

Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин – фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения

Обзор посвящен фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам цитиколина и его применению при когнитивных нарушениях (КН). Цитиколин способен потенцировать нейропластичность и является естественным предшественником фосфолипидов, главным образом фосфатидилхолина, который служит источником холина в метаболических путях биосинтеза ацетилхолина. Анализируются исследования, касающиеся влияния цитиколина на когнитивные функции, в том числе возможной роли цитиколина в повышении экспрессии сиртуина 1 (SIRT1). Приведены данные новых многоцентровых испытаний препарата при синдроме деменции у пожилых пациентов с клинической картиной спутанности сознания (VITA) и легких КН сосудистого генеза (IDEALE). Исследования VITA и IDEALE показали, что парентеральное и пероральное введение цитиколина эффективно и безопасно в лечении умеренных КН сосудистого генеза и деменции с картиной спутанности сознания. Терапия цитиколином может использоваться для снижения риска побочных эффектов и замедления утраты терапевтического эффекта препаратов леводопы. Отмечено положительное влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера при условии применения его в качестве средства дополнительной терапии.

Ключевые слова: цитиколин; когнитивные нарушения; нейродегенерация; нейропротективное действие; сиртуины; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Трофимова НВ, Преображенская ИС. Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин – фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(4):65–70.

Some aspects of treatment for cognitive impairments. Cyticolin: pharmacological characteristics, possible benefits, aspects of use **Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.**

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Disorders, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper reviews the data available in the literature on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cyticolin and its use in cognitive impairments (CIs).

It assesses trials investigating the effect of cyticolin on cognitive functions, including its possible role in increasing Sirtuin 1 (SIRT1) expression. The results of the latest multicenter trials of the drug used to treat dementia syndrome are analyzed in elderly patients with clinical presentations of mental confusion (the VITA trial) and mild vascular CIs (the IDEALE trial).

Cyticolin is able to potentiate neuroplasticity and is a natural precursor of phospholipids, mainly phosphatidylcholine that serves as a source of choline in the metabolic pathways of acetylcholine biosynthesis. The VITA and IDEALE have shown that the parenteral and oral administrations of cyticolin are effective and safe in the treatment of moderate vascular CIs and dementia with clinical presentations of mental confusion. Cyticolin therapy is used to reduce the risk of side effects and to delay of loss of the therapeutic effects of levodopa preparations. Cyticolin has been noted to have a positive effect on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease if it is used as an additional therapy.

Key words: cyticolin; cognitive impairments; neurodegeneration; neuroprotective effect; sirtuins; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru

For reference: Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Some aspects of treatment for cognitive impairments. *Cyticolin: pharmacological characteristics, possible benefits, aspects of use. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015; 7(4):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-65-70>

Когнитивные функции – основа познания окружающего мира, самого себя, определения своей роли в мире и выстраивания взаимоотношений с окружающим миром, собой и другими людьми [1, 2].

Распространенность когнитивных нарушений (КН) весьма велика, особенно среди лиц пожилого возраста. По

данным сплошных популяционных исследований, 15–25% лиц старше 65 лет имеют КН [1, 3, 4]. Еще выше распространенность КН среди пациентов с неврологическими заболеваниями. Скрининг КН с помощью наиболее простых экспресс-методик на амбулаторном неврологическом приеме показал, что не менее 70% пациентов пожилого возраста,

Доля основных нозологических форм в общей структуре деменции

Заболевание	Доля от общего числа больных с деменцией, %
БА	25–50
БА + цереброваскулярное заболевание	10–25
Сосудистая деменция	10–15
ДТЛ + БП	5–15
Алкогольная деменция	4–10
Лобно-височные дегенерации	2–5
Нормотензивная гидроцефалия	1–3
Опухоли головного мозга	1–2
Дисметаболическая энцефалопатия	<1
Посттравматическая энцефалопатия	<1

Примечание. БП – болезнь Паркинсона.

обратившихся к врачу по какой-либо причине, имеют КН различной степени выраженности [1, 5, 6].

