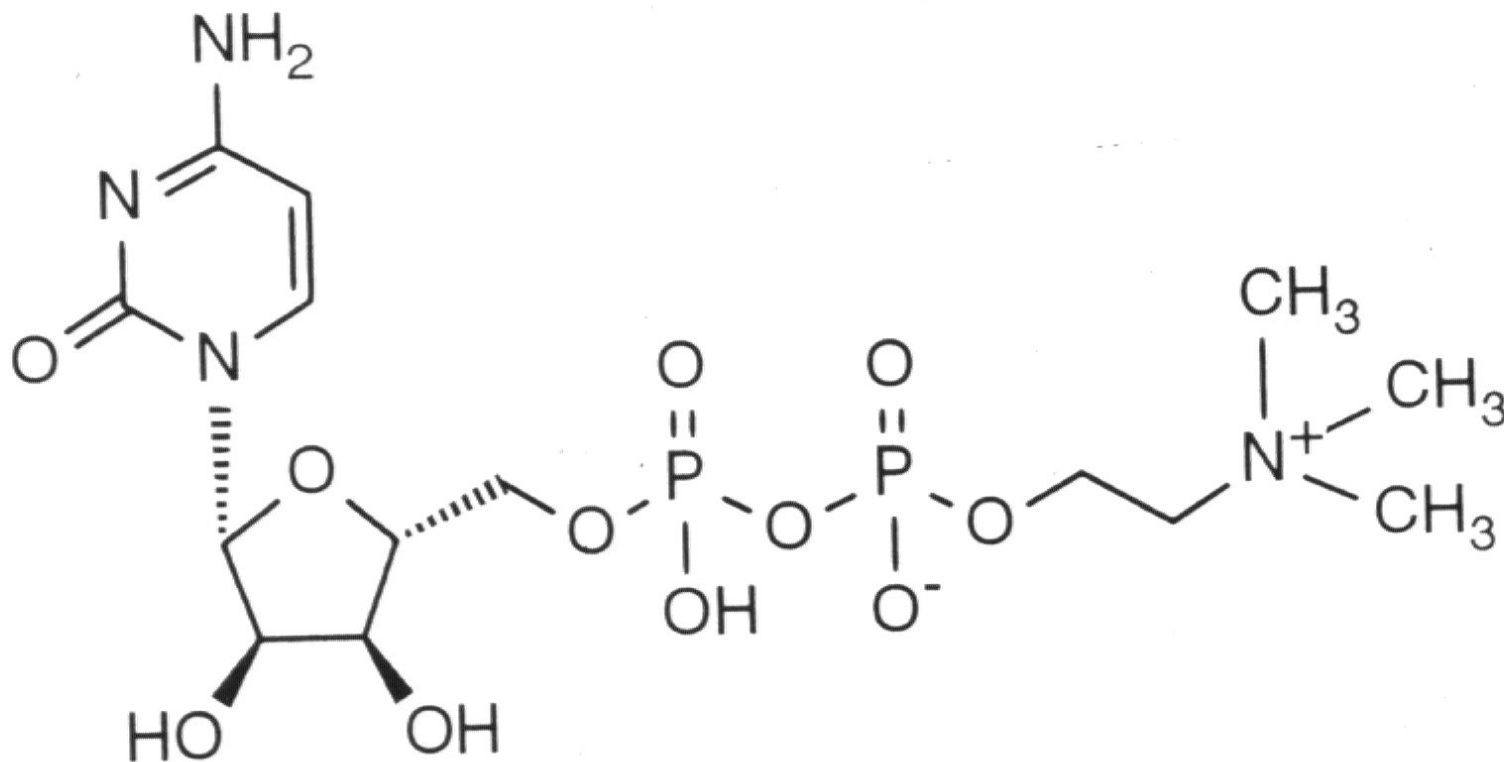


ЦИТИКОЛИН ЦЕРАКСОН®



Ключевые клеточные процессы в борьбе с ишемией и гибелью клеток

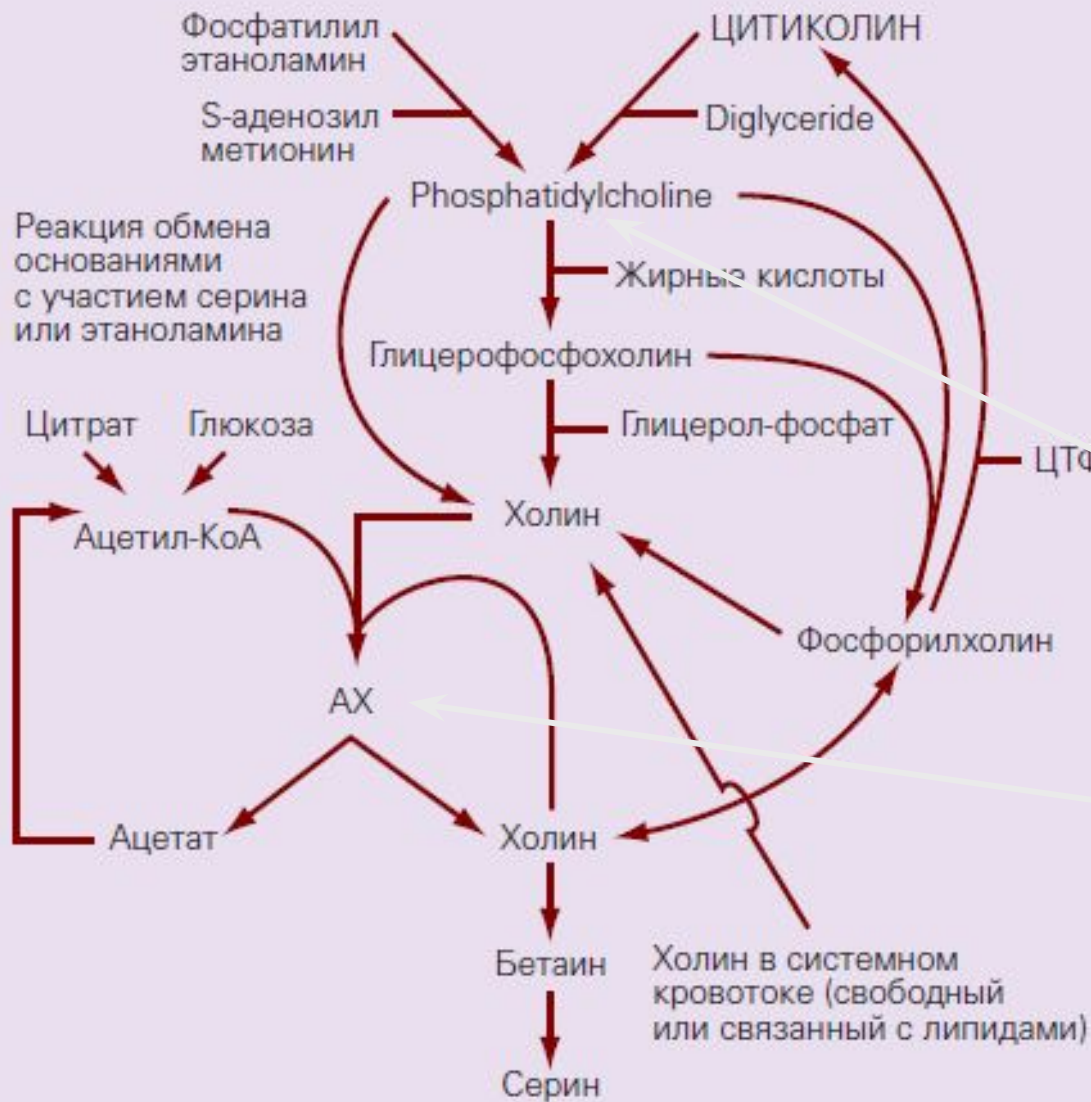
Нейропротекция

- ◆ **Комплекс внутриклеточных реакций и механизмов, направленных на предупреждение нейронального повреждения и гибели клеток. Включает в себя активацию антиоксидантных ферментов, деактивацию каспаз, нормализацию энергетического метаболизма и др.**

Нейрорегенерация

- **Комплекс внутриклеточных реакций и механизмов, направленных на восстановление уже поврежденных клеток или структур. Включает в себя механизмы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза**

Связь между цитиколином, метаболизмом холина, фосфолипидами головного мозга и ацетилхолином



- **Цитиколин** (цитидин дифосфохолин или ЦДФ-холин) - моноклеотид, содержащий в своей химической структуре рибозу, цитозин, пирофосфат и холин
- цитиколин – необходимое промежуточное вещество в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран
- цитиколин также служит в качестве экзогенного источника холина для синтеза ацетилхолина

Цитиколин влияет на содержание фосфолипидов мембран нейронов в головном мозге

В исследованиях *in vitro* с использованием тканей нервной системы было показано, что гипоксия индуцирует уменьшение синтеза структурных фосфолипидов мембран

