

Производные этаноламина как нейропротекторные средства

Ю.И. Сысоев, И.А. Титович,
С.В. Оковитый, Б.Ю. Лалаев,

В.Ц. Болотова, А.Н. Кимаев, Е.В. Загладкина

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14А

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сысоев Юрий Игоревич – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Тел.: +7 (911) 277-46-61. E-mail: susoyev92@mail.ru

Титович Ирина Александровна – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ. Тел.: +7 (981) 832-63-12. E-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (911) 913-91-23. E-mail: okovityu@mail.ru

Лалаев Борис Юрьевич – заведующий кафедрой химической технологии лекарственных веществ СПХФУ, кандидат химических наук. Тел.: +7 (921) 558-02-62. E-mail: boris.lalaev@pharminnotech.com

Болотова Вера Цезаревна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 294-71-24. E-mail: okovityu@mail.ru

Кимаев Александр Николаевич – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ. Тел.: +7 (981) 858-12-49. E-mail: alexander.kimaev@pharminnotech.com

Загладкина Елизавета Владиславовна – студент 5 курса фармацевтического факультета СПХФУ. Тел.: +7 (911) 846-55-68. E-mail: elizaveta-zagladkina@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) приводят к тяжелым расстройствам, резко снижающим уровень жизни пациентов и имеющих высокую социальную значимость. Это обуславливает актуальность поиска новых препаратов фармакологической защиты мозга при различных повреждениях ЦНС. Большой интерес представляют производные этаноламина, в частности соли и эфиры диметилэтанолламина (ДМЭА), которые активно используются в неврологической практике при различных патологиях ЦНС. Производные этаноламина способны облегчать синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, стимулировать холинергическую нейротрансмиссию и улучшать пластичность нейрональных мембран. В результате повышается концентрация внимания, способность к запоминанию и воспроизведению полученной информации, оптимизируются познавательные и поведенческие реакции, снижается неврологический дефицит и эмоциональная неустойчивость. В данном обзоре рассматриваются используемые в клинической практике производные и соли этаноламина, их фармакологическая характеристика, а также возможные побочные эффекты.

Цель настоящего обзора – систематизация и актуализация имеющихся сведений о производных этаноламина и их солей как перспективных нейропротекторных средств.

Заключение. Производные этаноламина как нейропротекторные средства развивают свои эффекты постепенно, при введении их в течение недель или даже месяцев. В сравнении с существующими нейропротекторными и ноотропными средствами производные этаноламина демонстрируют не меньшую эффективность, показывая при этом высокий профиль безопасности. Возможными областями применения данных соединений могут быть заболевания ЦНС, характеризующиеся дегенеративными, травматическими или сосудистыми повреждениями, состояния, сопровождающиеся гипоксией и/или снижением физической работоспособности, а также когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: диметилэтанолламин, нейропротекция, цитиколин, холина альфосцерат.

Для цитирования: Сысоев Ю.И., Титович И.А., Оковитый С.В., Лалаев Б.Ю., Болотова В.Ц., Кимаев А.Н., Загладкина Е.В. Производные этаноламина как нейропротекторные средства. Фармация, 2019; 68 (1): 48–55. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-07>

ETHANOLAMINE DERIVATIVES AS NEUROPROTECTIVE AGENTS

Yu.I. Sysoev, I.A. Titovich, S.V. Okovityi, B.Yu. Lalaev, V.Ts. Bolotova, A.N. Kimaev, E.V. Zagladkina

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, 14A, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sysoev Yuriy Igorevich – post-graduate student of pharmacology and clinical pharmacology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (911) 277-46-61. E-mail: susoyev92@mail.ru

Titovich Irina Alexandrovna – assistant of pharmacology and clinical pharmacology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (981) 832-63-12. E-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Okovityi Sergey Vladimirovich – head of pharmacology and clinical pharmacology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), doctor of medical sciences, professor. Tel.: +7 (911) 913-91-23. E-mail: okovityy@mail.ru

Lalaev Boris Yurievich – head of chemical technology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), candidate of chemical sciences. Tel.: +7 (921) 558-02-62. E-mail: boris.lalaev@pharminnotech.com

