера для лечение амблиопии. *Международный офтальмолог*, 2017; 10: 1777-8. 783. Нарула А., Кумар Р., Сингх С., Ядав М. Эффективность цитиколина в лечении амблиопии как дополнение к латанию. *IOJ Офтальмолог* 2018; 7: JOJO.MS.ID.555706. 784. Гонал СК, Келкар Дж., Келкар А, Пандит А. Упрощенные обновления о патофизиологии и последних разработках в лечение амблиопии: обзор. *Офтальмолог из Индии*. 2019; 67: 1392-9. варианты 785. Vagge A, Ferro Desideri L, Traverso CE. Обновленная информация о фармакологического лечения амблиопии. *Int J* 786. Офтальмол 2020; 40: 3591-3597. Намбудири С., Гита Кумари П.В., Судха В., Синумол С. Амблиопия - обновление. *Офтальмологический журнал штата Керала*. 2021; 33: 14-21. 787. Паризи В, Манни Г, Колаццо Г, Буччи MG. Цитидин-5'-дифосфохолин (цитиколин) улучшает работу сетчатки и реакцию на пациентов с глаукомой. *Офтальмология*. 1999; 106: 1126-34. нарушение 788. Паризи В. Электрофизиологическая оценка глаукомы зрения во время лечения цитидином-5'- наблюдение. дифосфохолин (цитиколин): 8-летнее исследование. *Doc Ophthalmol* 2005; 110: 91-102. Защитный эффект 789. Вирно М., Пекори-Джиральди Дж., Лигуори А., Де Грегорио Ф. В цитиколина на прогрессирование исследования с 10-летним периметрические дефекты у пациентов с глаукомой (периметрические наблюдением). *Acta Ophthalmol Scand* 790. Гриб П., Рейдак 2000; 78: 56-7. Р. Фармакодинамика цитиколина, относящаяся к 791. Рейдак лечение глаукомы. *J Neurosci Res* 2002; 67: 143-8. Р., Точоловски Дж., Курковски Дж., Камински Мл., Рейдак К., Стельмазиак З. и др. Пероральное лечение цитиколином улучшает зрительных путей при глаукоме. *Медицинский журнал*, 2003; 9: P124-8. 792. Паризи В., Коппола Г., Чентофант М., Оддоне Ф., Ангрисани А.М., Зиккарди Л. и др. Доказательства нейропротекторной роли цитиколина у пациентов с глаукомой. *Prog Brain Res* 2008; 173: 541-54. 793. Багнис А., Пападия М., Скотто Р., Траверсо С. Текущие и новые методы лечения глаукомы. *Эксперт Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 293-307. 794. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче DN. [Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной угловой глаукоме и возможности их фармакологического воздействия открытой коррекции]. *Вестн Офтальмола*, 2012; 795. Оттобелли Л., Манни Г.Л., Чентофант М., Истер М., Аллевена Ф., 128: 27-31. Россетти Л. Раствор цитиколина для приема роль в замедлении прогрессирования заболевания? *Офтальмология* 2013; внутри при глаукоме: существует ли 229: 219-26. Мэнни 796. Роберти Г., Танга Л., Паризи В., Сампальмиери М., Чентофант М., Г. Предварительное исследование нейропротекторной глазные капли с цитиколином при глаукоматозной оптической нейропатии. роли индийского *J Ophthalmol* 2014; 62: 549-53. 797. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, Quaranta L, Parisi V, Manni G. и др. Цитидин 5'-дифосфохолин (цитиколин) при