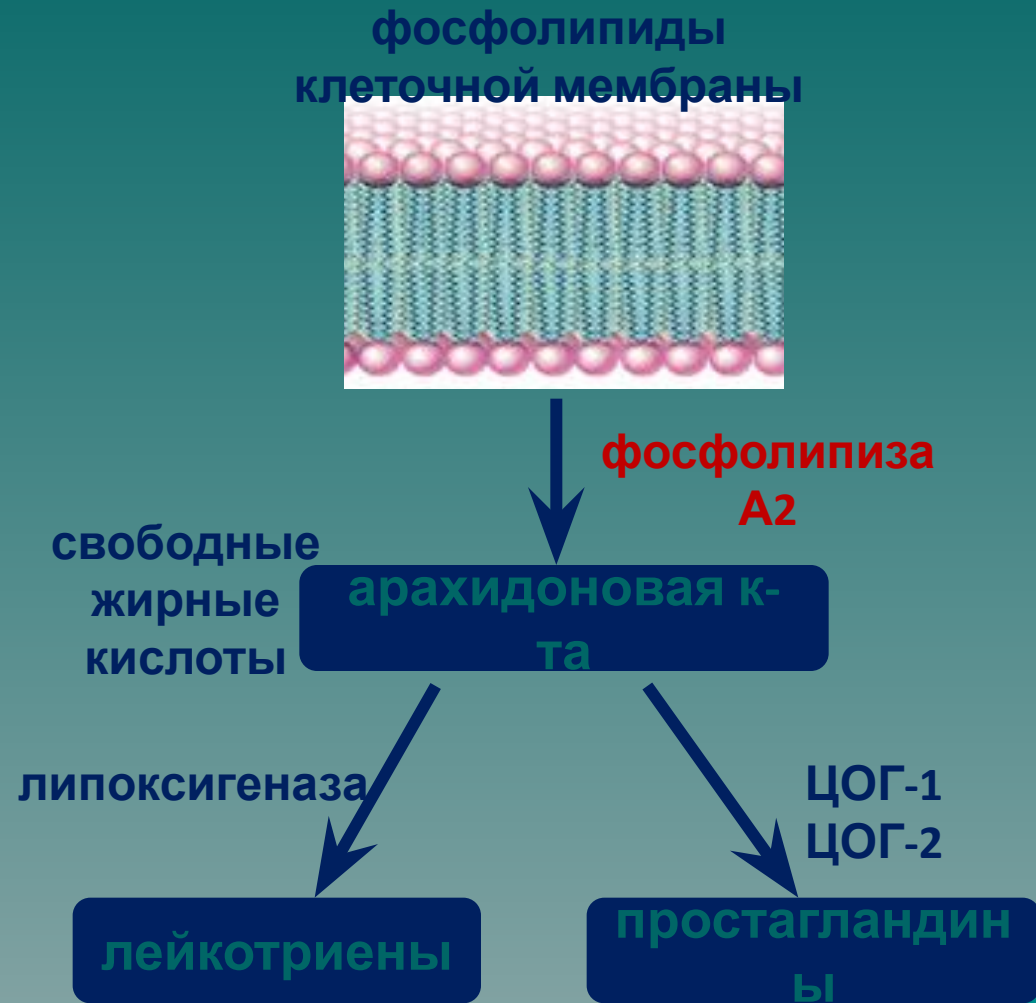


*- $p < 0,05$ в сравнении с плацебо
**- $p < 0,01$ в сравнении с плацебо

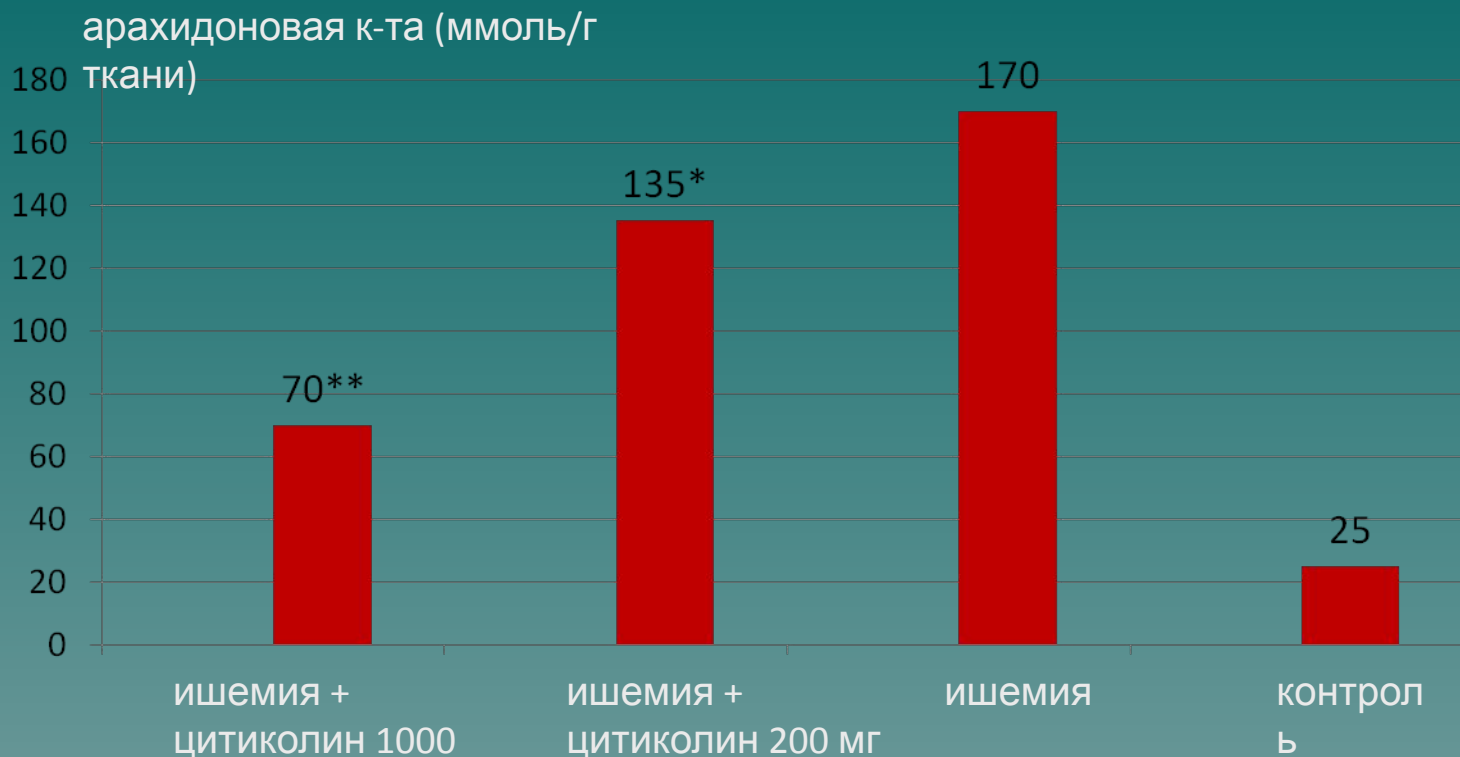
Цитиколин в дозе 500 мг/кг/сут при длительном применении достоверно увеличивал уровни фосфатидилхолина (ФДХ) и фосфатидилэтаноламина (ФДэтаноламина) в головном мозге крыс

Фосфолипаза A2 и роль при гипоксии

◆ **Фосфолипаза A2** – фермент семейства фосфолипаз, который расщепляет фосфолипиды мембран и делает мембраны проницаемыми для ионов. Этот фермент активируется ионами кальция. Активация этого фермента в условиях гипоксии приводит к разрушению фосфолипидов мембран митохондрий, в результате они не способны синтезировать АТФ. Клетка, содержащая такие митохондрии, уже