С практических позиций очень важна оценка тяжести КН. Выделяют легкие, умеренные и выраженные КН [1, 7, 8]:

легкие КН проявляются уменьшением толерантности к интеллектуальным нагрузкам: пациенты быстрее устают, жалуются на снижение умственной работоспособности или уровня концентрации внимания на фоне утомления. Нейропсихологическое исследование может не выявлять отклонений от среднестатистических нормативов или эти отклонения незначительны (так называемые субъективные КН) [9];

умеренные КН представляют собой уже сформировавшийся, клинически очерченный синдром, который, однако, не лишает пациента самостоятельности. Пациент предъявляет жалобы на нарушение когнитивных функций (нередко на это же указывают его родственники); нейропсихологическое исследование подтверждает наличие КН. Пациенты с умеренными КН сохраняют самостоятельность, профессиональные и социально-бытовые компетенции, но повседневная деятельность требует от них больших усилий и сопровождается значительным психофизиологическим напряжением. Наибольшие затруднения пациенты испытывают в непривычных для себя видах деятельности [7, 9, 10];

тяжелые КН, достигшие степени деменции, являются самыми значимыми с медико-социальной точки зрения. Такие пациенты неспособны к продолжению профессиональной деятельности, испытывают трудности при самообслуживании, нарушена их бытовая независимость [11].

Самые частые причины развития деменции – болезнь Альцгеймера (БА), БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием, сосудистые поражения головного мозга, деменция с тельцами Леви (ДТЛ; табл. 1) [7, 11].

При БА, смешанной деменции, ДТЛ препаратами первого выбора являются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы. При сосудистой деменции, лобно-височной деменции, максимально раннее назначение ингиби-

торов ацетилхолинэстеразы нецелесообразно. Средством базисной симптоматической терапии деменции с доказанным действием являются также антагонисты рецепторов к N-метил-D-аспартату (антагонисты NMDA-рецепторов, акатинол мемантин) [1, 7, 11].

У пациентов с легкими и умеренными КН, не достигающими степени деменции, лечение следует начинать с выявления их причины, устранения обратимых КН и средств патогенетической терапии в остальных случаях. Обязательное применение нелекарственных методов лечения – когнитивного и двигательного тренинга, когнитивной стимуляции, психотерапевтических приемов. В качестве дополнительного метода лечения можно назначать препараты, влияющие на холинергические, дофаминергические, норадренергические церебральные системы, а также вазоактивные и нейрометаболические средства [1, 7]. Причем наибольший интерес на сегодняшний день представляют препараты с комплексным действием, улучшающие нейротрансмиссию, обладающие нейропротективными, а также нейрорепаративными свойствами, усиливающие эндогенные механизмы нейропластичности.

К таким препаратам относится эндогенное соединение цитиколин (цитидин-5'-дифосфат холин, Цераксон®). Цитиколин является необходимым промежуточным веществом в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Он стимулирует биосинтез фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов, восстанавливая тем самым их целостность при ишемическом повреждении, в эксперименте показана способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и повышать выживаемость нейронов в условиях экспериментальной ишемии. Биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова. После введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре головного мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [12, 13].

Цитиколин снижает скорость апоптоза – программируемой клеточной смерти, патологического процесса, лежащего в основе как нейродегенеративного, так и сосудистого поражения головного мозга. Отмечено положительное влияние цитиколина на нейропластичность. Являясь естественным предшественником фосфатидилхолина, цитиколин участвует в метаболических путях биосинтеза ацетилхолина. Препарат увеличивает церебральный метаболизм норадреналина и дофамина, модулирует работу глутаматергической системы. Кроме того, он обеспечивает стабильный уровень кардиолипина – уникального внутреннего митохондриального фосфолипида, обогащенного ненасыщенными жирными кислотами, который крайне важен для митохондриального электронного транспорта. Все эти факты могут объяснить предположительное нейропротективное действие препарата при гипоксии и ишемии. Нейропротективное действие цитиколина также может быть результатом подавления им высвобождения свободных жирных кислот, что в свою очередь снижает скорость патологических процессов, протекающих в нервной клетке при ишемии. Помимо этого, препарат обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза [13–18].