глаукоме: обоснование ее применения, текущие данные и будущие перспективы. *Медико-биологический журнал* 2016; 40: 28401-17. Цитиколин - новый продукт. пациентов, страдающих от 799 или находящихся под угрозой его применения. глаукома. *Нейроны переднего старения* 2016; 8: 73. Мираталиевна Т.Д. Использование цитиколина в комплексной терапии пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой. *Eur Sci Rev* 2016; 11-12: 92-5. 800. Паризи В, Оддоне Ф, Зиккарди Л, Роберти Дж, Коппола Джи, Манни Г. Цитиколин и ганглиозные клетки сетчатки: влияние морфологии и функций. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: на 1-14. - нейропротектор с доказанным 801. Юлия С., Руксандра Т., Костин Л.Б., Лилиана-Мэри В. Цитиколин действием при глаукоматозе 802. Фаик М.А., Воллштейн заболевание. *Пэу J Офтальмол* 2017; 61: 152-8. Г., Шуман Дж.С., Чан К.К. Холинергическая терапия нервной система и глаукома: от фундаментальной науки к клинической. применение. *Prog Retin Eye Res* 2019; 72: 100767. М., 803. Ланца М., Джирони Карневале У.А., Меле Л., Бифани Сконокья Бартолино С. и др. Морфологические и функциональные пациенты с угловой Оценка пероральной терапии цитиколином при хронических открытых заболеваниях глаукомой: пилотное исследование продолжительностью 2 года Последующие действия. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1117. 804. Читу I, Войнея Л.М., Истрате С., Вралчу А., Чулувика Р.К., Тудосеску Р. Нейропротекторная роль цитиколина Лечение глаукомы - результаты проспективного исследования за 6 месяцев терапевтическом исследовании. *Rom J Офтальмол* 2019; 63: 222-30. 805. Erb С. [Вторичная нейропротекция при глаукоме посредством концепции комплементарной лекарственной терапии. *Клин. Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 163-74. 806. Вердина Т, Пассарелли Н, Карпини А, Чемелло Ф, Мастопакуса Р., Каваллини Г.М. Ассоциация сверхчистой цитиколин, гомотатурина и витамин е в лечении нормотензивной глаукомы: клинический случай. Представитель случая. *Офтальмол* 2020; 11: 222-8. 807. Марино П.Ф., GCM Росси, Кампанья Г., Капобьянко Д., Костальола С, от имени исследовательской группы Qualicos. Влияние цитиколина, гомотатурина и витамина Е на контрастную чувствительность и качества жизни, связанного со зрением, у пациентов с первичной открытоугольной глаукоме: предварительное исследование. *Молекулы* 2020; 25: 5614. 808. Arrico L, Compagno S, Pacella F, Bianchini D, Borrazzo C, Турчетти П. и др. Эффекты цитиколина при приеме внутрь по периметру дефекты глаукомы. *Senses Sci* 2021: 7: 1131-44. 809. Jünemann AGM, Grieb P, Rejdak R. Bedeutung von Citicolin роль цитиколина в глаукоме]. *Офтальмолог*. 2021; 118: 439-48. 810. ван дер Мерве Ю., Мерфи М.К., Симс-младший, Фаик М.А., Янг XL, Хо Л.К. и др. Цитиколин модулирует глаукоматозную функцию нейродегенерация, не зависящая от внутриглазного давления контроль. *Нейротерапевтика* 2021; 18: 1339-59. 811. Скопинский П., Радомская-Лесневская Д.М., Издеская Дж., Каминская А, Купис М., Кубиак А.Дж. и др. Новые перспективы применения иммуномодуляция и нейропротекция при глаукоме. *Cent Eur J Immunol* 2021; 46: 105-10. 812. Путри В.К., Рори ВДО. Сравнение эффекта 1000 цитиколин внутрь в дозе 500 мг для поля зрения и ганглиев. толщина клеточного слоя при первичной открытоугольной глаукоме. Открыто Доступ к офтальмологическому журналу 2022; 7: 000234. 813. Сахин А.К., Капти Н. Б., Узун А. Эффект цитиколина при приеме внутрь воздействие на слой нервных волокон сетчатки и внутренние ганглиозные клетки плексиформный слой у пациентов с первичным открытым углом глаукома. *Международный офтальмолог* 2022; 15: 483-8. 814. Росси Г.К., Ролле Т., Де Сильвестри А., Систо Д., Мавилио А., Mirabile AV, et al. Многоцентровое, проспективное, рандомизированное, одиночное слепое перекрестное исследование влияния фиксированного комбинация цитиколина 500 мг и гомотатурина 50 мг. об электроретинограмме по шаблону (perg) у пациентов с угловой глаукоме при хорошо контролируемом внутриглазном давлением. открытым фронтом *Med (Лозанна)* 2022; 9: 882335. Цитидин-5'-дифосфохолин 815. Паризи В., Коппола Дж., Зиккарди Л., Галлинардо Дж., Фальсини Б. (цитиколин): пилотное исследование в

пациенты с неартериальной ишемической оптической энцефалопатией. *Stroke* 2008; 39: 2008-15.