не жизнеспособна. Гидролиз фосфолипазой липидов мембран сопровождается накоплением свободных жирных кислот, которые в дальнейшем вовлекаются в процессы перекисного окисления липидов и образования медиаторов воспаления



Цитиколин ингибирует фосфолипазу A2 и уменьшает образование свободных жирных кислот в условиях гипоксии



*- $p < 0,05$ в сравнении с ишемией

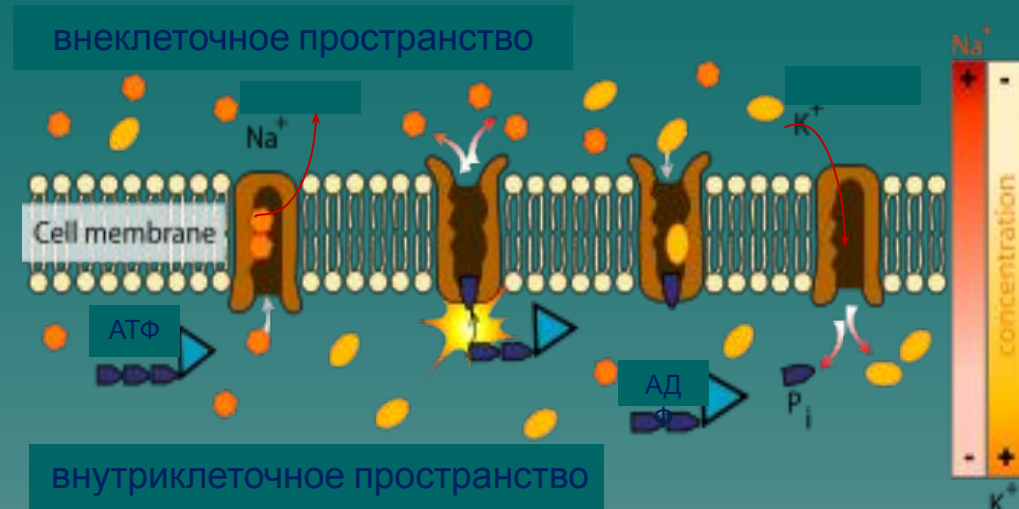
** - $p < 0,001$ в сравнении с ишемией

В экспериментах было показано, что цитиколин снижает активность фосфолипазы A2 и уменьшает высвобождение свободных жирных кислот в условиях гипоксии

На основании этих характеристик цитиколин считается неспецифическим ингибитором фосфолипазы A2 на внутриклеточном уровне