Интересна возможность нейропротективного действия цитиколина как результат взаимодействия с белками сиртуином (NAD-зависимые деацетилазы), которые способны замедлять старение у низших организмов и увеличивать продолжительность жизни и снижать риск возрастных заболеваний у высших организмов [19–21].

У млекопитающих имеется 7 сиртуинов (SIRT1-7), которые вырабатываются разными тканями [20, 21]. Последние данные показывают, что SIRT1 является важным регулятором самообновления взрослых гиппокампальных нейронных стволовых клеток (aNSC), а также взрослых нервных клеток-предшественников (aNPC) [22]. При исследовании на мышах показано, что SIRT3 оказывает нейропротективное действие при апоптозе корковых нейронов, однако данных об этом белке немного [23]. Ген SIRT3 у человека содержит тандемные повторы с переменным числом звеньев (VNTR), изменчивость которых коррелирует с продолжительностью жизни [19]. Еще одно исследование указывает, что экспрессия гена SIRT3 связывает унаследованные варианты митохондриальной ДНК и окислительный стресс [24].

SIRT1 был тщательно изучен при нескольких нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, БП и хорея Гентингтона. Также были проведены интересные исследования, касающиеся бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, прионных заболеваний и церебральной ишемии [25]. Поскольку почти при всех этих заболеваниях установлено, что SIRT1 оказывает защитный эффект в различных моделях животных и клеточной культуре, можно предположить, что любой препарат, способный активировать SIRT1, будет полезен более чем при одном типе заболевания.

Выяснено, что у пациентов с БА при избыточной экспрессии SIRT1 снижается количество амилоидных бляшек и улучшается память, при этом делеция в гене SIRT1 сопровождается противоположным эффектом [26]. Кроме того, SIRT1 может активировать транскрипцию «хорошей секретазы», ADAM10 (наиболее важный фермент, оказывающий влияние на а-секретазу и как следствие – активирующий физиологический путь расщепления белка-предшественника амилоида) [25]. Результатом указанных процессов является снижение уровня амилоидного белка [27]. Предполагается также, что дефицит SIRT1 связан с повышением уровня фосфорилированного тау-белка [28].

Положительное действие SIRT1 показано на многих *in vitro* моделях [25, 29]. SIRT1 уменьшает уровень амилоидного белка, а также его токсичность [30]. Уровень агрегированного а-синуклеина снижается в мозге мышей с гиперэкспрессией SIRT1 и повышается при наличии делеции SIRT1 [31].

В отличие от SIRT1 на данный момент отсутствуют исследования роли и влияния SIRT2 при БА [32]. Однако исследования, посвященные связи SIRT2 с церебральной нейродегенерацией, до сих пор свидетельствовали об общем негативном влиянии SIRT2 на течение нейродегенеративного процесса [20]. Кроме того, снижение активности SIRT2 оказывает нейропротективный эффект. Таким образом, скорее всего, действие SIRT1 и SIRT2 противоположно. Интересно оценить влияние SIRT2 при БА, в частности, сможет ли угнетение активности SIRT2 предотвратить образование амилоидных бляшек или нейрофибриллярных сплетений [20, 27].

Недавно О. Hurtado и соавт. [33] показали, что цитиколин повышает экспрессию белка SIRT1 в головном мозге

крыс, культивируемых нейронах и циркулирующих мононуклеарных клетках крови. В ходе эксперимента на модели церебрального инсульта у крыс сиртинол (специфический ингибитор SIRT1) блокировал нейропротективный эффект цитиколина. Индуцируемое цитиколином снижение объема инфаркта полностью останавливалось в отсутствие SIRT1, что подчеркивает нейропротективное действие препарата. Кроме того, было установлено, что цитиколин и активатор SIRT1 ресвератрол при совместном приеме в субэффективных по отдельности дозах оказывают мощное синергетическое действие, которое приводило к 60% сокращению объема инфаркта после окклюзии средней мозговой артерии.