и нейропротекция с помощью перорального раствора Цитиколин при неартериальной ишемической оптической нейропатии как средство для лечения нейродегенерации: рандомизированное пилотное исследование. *PLoS One* 2019; 14: e0220435.

817. Фраготта С., Пинасо-Дуран М.Д., Скудери Г. Понимание нейродегенерация с клинической и терапевтической точки зрения. перспектива при ранней диабетической ретинопатии. Питательные вещества 792.

2022; 14: 818. Паризи В., Оддоне Ф., Роберти Г., Танга Л., Карневале С., Ziccardi L, et al. Улучшение функции сетчатки и нервная проводимость по зрительному пути, индуцируемая при лечении глазными каплями с цитиколином в липосомальной форме открытоугольной глаукоме: пилотное электрофизиологическое исследование. *Ther* 2019; 36: 987-96.

Adv 819. Россетти Л., Истер М., Транчина Л., Оттобелли Л., Коко Г., Calcatelli E, et al. Может ли лечение глазными каплями с цитиколином уменьшить прогрессирование глаукомы? рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование. *J Глаукома* Результаты а 2020; 29: 513-20.

820. Новак Л.П., Туманова О. В. Цитиколин в офтальмологии практика: нейропротекция при ишемической оптической диабетической ретинопатии и амблиопии. Архив украинских нейропатии. *Офтальмология* 2021; 9: 28-33. Sacchi A, et al. 821. Карневале С., Манни Г., Роберти Г., Микера А., Бруно Л., Концентрация офтальмологического раствора в стекловидном теле цитиколин после местного применения цитиколина 2% человека. *PLoS One* 2019; 14: e0224982. Язир Й. и др. Защитные 822. Токум Э.О., Юксель Н., Ренкбер С.Ф., Озтюрк А., Дуруксу Г., эффекты содержащего цитиколин глаза модели крысы. *Exp* капли против окислительного повреждения роговицы, вызванного ультрафиолетовым излучением, у а *Eye Res* 2021; 208: 108612. Парравано М. Глазные капли с 823. Паризи В., Зиккарди Л., Барбано Д., Джорно П., Варано М., цитиколином и витамином В12 при электрофизиологических сахарный диабет: результаты 36-месячного пилотного исследования, оценивающего изменениях желтого пятна 1-го типа. 2021; 38: 824. Фоганоло 3924-36.

П., Меларди Э., Транчина Л., Россетти Л. Актуальные вопросы. цитиколин и витамин В12 в сравнении с плацебо в лечении связанного с диабетом повреждения роговичного нерва: двойного слепого контролируемого исследования. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: рандомизированное 315. влияние глазных капель 825. Чинар Э., Юс Б., Аслан Ф., Эрбакан Г. Нейропротекторный эффект цитиколина на чувствительность роговицы после LASIK. J Рефрактометрия 2019; 35: 764-70.

826. Чинар Э., Юс Б., Аслан Ф., Эрбакан Г. Эффект Нейропротекторные глазные капли с цитиколином на макулярное пятно микроциркуляция. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 2237-46.

827. Оддоне Ф., Россетти Л., Парравано М., Сбарделла Д., Колетта М., Зиккарди Л. и др. Цитиколин в офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях: комплексный обзор. фармацевтических препаратах (Базель) 2021; 14: 281.

828. Яо Ш., Ли Т.М. Клиническое наблюдение за цитиколином натрия таблетки для лечения лицевого неврита. *Med J Западный Китай* 1053-4.