Bolotova Vera Cesarevna – associate professor of pharmacology and clinical pharmacology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), candidate of pharmaceutical sciences. Tel.: +7 (911) 294-71-24. E-mail: okovityy@mail.ru

Kimaev Alexander Nikolaevich – assistant of pharmacology and clinical pharmacology department of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (981) 858-12-49. E-mail: alexander.kimaev@pharminnotech.com

Zagladkina Elizaveta Vladislavovna – student of pharmaceutical faculty of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (911) 846-55-68. E-mail: elizaveta-zagladkina@rambler.ru

SUMMARY

Introduction. Central nervous system (CNS) diseases lead to severe disorders that dramatically reduce the standard of living in patients and have a high social significance. This determines the relevance of a search for novel drugs for the pharmacological protection of the brain in various CNS injuries. Of great interest are ethanolamine derivatives, especially dimethylethanolamine (DMEA) salts and esters, which are actively used in neurological practice to treat various CNS diseases. Ethanolamine derivatives are able to facilitate the synthesis of acetylcholine and phosphatidylcholine in neuronal membranes, to stimulate cholinergic neurotransmission, and to improve the plasticity of neuronal membranes. This leads to the increases in the ability to concentrate, memorize, and reproduce the information received; to the optimization of cognitive and behavioral reactions; and to the reductions in neurological deficit and emotional instability. This review considers ethanolamine derivatives and salts used in clinical practice, their pharmacological characteristics, and possible side effects.

Objective: to systematize and update the existing information about ethanolamine derivatives and salts as promising neuroprotective agents.

Conclusion. Ethanolamine derivatives as neuroprotective agents develop their effects gradually when administered for weeks or even months. As compared with the available neuroprotective and nootropic agents, ethanolamine derivatives demonstrate no less efficiency, in this case showing a high safety profile. These compounds may be used to treat CNS diseases characterized by degenerative, traumatic or vascular lesions, conditions accompanied by hypoxia and/or decreased physical performance, as well as cognitive impairment.

Key words: dimethylethanolamine, neuroprotection, citicoline, choline alfoscerate.

For citation: Sysoev Yu.I., Titovich I.A., Okovityi S.V., Lalaev B.Yu., Bolotova V.Ts., Kimaev A.N., Zagladkina E.V. Ethanolamine derivatives as neuroprotective agents. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019, 68 (1): 48–55. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-07>

Введение

Одной из важных задач современной экспериментальной и клинической фармакологии является поиск новых лекарственных средств (ЛС), снижающих выраженность неврологических нарушений, возникающих вследствие различных повреждений ЦНС, прежде всего острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговых травм (ЧМТ), нейроинфекций.

В настоящее время эти патологические состояния являются ведущими причинами летальности и инвалидизации больных неврологического профиля. Например, в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, при этом на ишемический инсульт приходится 70–85% случаев; более 80% больных, перенесших инсульт, в той или иной степени становятся инвалидами. В России летальность в результате

ЧМТ занимает 2-е место среди всех причин и составляет при тяжелой степени тяжести более 60%, а среди причин развития инвалидизации ЧМТ – 1-е место [1]. Исход этих патологических состояний – угнетение познавательных, психических и двигательных функций, а также аффективные расстройства.

Основной группой препаратов, используемых для лечения последствий повреждений ЦНС, являются нейропротекторные и ноотропные средства, среди которых производные этаноламина, в частности, соли и эфиры диметилэтанолamina (ДМЭА), активно применяются в неврологической практике (см. таблицу).

Пик изучения производных ДМЭА и его солей приходится на 60–70-е годы XX века (см. рисунок). Тогда данные соединения рассматривались как перспективные средства для лечения многих неврологических заболеваний, сопрово-