Положительный терапевтический эффект препарата продемонстрирован в многочисленных исследованиях при инсульте, черепно-мозговой травме различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с КН сосудистого и нейродегенеративного генеза [1, 14, 15]. Клинические исследования, выполненные недавно, позволили получить дополнительные данные относительно эффективности цитиколина. Исследование IDEALE (Studio di intervento nel decadimento vascolare lieve) было посвящено оценке эффективности и безопасности цитиколина (Цераксон®) у пожилых пациентов с легкими и умеренными сосудистыми КН [34]. В исследование было включено 349 пациентов с баллами по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) >21, предъявлявших жалобы на нарушения памяти. Испытуемые были распределены на две группы: в основной группе пациенты (n=265) получали цитиколин 500 мг дважды в день перорально натощак, в контрольной группе (n=84) лечение цитиколином не проводилось.

Функциональную активность исследовали с помощью шкалы ежедневной активности (ADL) и шкалы инструментальных действий по самообслуживанию (IADL); выраженность эмоциональных и поведенческих расстройств – с помощью гериатрической шкалы депрессии (GDS) и нейропсихиатрического опросника (NPI); сопутствующие заболевания – с помощью кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS).

Состояние пациентов оценивали исходно (T₀), а также через 3 и 9 мес терапии (T₁ и T₂). Средний балл MMSE в группе лечения оставался практически неизменным в течение долгого времени (22,4±4 в T₀; 22,7±4 в T₁; 22,9±4 в T₂). Легкое улучшение (увеличение среднего балла MMSE в среднем на 0,5 пункта) было зафиксировано через 9 мес. Важно отметить, что в группе контроля наблюдалось достоверное снижение общего балла MMSE в течение 9 мес (21,5 – изначально, 20,4 – через 3 мес и 19,6 – через 9 мес). Через 3 и 9 мес различия в выраженности КН у пациентов основной и контрольной групп достигли статистической достоверности. Как в основной, так и в контрольной группе не отмечено существенных нежелательных реакций (НР).

Эффективность лечения зависит от его длительности, что подтверждалось улучшением по MMSE в среднем на 0,5 пункта через 9 мес наблюдения. Таким образом, авторы исследования пришли к выводу, что цитиколин позволяет задержать прогрессирование постинсультных КН и отсрочить развитие деменции у этой категории пациентов.

Исследование VITA было посвящено оценке безопасности, переносимости и эффективности цитиколина (Цераксон®) при его введении внутривенно в дозе 2 г/сут у пожилых пациентов с клинической картиной спутанности

сознания [35]. В исследовании принимали участие пациенты старше 65 лет с умеренными или тяжелыми КН сосудистого генеза. Использовались шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), шкала Рэнкина (модифицированная версия) и индекс Бартел. Критериями включения были оценка по шкале NIHSS 8–14, оценка по шкале Рэнкина 4–5 и индекс Бартел 40–20. Исследование длилось 6 мес и было разделено на три этапа. На первом этапе (Т₁) пациенты получали лечение цитиколином 2 г в виде медленных внутривенных вливаний с физиологическим раствором 500 мл в течение 5 дней; при неэффективности лечение продлевали еще на 5 дней. На втором этапе (Т₂) после повторной клинической оценки и проверки НР и переносимости начинали лечение цитиколином 1000 мг внутримышечно в течение 21 дня. Во время третьего (заключительного) этапа (Т₃) оценивали результаты. Лечение завершили 197 пациентов; 75 (27%) пациентов выбыли из исследования. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 81,5 года; средний возраст пациентов контрольной группы – 86,7 года. Контрольная группа внутривенно получала физиологический раствор (500 мл) и глюкозу 5% (500 мл). Проведенное исследование показало, что цитиколин эффективен в лечении острой спутанности сознания у пожилых пациентов. Положительные результаты были отмечены по шкале NIHSS на этапах Т₁ и Т₂, по шкале Рэнкина на этапах Т₁–Т₃ и по шкале ADL на этапах Т₁ и Т₂. Значимого результата по шкале IADL не получено. При хроническом течении цереброваскулярных расстройств назначение цитиколина внутривенно в дозе 2 г в 500 мл физиологического раствора в течение 5 или 10 дней достоверно улучшало функциональное состояние пациентов; отмечалось также снижение степени обремененности ухаживающих лиц. Через 5 дней (80% случаев), 10 дней (20% случаев; Т₂), или 2 мес (Т₃) после начала лечения была отмечена положительная динамика ключевых показателей эффективности. Эффективность лечения была выше у более пожилых пациентов. Серьезных НР не зафиксировано в течение всего периода наблюдения.