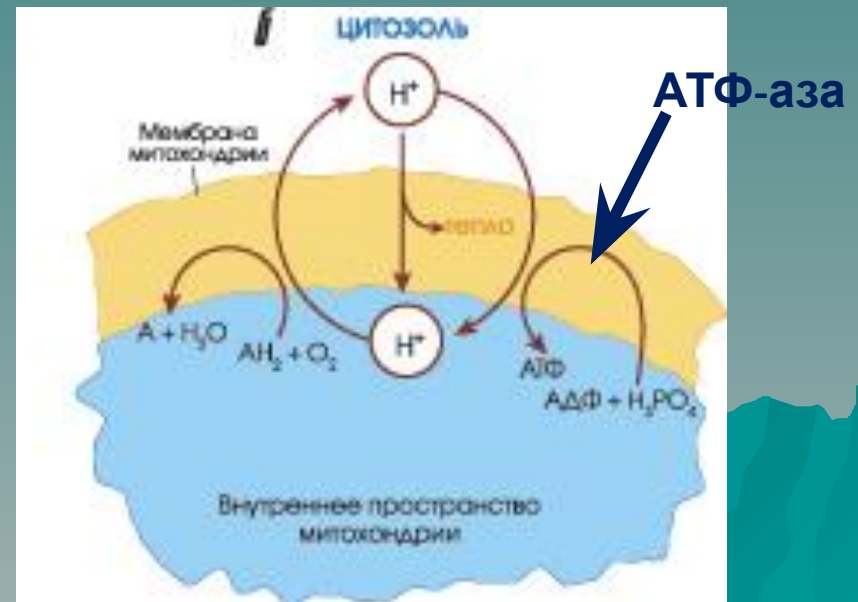
Роль Na/K АТФ-азы и митохондриальной АТФ-азы

- ♦ **Na/K АТФ-аза** – фермент семейства транспортных АТФаз, находится в клеточной мембране. Основное назначение — поддерживать клеточный потенциал и регулировать клеточный объём. Она изнутри клетки «забирает» ионы Na^+ , затем расщепляет молекулу АТФ и присоединяет к себе фосфат. Далее «выбрасывает» ионы Na^+ из клетки и забирает ионы K^+ из внешней среды внутрь клетки



- ♦ Митохондриальная АТФ-аза – фермент, осуществляющий превращение АДФ в АТФ в митохондриях

- ♦ При гипоксии происходит угнетение работы этих ферментов, что ведет к нарушению реализации многочисленных клеточных функций и процессов нормального функционирования клеток

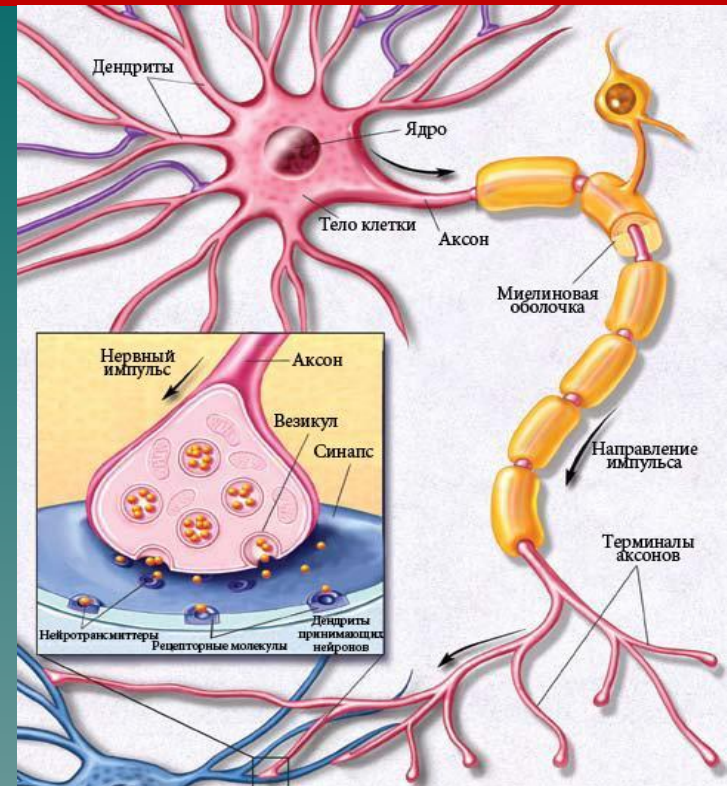


Цитиколин восстанавливает работу АТФ-аз

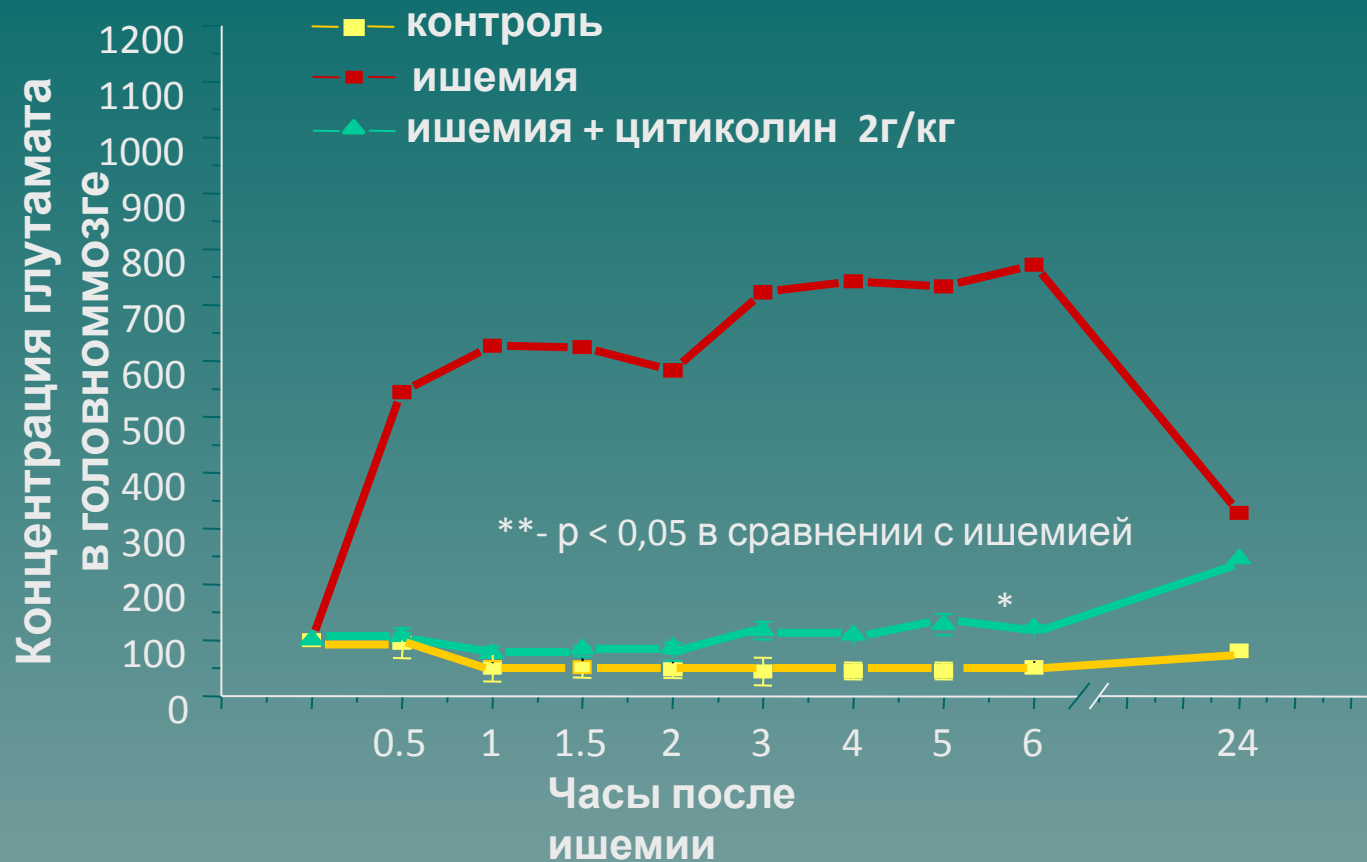
- ◆ В экспериментах было показано, что цитиколин восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na^+/K^+ АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы А2 в условиях гипоксии