**Некоторые производные этаноламина,
используемые в клинической практике**

Some ethanolamine derivatives used in clinical practice

Химическое название	Торговое название	Химическая формула
2-Диметилэтаноламин	Диметилэтаноламин (Деанол)	
2-Диметиэтаноламино, 2-(ацетиамидо) пентандиовая кислота (Диметилэтанолamina ацеглумат)	Нооклерин	
N,N-Диметил-2-гидроксиэтанаминия 4-ацетиамидобензоат (Диметилэтанолamina п-ацетиамидобензоат)	Деанер	
N,N-Диметил-2-гидроксиэтанаминия (2S,3S)-3карбоксив-2,3-дигидроксипропаноат (Диметилэтанол аминабитартрат)	-	
2-(Диметиламино) этилдигидрофосфат (N,N-Диметил этаноламина монофосфат)	Панкар (Панклар)	
N,N-Диметил-2-гидроксиэтанаминия 2,4-диоксопиримидин-5-карбоксилат (Диметилэтанолamina оротат)	Диметилэтанолamina наоротат	
[2-(Диметиламино)этил]-2-(4-хлорфенилкси) ацетат гидрохлорид (Диметилэтанол амин п-хлорофеноксиацетат гидрохлорид)	Ацефен	
N,N-Диметил-2-гидроксиэтанаминия 5-оксопирролидин-2-карбоксилат (Диметилэтанол аминапироглутамат)	-	
5'-О-[гидрокси({гидрокси [2-(триметиламмоний) этокси]фосфорил}окси) фосфорил]цитидин (Цитиколин)	Цераксон	
2,3-Дигидроксипропил 2-(триметиламмоний) этилфосфат (Холина альфосцерат)	Глиатилин	
Бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат	-	

ждающихся гибелью нервных клеток, например, ЧМТ, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона и др. Если посмотреть публикации на эти темы за 2003–2018 гг., то это будут исследования, посвященные применению производных ДМЭА в косметологии, при заболеваниях печени или же методам их количественного анализа, что выходит за рамки рассматриваемой проблемы. Отдельные статьи посвящены вопросам эффективности применения ДМЭА в гастроэнтерологии.

В последние 10 лет особый интерес также приобретают соединения, содержащие этаноламиновую структуру, например холина альфосцерат, деанола ацеглумат и, безусловно, один из наиболее эффективных нейропротекторов – цитиколин. Несмотря на то, что открываются все новые и новые механизмы действия каждого из них, в целом они имеют много общих фармакологических свойств. Приводим основные сведения об их механизмах действия и клинической эффективности, но не имеем цели более подробно останавливаться на них, поскольку существует множество обзоров, специально посвященных данным вопросам.

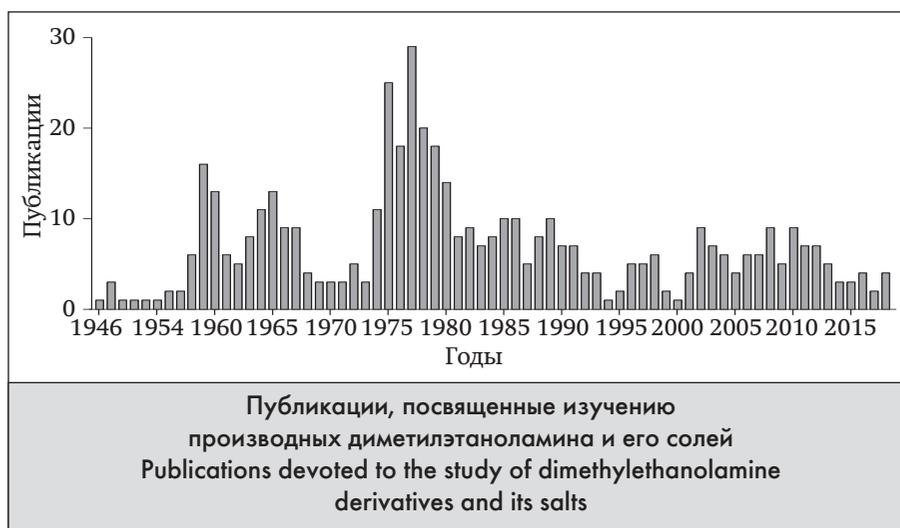
По мнению большинства авторов, ДМЭА проникает через гематоэнцефалический барьер, захватывается нейронами и клетками нейроглии, и непосредственно в нейронах метилируется до холина, включающегося в синтез ацетилхолина – одного из основных нейромедиаторов, участвующих в про-

цессах обучения и памяти [2]. Установлено, что даже незначительного добавочного количества холина достаточно для насыщения процесса образования ацетилхолина, а его избыток может способствовать синтезу фосфолипидов [3].