2010; 22: 829. Карраскоса-Ромеро МС, Суэла Дж., Альфаро-Понсе Би, Цеппильо-Болуда А.Дж. Ictiosis ligada al cromosoma X asociada a эпилепсия, гиперактивность, аутизм и ретрозо-психические микроразрыв Хр22.31 [Ихтиоз, связанный с X-хромосомой] расстройства, порт, связанный с эпилепсией, гиперактивностью, задержка развития из-за микроделеции Хр22.31]. *Rev Neurol* аутизмом и психическими расстройствами 2012; 54:241-8.

830. Мирянин Ривас Л., Трухильо-Годой О., Альварардо-Пастенес М. Поздняя энцефалопатия при монооксидо-де-карбон-де-курсо reversible en un paciente tratado con citicolina [Delayed-начало энцефалопатии, вызванной монооксидом углерода отравление: разрешение у пациента, получавшего цитиколин. *Неврология* 2015; 30:453-5. Динамика изменения

831. Зиньковский А.Е., Мусина Л.О., Зиньковский К.А., Моросеева Е.А. инфракрасного спектра сыворотки крови пациентов с

женщины с различной степенью прогрессирования эпилепсии до и после лечения цераксоном. Современные проблемы Наука и образование, 2012; 2: 1-7.

832. Петрова Д., Масларов Д., Ангелов И., Зекин Д. Анализ терапевтическая эффективность цитиколина у пациентов с головокружением центрального происхождения и сосудистой этиологии. *Am J Нейропротектор* Нейродегенерация 2012; 4: 1-8.

833. Рухи-Азизи М., Арабзаде С., Амидфар М., Салими С., Зариндаст М.Р., Талаи А. и др. Комбинация цитиколина терапия основного депрессивного расстройства: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Clin Neuropharmacol* рандомизированное исследование, 2017; 40: 1-5.

834. Калинин Ю., Гаврилова С., Сафарова Т., Шипилова Е. Сравнительный анализ эффективности и безопасность антидепрессивных моно- и мультимодальных терапий цитиколином у пожилых пациентов с депрессией в психогериатрических средств. 24-й Европейский конгресс психиатрии, 2016.

835. Эйдельбаум Р., Лабелль А., Бэддели А., Нотт В. Оценка острое воздействие CDP-холина на сенсорную сигнализацию при шизофрении: пилотное исследование. *J Psychopharmacol* 341-51.

2018; 32: 836. Гаджар А., Голамян Ф., Табатабей-Мотлаг М., Афариде М., Резаи Ф., Газизаде-Хашеми М. и др. Цитиколин (CDP-холин) дополнительная терапия к рисперидону для лечения двойное о негативных симптомах у пациентов со стабильной шизофренией: слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Психофармакол* 2018; 33: e2662.

Нотт В. Острая 837. Эйдельбаум Р., Лабелль А., Швейри Дж., Нотт В. Острая эффекты, зависящие от дозы и исходной амплитуды CDP-холин в выявлении отклонений (MMN) при хронических шизофрении: пилотное исследование. *Exp Clin Psychopharmacol* заболеваний 2022; 30: 235-48. Берри-Кравис 838. Холл Д.А., Робертсон Э.Э., Лихи М., Макейси А., Уян Б., Э. и др. Открытое пилотное клиническое исследование цитиколин при синдроме хрупкого X-ассоциированного тремора / атаксии. (FXTAS). *PLoS One* 2020; 15: e0225191. для выявления потенциальных 839. Elzupir AO. Молекулярный докинг и динамические исследования ингибиторов 3-химоатрипин-пиримидиновых подобная протеаза SARS-CoV-2: повторное использование одобренных препаратов фармацевтических препаратов для лечения COVID-19. Молекулы 2021; 26: 7458.

840. Skripuletz T, Manzel A, Gropengießer K, Schäfer N, Gudi V, Сингх В. и др. Ключевая роль метаболитов холина в ремиелинизации. *Brain* 2015; 138: 398-413.