Функции и работа нейротрансмиттеров

- ◆ **Нейротрансмиттеры** – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами через специфические рецепторы
- ◆ Основные нейромедиаторы:
- ✓ ГАМК, глицин вызывают «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшают выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот
- ✓ Глутамат – один из важных представителей класса «возбуждающих аминокислот». Играют важную роль в процессах эксайтотоксичности и гибели нейронов при гипоксии, а также участвуют в процессах памяти и обучения
- ✓ Дофамин – стимулирующий нейромедиатор, участвует в когнитивных процессах (внимание), движении и эмоциях



Цитиколин снижает высвобождение глутамата в условиях ишемии

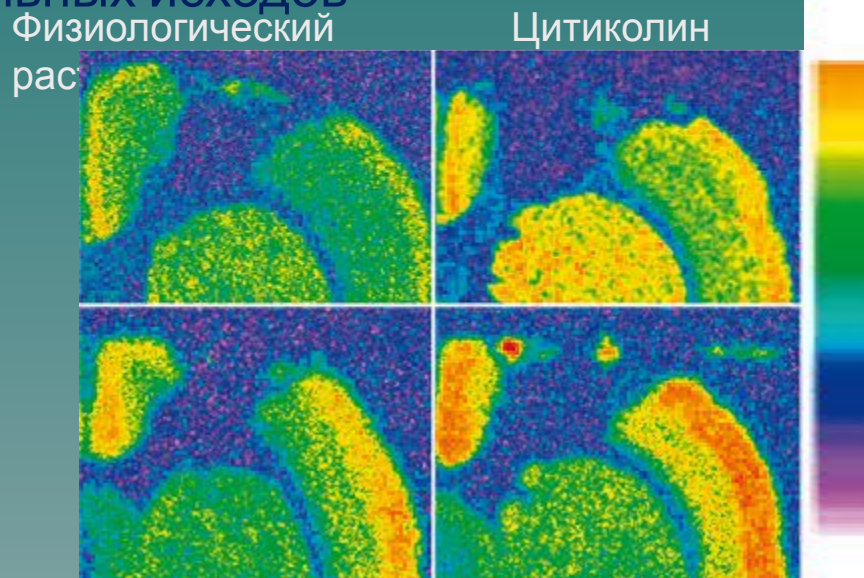


◆ В эксперименте было показано, что цитиколин, введенный за 1 час перед ишемией, значительно снижает уровень внеклеточного глутамата в головном мозге в течение 6 часов после ишемии

Цитиколин увеличивает плотность связывания рецепторов глутамата через 28 дней после ишемии

Эксайтотоксичная постишемическая фаза, характеризующаяся избыточной активацией рецепторов к глутамату, очень короткая (в течение первого часа после эксайтотоксичного стимула) и затем приводит к развитию выраженного и длительного их дефицита. Следовательно, стимуляция NMDA-рецепторов через 24 и 48 часов после повреждения приводит к значительному улучшению функциональных исходов

Связывание глутаматных рецепторов (AMPA и NMDA) на максимальной площади очага инфаркта после лечения цитиколином по сравнению с контрольной группой. На шкале справа показана относительная плотность связывания— от низкой (фиолетовый) до высокой (красный), $p < 0,05$ в сравнении с контролем



- ◆ **Цитиколин повышает плотность связывания рецепторов NMDA и AMPA вокруг зоны поражения через 28 дней после фототромботического инсульта у крыс и улучшает неврологический исход**
- ◆ **Таким образом, цитиколин модулирует работу глутаматных рецепторов**

Цитиколин влияет на другие нейромедиаторы и синаптическую передачу

- ◆ Цитиколин увеличивает уровень дофамина, выступая в роли агониста дофаминовых рецепторов
- ◆ Цитиколин также увеличивает уровень норадреналина и серотонина в коре, полосатом теле и гиппокампе
- ◆ Цитиколин оказывает центральную холинергическую активацию, которая лежит в основе его сердечно-сосудистых и метаболических эффектов
- ◆ Также показано влияние цитиколина на опиоидные и ГАМК-рецепторы

Сердечно-сосудистые эффекты цитиколина

Цитиколин вызывает центральную холинергическую активацию, выражающуюся в стимуляции m_2 - и n -холинорецепторов, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему

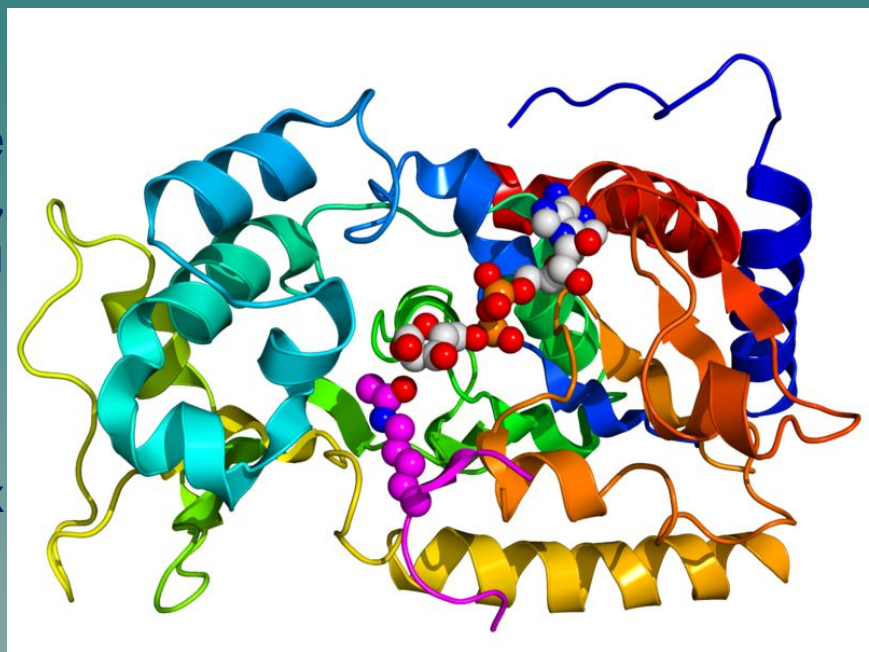
| Орган | Стимуляция n -холинорецепторов | Стимуляция m_2 -холинорецепторов |
|---|--|---|
| Сердце | - | Брадикардия Снижение сократимости Снижение АВ проводимости вплоть до блокады |
| Сосудистый тонус, АД | Повышение АД, обусловленное усиленным выделением адреналина надпочечниками, возбуждением симпатических ганглиев, а также прессорным рефлексом с каротидных клубочков | |
| Другие органы и системы | Стимуляция дыхания, высшей нервной деятельности, при больших дозах - тремор, судороги | Эффекты, характерные для активации парасимпатической нервной системы |
| Противопоказания к назначению препаратов, стимулирующих ЦНС | АГ, состояния при которых нежелательно повышение АД | Бронхиальная астма, тяжелые органические заболевания сердца (с нарушением проводимости), стенокардия, кровотечения из |

Сердечно-сосудистые эффекты цитиколина

- ◆ В экспериментах было показано, что:
- ◆ Цитиколин снижает ЧСС, что может быть обусловлено усилением м-холинергической передачи в проводящей системе сердца
- ◆ Цитиколин повышает АД вследствие активации н-холинорецепторов симпато-адреналовой системы с повышением концентрации в плазме катехоламинов (норадреналин) и вазопрессина, а также вследствие стимуляции α -адренорецепторов
- ◆ **Таким образом, сердечно-сосудистые эффекты цитиколина обусловлены влиянием как на периферическую холинергическую, так и адренергическую передачу**

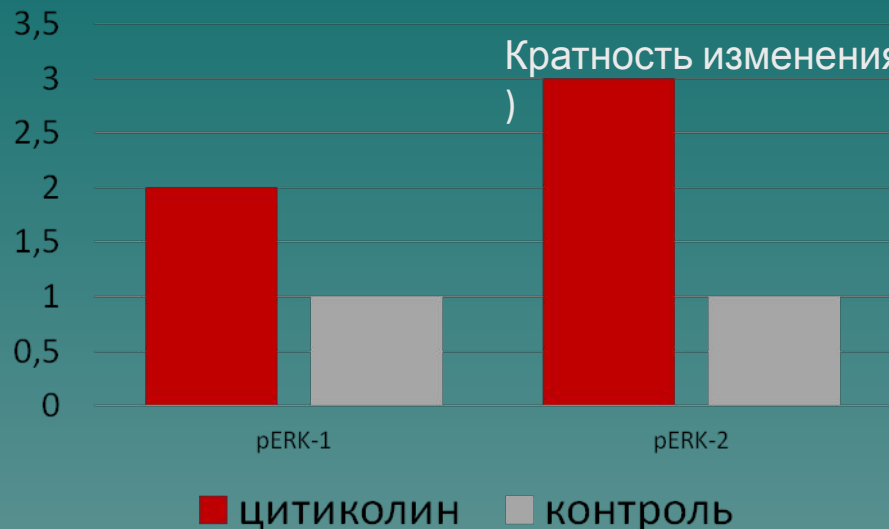
Белок Сиртуин 1 и его биологическая роль

- ◆ **Сиртуин1** (sirtuin, silent information regulator, SIRT1) – сигнальный белок, участвующий в координации различных гормональных сетей, регуляторных белков и других генов, помогающих поддерживать нормальное состояние клетки
- Было показано, что сиртуины (SIRT2) регулируют процессы старения, транскрипции, апоптоза и сопротивляемость стрессу. Регуляция метаболизма и клеточные защитные механизмы, в которых участвуют сиртуины, могут быть использованы для увеличения продолжительности жизни
- SIRT1 - вариант SIRT2, содержащийся в клетках млекопитающих, - участвует в управлении множеством физиологических процессов, в том числе метаболизмом глюкозы, восстановлением повреждений ДНК и клеточной гибелью. Активация SIRT1 может быть полезной для предотвращения нейродегенерации при б-ни Альцгеймера, Паркинсона и др.



Цитиколин увеличивает уровни SIRT1 в нейронах и моноклеарных клетках у крыс при модели ишемии

Изменение конц. pERK1/2 в группах



Изменение конц. IRS-1 в группах



- Цитиколин увеличивает уровень SIRT1 не только в нейронах, но и в периферических клетках крови, таких как моноклеары (моноциты, лимфоциты, плазматические клетки)
- Таким образом, цитиколин является первым препаратом, в отношении которого показан позитивный эффект на продукцию SIRT1, во многом объясняющий его нейропротективные свойства

Нейропротективные эффекты Цераксона



Показывает дозозависимое уменьшение зоны
церебрального инфаркта¹



- Защищает нейроны от глутамат-опосредованного апоптоза²
- Восстанавливает целостность нейрональных мембран, активность Na^+/K^+ -АТФазы³
- Снижает активность фосфолипазы A_2 ³