В то же время некоторые авторы предполагают, что для ДМЭА прекурсорный холиномиметический эффект не является ведущим. Например, в исследовании W.J.Weiner et al., проведенном на морских свинках, которым предварительно вводился амфетамин (предполагается, что средства, обладающие холиномиметическим действием, способны снижать выраженность амфетамин-индуцированного стереотипного поведения), он не продемонстрировал центрального холиномиметического действия [4]. Также показано, что деанол, в отличие от холина, не вызывает периферических холиномиметических эффектов [5].

При повреждении нейронов эффект ДМЭА может реализовываться за счет включения дополнительных механизмов действия:

- увеличения в головном мозге свободного холина, доступного для синтеза ацетилхолина, регулируя его высвобождение из фосфолипидов за счет кальцийзависимой обменной реакции [6];
- снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера для холина с уменьшением его «оттока» из головного мозга [7];
- непосредственного взаимодействия с холинэргическими рецепторами или же стимулирования выброса ацетилхолина [8];
- увеличения количества доступного в качестве субстрата холина для синтеза ацетилхолина в головном мозге [3];
- стимуляции превращения ДМАЭ в печени в фосфатидил-N,N-диметилэтаноламин и его производные, в дальнейшем метилирующиеся или гидролизующиеся с образованием холина в плазме или головном мозге [9];
- улучшения синаптических морфометрических параметров у старых животных (для диметилэтанолamina п-хлорофеноксиацетата) [10];



- уменьшения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет снижения образования малонового диальдегида, лизофосфолипидов, повышения активности супероксиддисмутазы и уровня восстановленного глутатиона в тканях.

Кроме того, ДМЭА может выступать в качестве «скэвенжера» свободных радикалов [11].

Диметилэтаноламин (ДМЭА) и его влияние изучали при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДГ). Так, в исследовании с участием 125 пациентов в возрасте от 6 мес до 20 лет (у 17 из них была эпилепсия), которое продолжалось в течение 4 нед и более, оценивалась возможность использования ДМЭА при гиперактивности, раздражительности, проблемах с концентрацией внимания и социальной адаптацией на фоне безуспешности лечения транквилизаторами, антипсихотиками и седативными препаратами. В результате у 68% пациентов, не имевших эпилепсии, улучшилась успеваемость в школе, снизилась утренняя гиперреактивность и раздражительность, у некоторых из них произошла нормализация аппетита. У 65% пациентов с эпилепсией улучшилось состояние [12].

Поскольку ДМЭА является предшественником ацетилхолина, была протестирована его эффективность в лечении различных заболеваний, связанных с недостатком ацетилхолина, например при болезни Альцгеймера. Как показали результаты исследования, продолжавшегося 2 мес, у больных не было отмечено достоверного улучшения состояния. По мнению авторов, это может быть обусловлено тем, что участники эксперимента находились на той стадии заболевания,

при которой уже сложно добиться каких-либо результатов [13].

ДМЭА ацеглумат представляет собой не соль диметилэтанолamina, а его комбинацию с N-ацетил-L-глутаминовой кислотой. Предполагается, что в такой комбинации холинотропное действие ДМЭА будет дополняться глутаматергическим действием N-ацетил-L-глутаминовой кислоты, что приведет к улучшению когнитивных функций [14]. Введение ДМЭА ацеглумата белым крысам в различных дозах при билатеральной окклюзии общих сонных артерий способствовало увеличению их выживаемости, что может быть обусловлено антигипоксической активностью ДМЭА [15]. ДМЭА ацеглумат препятствует подавлению биоэлектрической активности мозга в период ишемии и активирует восстановление суммарной мощности и максимальной амплитуды в период реперфузии. Введение препарата в условиях острой ишемии мозга ограничивает развитие фазы реактивной гиперемии и нивелирует фазу гипоперфузии, а также препятствует накоплению как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в ткани мозга [15].

ДМЭА п-ацетамидобензоат – параацетамидобензоатная соль ДМЭА – использовался для коррекции проблем с обучением, при поведенческих расстройствах [16], а также при болезни Гентингтона [17].