841. Гриб П. Благотворное действие экзогенного CDP-холина (цитиколин) в ЕАЕ. *Brain* 2015; 138: e388.

842. Skripuletz T, Gudi V, Baumgärtner W, Linker RA, Stangel М. Ответ: благотворное действие экзогенного CDP-холина (цитиколин) при ЕАЕ. *Мозг* 2015; 138: e389.

843. Скрипулец Т., Линкер Р.А., Стангель М. Холиновый путь как стратегия стимулирования центральной нервной системы (ЦНС) ремиелинизация. *Нейронная регенерация* 2015; 10: 1369-70.

844. Гриб П., Святевич М., Каминска А., Юнеманн А., Рейдак Р., Рейдак К. Цитиколин: кандидат для дополнительного лечения рассеянный склероз. Фармацевтические препараты (Базель) 2021; 14: 326.

845. Насири Дж., Каргар М. Комбинация цитиколина и физиотерапия у детей с церебральным параличом. *Int J Prev Med* 2014; 5: 1308-13.

846. Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Лисовский Ю. В. [Цераксон как эффективный нейропротектор при дети первого года жизни с органическими угрозами лечения ЦНС]. *Int J Neurol* 2007; 3: 21-5. с органическим 847. Варски Э. CDP-холинотерапия в некоторых случаях у детей. мозговым синдромом. *Folia Medica Indonesiana* 2004; 848. 40: 43-7.

Исаева Р., Пушкарев К. Лечение CDP-холином (цераксоном) с гипоксией у новорожденного младенца. *J Neurol Sci* 2013; 333: e537-8.

849. Ван XL, Ю SL, Ю Т, Ли JH, Го Р, Лян HT. Лечение неонатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (HIE) с соединение *salvia miltiorrhiza* и цитиколина: сравнительный анализ. исследованием в Китае. *Сингапурский педиатр J* 1997; 39: 120-3.

850. Чжан Дж.Н. Эффект NGF в сочетании с цитиколином + влияние гидролизата церебропротенина на нервно-поведенческое и показатели сыВОротки крови при гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных. развитие Журнал Хайнаньского медицинского университета, 2016; 22: 851. Лян С.П., Чэнь Кью, Чэн Ю.Б., Сюэ Ю.Ю., Ван Х.Дж.

1-4. Сравнительные эффекты моносиаЛоганглиозида по сравнению с окислительным цитиколин влияет на фактор апоптоза, неврологическую функцию и стрессом у новорожденных с гипоксически-ишемическим энцефалопатия. J Coll Physicians Surg Pak 2019; 29: 324-7.

заболеванием 852. Хушдил А., Ахмед З., Эхан А. Роль цитиколина в лечение асфиксии при родах средней и тяжелой степени тяжести: пилотный проект. J Coll Physicians Surg Pak 2021; 31: 1511-2.

853. Сиддики А.П., Леннерстранд Г., Панселл Т., Ридберг А.

Лечение цитиколином детей с нарушениями зрения; а пилотного исследования. Пак Дж. Офтальмол 2012; 28: 172-8.

854.Лебис Р., Зулкарнаин Б.С., Сисванто Ф.А. Эффективность цитиколин у педиатрических пациентов с рефракционной амблиопией при Сурабая, Восточная Ява, Индонезия. J Базовая клиническая физиология Фармакол 2021; 32: 657-661.

855.Диас-Атьенца Дж., Компан Ф., Бласкес П., Санчес Ф.

Нейрофизиологические нарушения при дисфазиях развития и реакция на CDP-холин. Adv Ther 1998; 15: 8-13.

856.Кастро-Таго М., Дакруз Д., Гомес-Ладо С., Эйрис-Пунал Дж.

Tratamiento de la deficiencia en colinacinas beta con 857. Салама цитиколина. Rev Neurol 2018; 67: 40.

А., Мехрез М., Фахим А., Эль-Амруси Д. Эффективность о цитиколине как нейропротекторе у детей с пост остановка сердца: рандомизированное контролируемое клиническое Педиатр 2020; 180: 1249-55.