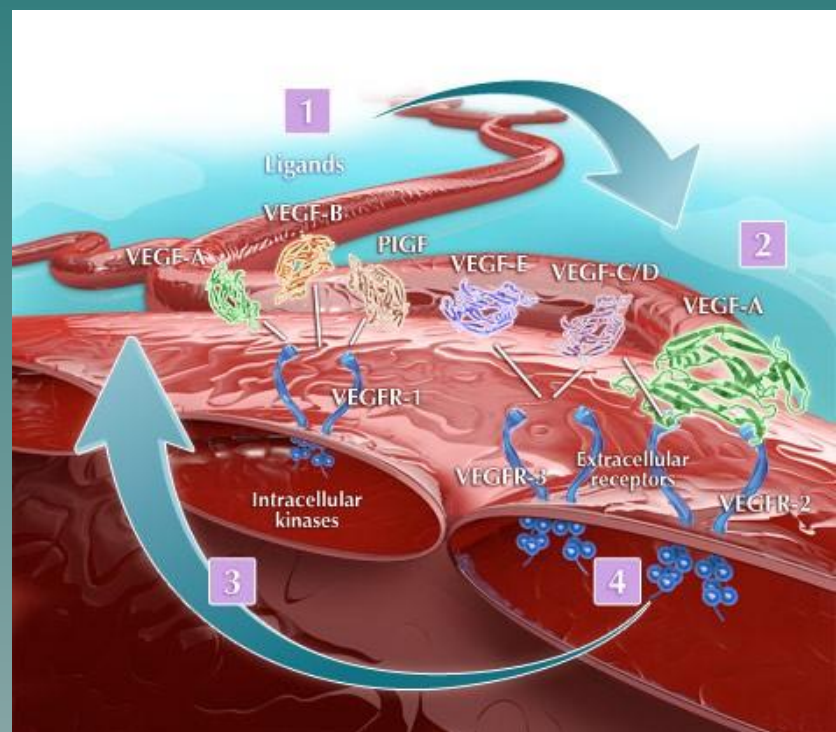


Увеличивает в нейронах мозга и циркулирующих
клетках крови экспрессию белка сиртуина1 –
важного фактора эндогенной нейропротекции⁴

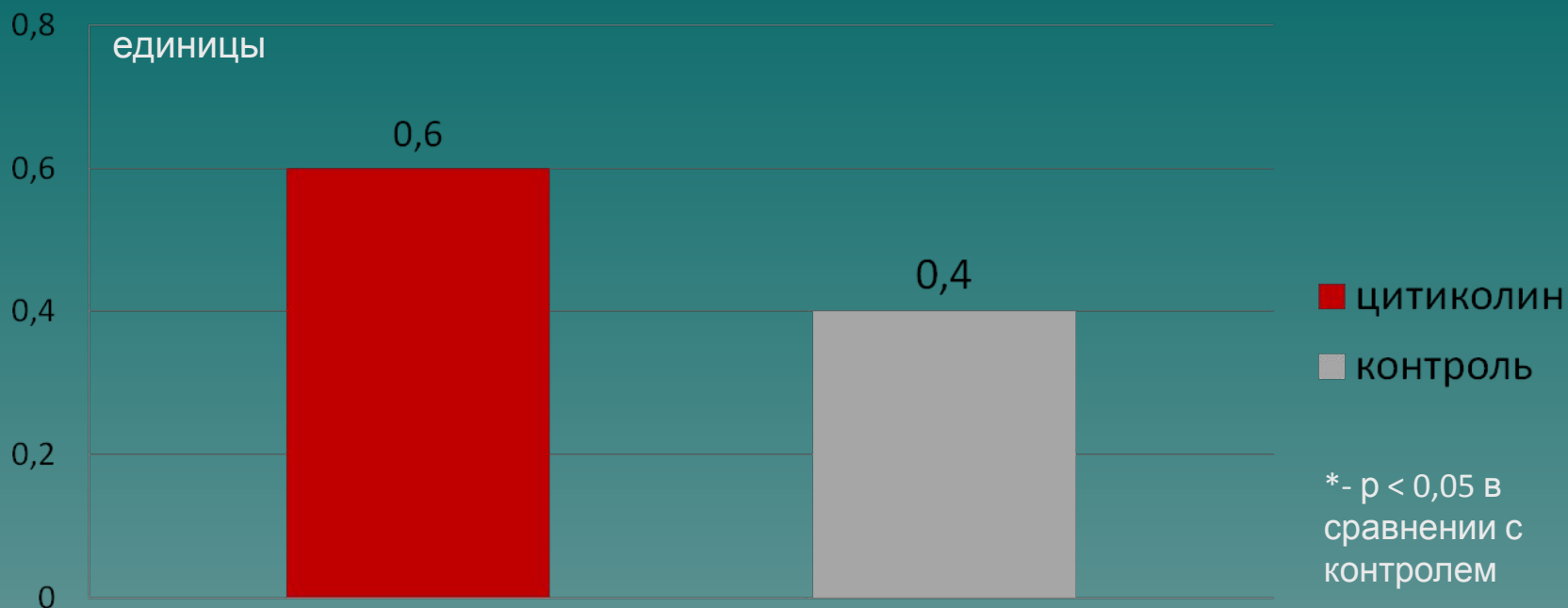
Длительное лечение
1 г / день

Фактор роста эндотелия сосудов и его роль

- ◆ **Фактор роста эндотелия сосудов** (vascular endothelial growth factor, VEGF) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе)
- VEGF служит частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. Концентрация VEGF в крови повышена при бронхиальной астме и понижена при сахарном диабете.
- Основные функции VEGF — создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения (создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся)
- VEGF также усиленно продуцируется клетками некоторых опухолей человека, способствуя неоваскуляризации опухоли



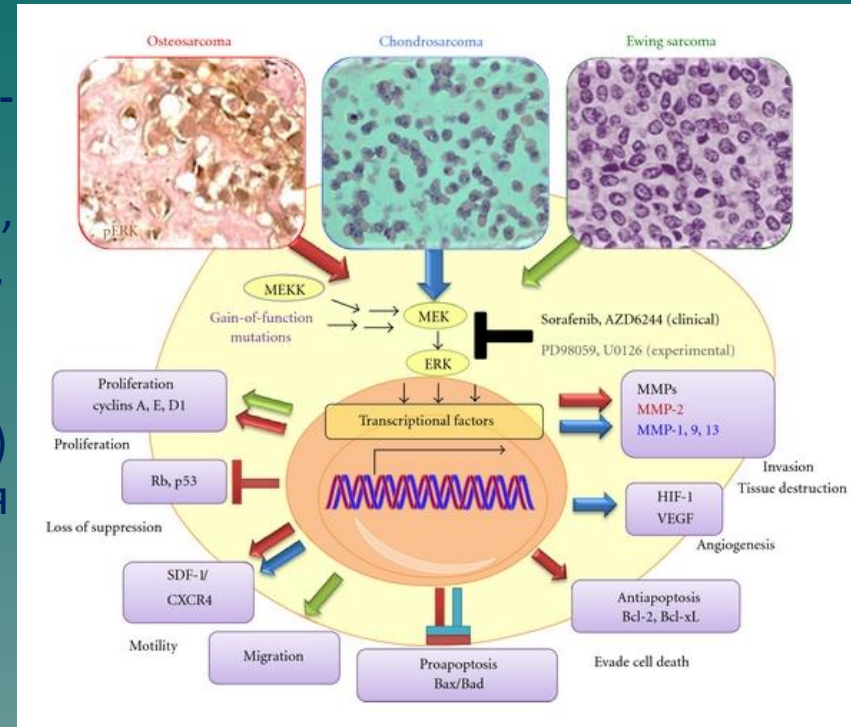
Цитиколин повышает экспрессию VEGF при экспериментальном инфаркте мозга