ДМЭА тартрат и битартрат. В отличие от других производных, ДМЭА тартрат и битартрат применялись в основном у здоровых добровольцев. В комбинации с экстрактом женьшеня, витаминами, минералами и микроэлементами они увеличивали работоспособность, снижали потребление кислорода, выраженность лактацидоза и частоту сердечных сокращений при одинаковом уровне нагрузки по сравнению с плацебо [18].

ДМЭА п-хлорофеноксиацетат гидрохлорид. В условиях эксперимента введение ДМЭА п-хлорофеноксиацетат гидрохлорида старым крысам в зависимости от дозы приводило к увеличению средней длины синаптических контактов при неизменности их численной плотности и к замедлению снижения плотности синаптических контактов при старении и отсутствии изменений их средней длины [10].

ДМЭА пироглутамат. В эксперименте на крысах изучали влияние перорально вводимого ДМЭА пироглутамата (DMEAp-Glu) на уровень ацетилхолина и холина в префронтальной коре

головного мозга на фоне предварительно введенного неостигмина. Обнаружено, что в зависимости от дозы введения DMEAp-Glu вызывал либо снижение уровня ацетилхолина в префронтальной коре головного мозга, либо достоверно значимое его увеличение. При этом уровень холина дозозависимо повышался у всех групп, получавших DMEAp-Glu [19]. Оценка фармакологической активности соединения на крысах в тесте пассивного избегания и в водном лабиринте Морриса продемонстрировала достоверное улучшение когнитивных функций. В контролируемом клиническом исследовании было изучено влияние перорального приема DMEAp-Glu на выраженность когнитивных расстройств, вызванных внутривенной инъекцией скополамина. Полученные результаты показали, что препарат способен уменьшать негативное влияние скополамина на долговременную память. Это позволило авторам предположить возможность его использования у больных с когнитивными нарушениями [19].

ДМЭА монофосфат. Описано клиническое применение ДМЭА монофосфата в качестве психостимулятора в психоневрологической практике. Показана возможность применения **ДМЭА гемисукуцината** в качестве средства коррекции возрастных нарушений ЦНС [16].

Появление 2 новых производных этаноламина – **цитиколина** и **холина альфосцерата** – ознаменовало новый этап в изучении механизмов действия и оценке клинической эффективности данной фармакологической группы. **Цитиколин** является аналогом естественного для организма соединения – цитидин 5'-дифосфохолина. В значительной мере этому соединению присущи свойства, характерные для производных этаноламина, но в дополнение к общим компонентам механизма действия ДМЭА для него специфично [20]: уменьшение высвобождения глутамата в экстрацеллюлярное пространство; снижение активности фосфолипазы A2 в клеточных мембранах и митохондриях, уменьшение уровня арахидоновой кислоты и свободных жирных кислот после реперфузии в мозге; увеличение синтеза восстановленного глутатиона за счет превращения в холин-S-аденозил-L-метионин; ослабление или предотвращение апоптоза путем влияния как на внутренний, так и на внешний апоптотические пути; стимуляция нейрогенеза. Также цитиколин активирует ангиогенез через усиление экспрессии сосудистого фактора роста (VEGF). Данный эффект может быть связан с активацией субстра-

та инсулинового рецептора-1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) – модулятора дифференциации клеток сосудистого эндотелия, вносящего вклад в экспрессию VEGF.

N-ацетил-аспартат (NAA) – важный метаболит обнаруживается в основном в пирамидальных нейронах. Он вовлечен в процессы нейрональной пластичности, аксон-глиальной передачи, энергообразования в митохондриях и метаболизма миелина; рассматривается как суррогатный маркер целостности и жизнеспособности нервных клеток. Прием цитиколина метамфетамин-зависимыми пациентами приводил к устойчивому увеличению уровня NAA (а также холина) в префронтальной коре после 2-й и 4-й недель лечения.

На экспериментальных моделях фокальной и глобальной ишемии головного мозга цитиколин оказывал эффекты на различных стадиях ишемического каскада [21]. Мета-анализ 14 экспериментальных исследований ишемического инсульта подтвердил способность цитиколина достоверно снижать объем повреждения у животных, как на моделях перманентной, так и временной ишемии [22]. В большинстве клинических исследований цитиколин снижал выраженность неврологической симптоматики, демонстрируя достоверное улучшение состояния пациентов по критериям BI95, mRS1 и NIHSS1 [23].