исследование. Дж. Евро 858. Ley R. Ensayo clínico con CDP-colina en infantil. Rev., особенно педиатр, 1980; 36: 3-6.

neuropsychiatría 859. Espadaler JM. Ensayo clínico en el tratamiento de los trastornos del aprendizaje del niño. Медицинский центр (Barc), 1978 г.; 71: 357-61.

860.Аи Мосави А.Дж., использование церебролизина и цитиколина при аутизм и синдром Аспергера. J Bio Innov 2019; 8: 861.Аи Мосави А.Дж., использование цитиколина в детской неврологии Педиатр Остина, 2019; 6: 1071. Эйлвард М.

862. Диндейл Дж.Р., Гриффитс Г.К., Кастелло Дж., Мэддок Дж., Ортис Дж.А., CDP-холин: переносимость повторных пероральных доз. исследования на взрослых здоровых добровольцах. Arzneimittelforschung. 863. Лозано 1983; 33: 1061-5.

Р. Эффективность и безопасность перорального приема CDP-холина. Лекарственный препарат эЛиднадзорное исследование в 2817 случаях. Arzneimittelforschung 1983; 33: 1073-80.

864.Тарднер П. Может ли цитиколин вызывать депрессию?: обзор клиническая литература. UEST 2020.

865. СинораДзки К., Гриб П. Цитиколин: улучшенная форма холин? Питательные вещества 2019; 11: 1569.

866.Милани М. Цитиколин как сопутствующее лечение когнитивных нарушение при хронической дегенеративной центральной нервной системе заболевания и ишемический инсульт: обзор имеющихся Онлайн-журнал медицины и медицинских научных исследований. данных. 2013; 2: 13-8. Обзор клинических

867. Раджгуру М., Агравал А., Сампат Кумар Н.С., Анил Кумар Т. и терапевтических последствий 868.Путилина М.В. цитиколин. Narayana Med J 2014; 3: 54-60.

[Персонализированный выбор предшественников холина] в доказательной медицине]. Ж. Неврол-психиатр им. С.С. Сеченова Корсакова 2020; 120: 144-51.

869.Ясельский П., Пьедель Ф., Пивек М., Рока А., Пети В., Рейдак К.

Применение цитиколина при неврологических систематический обзор. Питательные вещества 2020; 12: 3113.

расстройств: а 870. Piotrowska J, Kryszyk-Poprawa A, Muszyska B, Pilc A, Опока В. Применение цитиколина в поддерживающей терапии отдельных заболеваний. Acta Poloniae Pharmaceutica - Лекарственное средство Исследование 2021; 78: 591-8.

871. Копка М., Сохацки Р. 10 причин, почему следует использовать цитиколин. Medycyna Faktow 2022; 15: 54.

Цитиколин: реви́сия фармаколо́гическая и клини́ческая, актуа́лизация 2022

Resumen. Esta revisión se basa en la publicada en 2016 -Secades JJ. Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2016. Rev Neurol 2016; 63 (Supl 3): S1-S73-, e incorpora 176 nuevas referencias aparecidas desde entonces, con toda la información disponible para facilitar el acceso a toda la información en un único documento. La revisión se centra en las principales indicaciones del fármaco, como los accidentes cerebrovasculares agudos y sus secuelas, incluyendo el deterioro cognitivo, y los traumatismos craneoencefálicos y sus secuelas. Se recogen los principales aspectos experimentales y clínicos en estas indicaciones.

Palabras clave: Алкоголизм. Амблиопия. Апоптоз. CDP-колина. Цитиколина. Demencia senil. Дрогозависимость. Отек головного мозга. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson. Fosfatidilcolina. Фосфолипаза. Fosfolípidos estructurales. Глаукома. Иктус. Ишемия головного мозга. Lesión cerebral traumática. Мембрана нейронная. Memoria. Нейропластицидад. Neuro- protección. Neuroreparación. Neurotransmisión. Remielinización. Trastorno cognitivo. Traumatismo craneoencefálico.