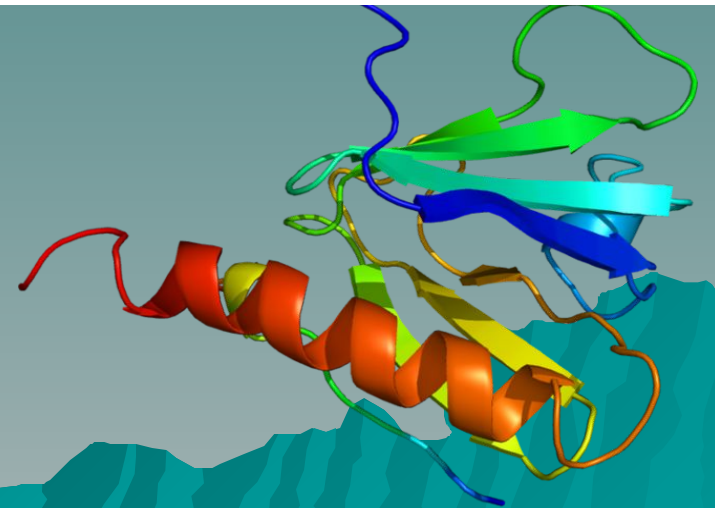
- ◆ На 14-й день после экспериментального инсульта лечение цитиколином приводит к увеличению экспрессии VEGF в периинфарктной зоне по сравнению с контролем
- ◆ Таким образом, цитиколин усиливает ангиогенез, параллельно уменьшая объем инфаркта и улучшая функциональный исход после инсульта

Другие факторы стимуляции ангиогенеза

- Внеклеточная регуляторная фосфатазависимая киназа (phospho-extracellular-signal regulated kinase, pERK1/2) – ключевой сигнальный белок, который вовлекается в процесса ангиогенеза (регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки) и, главным образом, стимулируется факторами роста

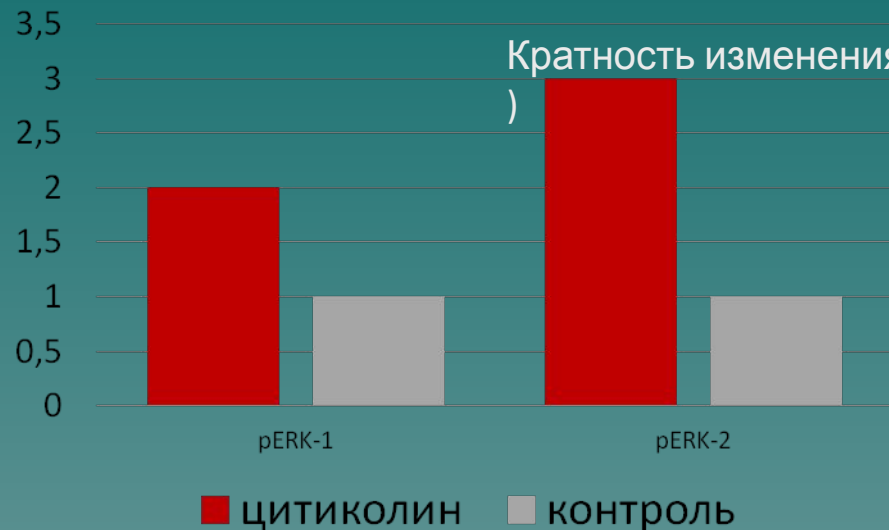


- Субстрат инсулинового рецептора -1 (insulin-receptor substrate – IRS-1) является модулятором про-ангиогенных сигнальных каскадов в сосудистых эндотелиальных клетках



Цитиколин повышает экспрессию pERK1/2 и увеличивает активность IRS-1 при экспериментальном инфаркте мозга

Изменение конц. pERK1/2 в группах



Изменение конц. IRS-1 в группах

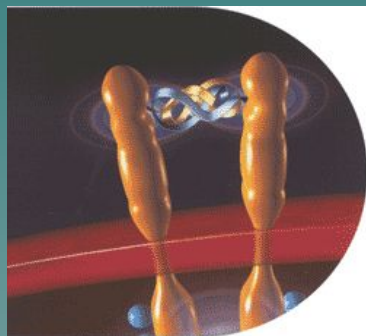


- ◆ После 10 мин терапии цитиколином отмечалось 2-х и 3-х кратное увеличение экспрессии pERK 1 и 2 соответственно в сравнении с контролем
- ◆ Цитиколин также увеличивает фосфорилирование IRS-1 параллельно с активацией эндотелиальных клеток и увеличением васкуляризации при модели ишемии в сравнении с контролем

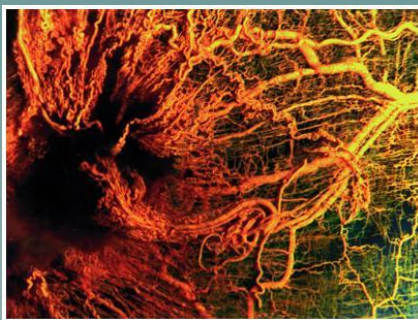
Нейрорегенераторные эффекты Цераксона



- Усиливает постишемический нейрогенез¹
- Увеличивает многокомпонентность дендритов, плотность шипиков нейронов²



- Усиливает ангиогенез (стимулирует выработку VEGF и эндотелиальных клеток предшественников) в периинфарктной зоне^{3,4}



- Задействует новые нейрорегенераторные механизмы: увеличивает экспрессию pERK1/2 и IRS-1 – ключевых сигнальных белков, играющих важную роль в ангиогенезе и выживаемости эндотелиальных клеток⁵

Длительное лечение
1г / день

Цераксон обладает комплексным эффектом

Нейропротективный

- ◆ Острый период инсульта
- ◆ Острый период ЧМТ
- ◆ Когнитивные нарушения

Нейрорегенераторный

- Восстановительный период инсульта
- Восстановительный период ЧМТ
- Когнитивные нарушения

Общий вывод по применению Цераксона при инсульте

- ◆ Результаты мета-анализов свидетельствуют о благоприятном и выраженном влиянии препарата, с абсолютным снижением отдаленной инвалидизации и смертности на 10-12% - абсолютное снижение отдаленной инвалидизации и смертности 57% на цитиколине и 67,5% на плацебо ($p < 0,00001$)
- ◆ Цитиколин показывает достоверное уменьшение размера инфаркта мозга через 3 мес, причем наиболее выраженный эффект был отмечен для дозировки 2000 мг
- ◆ Цитиколин улучшает неврологический, функциональный и глобальный исходы у пациентов с острым ишемическим