Холина альфосцерат. Доклинические исследования показали, что у крыс холина альфосцерат увеличивал выброс ацетилхолина в гиппокампе, улучшал обучаемость и память, снижал выраженность когнитивного дефицита на экспериментальных моделях стареющего мозга и уменьшал скополамин-индуцированную амнезию. На фоне его применения у животных редуцировались микроанатомические изменения в головном мозге, и предотвращалось снижение плотности холинорецепторов [24]. Наиболее широко холина альфосцерат изучался у пациентов с деменцией различной этиологии. Было отмечено улучшение состояния пациентов, особенно имевших нарушения памяти и концентрации внимания. По эффективности холина альфосцерат превзошел ацетил-L-аргинин. У 789 пациентов с сосудистой деменцией использование препарата улучшало память и концентрацию внимания, снижало выраженность аффективных и соматических расстройств. По шкале SCAG у этих больных холина альфосцерат оказался эффективнее цитиколина [25].

Новые производные этаноламина. Появление высокоэффективных производных этаноламина подтолкнуло исследователей к поиску новых соединений в этом классе. В настоящее время активно изучается возможность применения оригинального производного этаноламина – бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата – в качестве средства коррекции неврологических нарушений. В условиях эксперимента было показано, что на модели ишемии головного мозга у крыс данное соединение улучшает координацию движений, а также увеличивает общую двигательную и поисково-исследовательскую активность по сравнению с контрольными животными [26]. Аналогичные результаты были получены на модели ЧМТ у крыс. При этом профиль фармакологической активности был схож с цитиколином [27]. На моделях острой гемической, гистотоксической и гипоксической гипоксии была продемонстрирована антигипоксическая активность этого соединения [28]. Также данное соединение ускоряло восстановление работоспособности после нагрузок у мышей в эксперименте с использованием теста вынужденного плавания [29], что позволяет рассматривать его и другие соединения из данной группы в качестве перспективных актопротекторных средств.

Производные этаноламина традиционно считаются препаратами с хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Так, применение ДМЭА тартрата у здоровых добровольцев не приводило к статистически значимому изменению артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, уровня холестерина в крови, кислотности желудочного сока (однако объем желудочного сока увеличивался) [30]. При этом у больных с различной патологией частота развития побочных эффектов может сильно варьировать. В то время как в одних исследованиях ДМЭА практически не оказывал никаких нежелательных лекарственных реакций, не изменял показателей крови и мочи, не влиял на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, в других случаях его прием мог провоцировать назальную и оральную гиперсекрецию, диспноэ, сонливость, заторможенность и спутанность сознания. Эти эффекты в значительной мере являются дозозависимыми и уменьшаются при снижении дозы ДМЭА [16].

Особого внимания заслуживает связь между применением ДМЭА и риском развития аффективных расстройств. D.S. Janowsky et al. выдвигают

нули гипотезу, что холинергическая и адренергическая системы в ЦНС влияют на настроение, причем делают это реципрокно. В частности, доминирование холинергических влияний в головном мозге может провоцировать депрессию, в то время как преобладание катехоламинергических или серотонинергических – манию. Такое предположение согласуется с результатами ряда клинических наблюдений [31]. Показано, что холиноблокаторы могут иметь антидепрессивную активность [32], а эффект трициклических антидепрессантов, помимо их адрено- и/или серотониномиметического действия, может быть обусловлен антихолинергическим действием [33].

ДМЭА, особенно в высоких дозах, может создавать дисбаланс между холино- и адренергическими влияниями в ЦНС за счет субстратного усиления холинергической передачи, что может приводить к нарушениям в настроении. В исследовании D.E. Casey [34] описаны аффективные нарушения на фоне приема ДМЭА в дозе 1000–2500 мг/сут у 8 участников из 38, хотя у некоторых пациентов никаких побочных эффектов не наблюдалось и при достижении дозы в 6000 мг/сут. Эти побочные эффекты отмечались у людей с явной предрасположенностью к аффективным расстройствам. У пациентов со сниженным настроением они проявлялись депрессией, суицидальными мыслями, спутанностью сознания, асоциальными чертами поведения, вегетативными нарушениями, анорексией, диссомнией. В противоположность, у больных с исходной гипоманией возникали эйфория, повышенная двигательная активность, расстройства речи, снижалась потребность во сне, могли возникать признаки мании величия, гиперсексуальность и другие расстройства поведения. Очевидно, пациенты с аффективными расстройствами в анамнезе более восприимчивы к нейрохимическому дисбалансу в головном мозге, вызванному приемом ЛС. Традиционно применение ДМЭА не рекомендуется при беременности, лактации, психических заболеваниях и судорожных состояниях [16].