Терапевтический потенциал цитиколина при расстройствах памяти был изучен в ряде клинических исследований у пациентов с БА. В 1994 г. J. Saamargo и соавт. [36] впервые выполнили двойное слепое исследование 20 пациентов с БА, цель которого состояла в определении влияния терапии цитиколином (по 1000 мг/сут в течение 1 мес) на когнитивные функции. Как показали результаты исследования, выраженность КН (оценка по шкале MMSE) статистически достоверно ($p < 0,005$) уменьшилась у пациентов как с ранним, так и с поздним началом заболевания. В некоторых исследованиях оценивали влияние цитиколина на церебральную гемодинамику у пациентов с БА. Было показано, что цитиколин значительно улучшает церебральный кровоток по сравнению с плацебо [37, 38]. В целом клинические исследования продемонстрировали способность цитиколина улучшать когнитивные функции при БА, особенно в сочетании с базисной симптоматической терапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы через потенцирование

холинергической системы, усиление биосинтеза ацетилхолина и активацию церебральных мускариновых рецепторов.

Эффективность цитиколина в лечении КН у пациентов с БП оценивалась в 6 контролируемых исследованиях, включавших более 160 больных. Так, A. Agnoli и соавт. [39] изучили эффективность цитиколина при БП в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Все включенные в исследование пациенты до начала лечения цитиколином получали препараты леводопы. У пациентов основной группы, получавших цитиколин, зафиксировано достоверное уменьшение выраженности ригидности и брадикардии по сравнению с группой плацебо. R. Eberhardt соавт. [40] оценили эффективность цитиколина у 85 пациентов с БП. Пациенты основной группы получали обычную для них дозу леводопы (в среднем 381 мг/сут) + 1200 мг цитиколина ежедневно; пациенты контрольной группы – только половину обычной дозы леводопы в сочетании с цитиколином в той же дозе, что и у пациентов основной группы. Положительная динамика двигательных функций зафиксирована в обеих группах, при этом у пациентов, получавших низкую дозу леводопы, эффект был более выраженным. Авторы пришли к заключению, что цитиколин, возможно, оказывает действие на церебральные дофаминергические рецепторы. Полученные результаты позволили предположить, что дополнительное лечение цитиколином пациентов с БП может быть полезно для снижения риска НР и замедления утраты терапевтического эффекта леводопы.

С точки зрения безопасности холин имеет низкий уровень токсичности; кроме того, прием холина с цитидином в виде цитиколина дополнительно снижает индекс токсичности в 20 раз [41]. В проведенных исследованиях сообщается о возможности развития преходящих симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно после парентерального введения) [13].

Редкими, но возможными НР являются головная боль, а также ощущения покалывания и онемения различной локализации [42]. Среди 2817 пациентов всех возрастов с различными неврологическими нарушениями, включенных в исследования оценки эффективности и безопасности цитиколина, только у 5,01% имелись НР. Ни в одном случае выраженность НР не потребовала прекращения лечения [43].

Таким образом, данные исследований, посвященных эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с деменцией, позволяют сделать вывод о его эффективности для лечения КН в сочетании со средствами базисной симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов). При легких и умеренных КН применение цитиколина в дополнение к патогенетической терапии обеспечивает умеренное, но последовательное улучшение памяти и поведения. Вероятно, описанные эффекты возникают при длительном лечении. Биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова. Терапия цитиколином характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием тяжелых НР.