Заключение

Несмотря на многообразие солей и эфиров этаноламина, все они проявляют достаточно схожие фармакологические свойства, что неоднократно показано в экспериментальных и клинических исследованиях. Опыт применения в неврологической практике других производных этаноламина, например блокаторов Н1-гистаминовых рецепто-

ров, таких как доксиламин или димедрол, не рассматривался. Не исключается вероятность того, что данные соединения также могут иметь общие свойства, характерные для веществ, описанных в данном обзоре.

Согласно результатам опубликованных работ, производные этаноламина как нейропротекторные средства развивают свои эффекты постепенно, при введении в течение недель или даже месяцев. В сравнении с существующими нейропротекторными и ноотропными средствами производные этаноламина демонстрируют не меньшую эффективность, показывая при этом высокий профиль безопасности.

Возможными областями применения данных соединений могут быть заболевания ЦНС, характеризующиеся дегенеративными, травматическими или сосудистыми повреждениями, состояния, сопровождающиеся гипоксией и/или снижением физической работоспособности, а также когнитивными нарушениями. Однако ввиду возможного возникающего дисбаланса между медиаторными системами головного мозга, производные ДМЭА следует с осторожностью назначать людям с риском возникновения аффективных расстройств.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Амчславский В.Г. Применение цитиколина (цераксон) при лечении последствий травмы мозга. *Терапия*, 2016; 2: 76–81. [Amtsheslavsky V.G. The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of the consequences of brain injury. *Terapiya*, 2016; 2: 76–81 (in Russian)].
2. Kapoor V.K., Dureja J., Chadha R. Synthetic drugs with anti-ageing effects. *Drug discovery today*, 2009; 14 (17): 899–904. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.07.006
3. Haubrich D.R., Wang P.F., Clody D.E., Wedeking P.W. Increase in rat brain acetylcholine induced by choline or deanol. *Life sciences*, 1975; 17(6): 975–80.
4. Weiner W.J., Kanapa D.J., Klawans H.L. The effect of dimethylaminoethanol (DEANOL) on amphetamine-induced stereotyped behavior (AISB). *Life sciences*, 1976; 19 (9): 1371–6.
5. Davis K.L., Hollister L.E., Barchas J.D., Berger P.A. Choline in tardive dyskinesia and Huntington's disease. *Life sciences*, 1976; 19 (10): 1507–15.
6. Freeman J.J., Jenden D.J. The source of choline for acetylcholine synthesis in brain. *Life Sciences*, 1976; 19 (7): 949–62.
7. Cornford E.M., Braun L.D., Oldendorf W.H. Carrier mediated blood-brain barrier transport of choline and certain choline analogs. *Journal of neurochemistry*, 1978; 30 (2): 299–308.

8. Pomeroy A.R., Raper C. Cholinomimetic activity of dimethylamino-ethanol, and propanol and related compounds. *European journal of pharmacology*, 1972; 17 (1): 81–6.
9. Jope R.S., Jenden D.J. Dimethylaminoethanol (deanol) metabolism in rat brain and its effect on acetylcholine synthesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1979; 211 (3): 472–9.
10. Giuli C., Bertoni-Freddari C., Pieri C. Morphometric studies on synapses of the cerebellar glomerulus: the effect of centrophoxine treatment in old rats. *Mechanisms of ageing and development*, 1980; 14 (1): 265–71.
11. Malanga G., Aguiar M.B., Martinez H.D., Puntarulo S. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. *Drug Metab Lett*, 2012; 6 (1): 54–9.
12. Oettinger L. The use of Deanol in the treatment of disorders of behavior in children. *The Journal of pediatrics*, 1958; 53 (6): 671–5.
13. Fisman M., Merskey H., Helmes E. Double-blind trial of 2-dimethylaminoethanol in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 1981; 138 (7): 970–2.
14. Levin E.D., Rose J.E., Abood L. Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1995; 51 (2): 369–73.
15. Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. Изучение противогипоксической активности нооклерина. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2006; 12: 71–73. [Makarova L.M., Prihodko M.A., Pogorely V.E. Study of antihypoxic activity of noctolin. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2006; 12: 71–3 (in Russian)].
16. Karen, E., Haneke M.S. Dimethylethanolamine (DMAE) [108-01-0] and Selected Salts and Esters: Review of Toxicological Literature (Update). Report on National Institute of Environmental Health Sciences Contract No. N01-ES-65402, 2002. [Electronic resource]. National Toxicology Program, 2018. Access mode: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/dmct_508.pdf (circulation date: 15.06.2017).
17. De Silva L. Biochemical mechanisms and management of choreiform movement disorders. *Drugs*, 1977; 14 (4): 300–10.
18. Peralisi G., Ripari P., Vecchiet L. Effects of a standardized ginseng extract combined with dimethylaminoethanolbitartrate, vitamins, minerals, and trace elements on physical performance during exercise. *Clinical therapeutics*, 1990; 13 (3): 373–82.
19. Blin O., Audebert C., Pitelet S. et al. Effects of dimethylaminoethanol pyroglutamate (DMAE p-Glu) against memory deficits induced by scopolamine: evidence from preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology*, 2009; 207 (2): 201–12. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1648-7>
20. Martynov M.Y., Gusev E.I. Current knowledge of neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischaemic stroke. *J. Exp. Pharmacol.*, 2015; 7: 17–28. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63544>
21. Schabitz W.R., Weber J., Takano K., Sandage B.W. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J. Neurol. Sci.*, 1996; 138 (1–2): 21–5.
22. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *Journal of neurochemistry*, 2012; 123 (2): 217–25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>
23. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*, 2011; 42 (1): 36–39. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.605568>
24. Amenta F., Parnetti L., Gallai V., Wallin A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches. *Mechanisms of ageing and development*, 2001; 122 (16): 2025–40.
25. Moreno M.D.J.M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics*, 2003; 25 (1): 178–93.
26. Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность нового производного аминокэтанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017; 80 (5): 3–6. [Titovich I.A., Sysoev Y. I., Bolotova V.C., Okovityi S.V. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya, 2017; 80 (5): 3–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-5-3-6>
27. Сысоев Ю.И., Оковитый С.В., Узугбунам Б. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. *Биомедицина*, 2018; 2: 95–105. [Sysoev Yu.I., Okovityi S.V., Uzuogbunam B. The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurological deficit in rats after traumatic brain injury. *Biomeditsina*, 2018; 2: 95–105 (in Russian)].
28. Титович И.А., Болотова В.Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминокэтанола. *Биомедицина*, 2016; 2: 77–83. [Titovich I.A., Bolotova V.C. Experimental study of antihypoxic activity of a new derivative aminoethanol. *Biomeditsina*, 2016; 2: 77–83 (in Russian)].
29. Оковитый С.В., Радько С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2018; 81 (4): 28–32. [Okovityi S.V., Radko S.V. Influence of various pharmacological agents on physical work capacity restoration after training loads in experimental animals. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*, 2018; 81 (4): 28–32 (in Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-28-32>
30. Murphree H., Pfeiffer C., Backerman C. The stimulant effect of 2-dimethylaminoethanol (deanol) in human volunteer subjects. *Clin. Pharmacol.*, 1960; 1: 303–10.
31. Janowsky D.S., Davis J., El-Yousef M.K. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *The Lancet*, 1972; 300 (7778): 632–5.
32. Safer D.J., Allen R.P. The central effects of scopolamine in man. *Biological psychiatry*, 1971; 3 (4): 347–55.
33. Maas J.W. Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 1975; 32 (11): 1357–61.
34. Casey D.E. Mood alterations during deanol therapy. *Psychopharmacology*, 1979; 62 (2): 187–91.

Поступила 07 сентября 2018 г.