1. Захаров ВВ, Парфенов ВА, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Zakharov VV, Parfenov VA, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rassstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p.]
2. Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):59-63. [Preobrazhenskaya IS. Mild and moderate cognitive impairments: clinical manifestations, etiology, pathogenesis, treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013;5(1):59-63. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2401>
3. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Jul;48(7):775-82.
4. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997 Jun 21;349(9068):1793-6.
5. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11):27-32. (In Russ.)].
6. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)].
7. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2005;11(Приложение 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;11(S1):4-12. (In Russ.)].
8. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
9. Захаров ВВ. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2014;(2):24-9. [Zakharov VV. Medicamentous and non-medicamentous methods of correction of cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2014;(2):24-9. (In Russ.)].
10. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd; 2001. 56 p.
11. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
12. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on cholinecontaining phospholipids. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(8-9):1027-63.
13. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1-S62.
14. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте — исследование ICTUS. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):71-6. [Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(4):71-6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>
15. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении ишемического инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3-4):69-74. [Parfenov VA. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;1(3-4):69-74. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>
16. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 2014 Mar;28(3):185-93. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
17. Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*. 2005 Mar;18(2):336-45.
18. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.
19. Bellizzi D, Dato S, Cavalcante P, et al. Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13. *Genomics*. 2007 Jan;89(1):143-50. Epub 2006 Oct 23.
20. Donmez G. Sirtuins as possible targets in neurodegenerative diseases. *Curr Drug Targets*. 2013 Jun 1;14(6):644-7.
21. Donmez G, Guarente L. Aging and disease: connections to sirtuins. *Aging Cell*. 2010 Apr;9(2):285-90. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00548.x.
22. Ma CY, Yao MJ, Zhai QW, et al. SIRT1 suppresses self-renewal of adult hippocampal neural stem cells. *Development*. 2014 Dec;141(24):4697-709. doi: 10.1242/dev.117937.
23. Kim SH, Lu HF, Alano CC. Neuronal SIRT3 protects against excitotoxic injury in mouse cortical neuron culture. *PLoS One*. 2011 Mar 1;6(3):e14731. doi: 10.1371/journal.pone.0014731.
24. D'Aquila P, Rose G, Panno ML, et al. SIRT3 gene expression: a link between inherited mitochondrial DNA variants and oxidative stress. *Gene*. 2012 Apr 15;497(2):323-9. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.042. Epub 2012 Jan 27.
25. Zhang F, Wang S, Gan L, et al. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol*. 2011 Nov;95(3):373-95. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.09.001. Epub 2011 Sep 10.
26. Donmez G, Wang D, Cohen D, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*. 2010 Jul 23;142(2):320-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.020.
27. Donmez G, Outeiro TF. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med*. 2013 Mar;5(3):344-52. doi: 10.1002/emmm.201302451. Epub 2013 Feb 18.
28. Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*. 2010 Sep 23;67(6):953-66. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.044.
29. Donmez G. The neurobiology of sirtuins and their role in neurodegeneration. *Trends Pharmacol Sci*. 2012 Sep;33(9):494-501. doi: 10.1016/j.tips.2012.05.007. Epub 2012 Jun 30.
30. Albensi BC, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF-kB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*. 2000 Feb;35(2):151-9.
31. Donmez G, Arun A, Chung CY, et al. SIRT1 protects against a-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*. 2012 Jan 4;32(1):124-32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3442-11.2012.
32. Polito L, Kehoe PG, Davin A, et al. The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease in two Caucasian case control cohorts. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):392-9. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.003. Epub 2012 May 30.
33. Hurtado O, Hernandez-Jimenez M, Zaruk JG, et al. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):392-9.

doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.003.

Epub 2012 May 30.

34. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7.

doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.

35. Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2012;7:113-8.

doi: 10.2147/CIA.S29366. Epub 2012 May 10.

36. Caamargo J, Gumes MJ, Franco A, Cacabelos R. Effects of citicoline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with

Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Apr;16(3):211-8.

37. Fernandes-Nova L, Alvares XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 May;16(4):279-84.

38. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Oct;16(8):597-607.

39. Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-cholin).

Neuropsychobiology. 1982;8(6):289-96.

40. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther*. 1990 Nov-Dec;12(6):489-95.

41. D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*. 1995 Aug;17(4):281-4.

42. Dinsdale JR, Griffiths GK, Castello J, et al. CDP-choline: repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers.

Arzneimittelforschung. 1983;33(7A):1061-5.

43. Lozano-Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2,817 cases. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(7A):1073-80.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.