

ՀՏԴ 616.831– 005.1

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-65

**Պիրիմիդինային նուկլեոտիդները որպես ուղեղի արյան
շրջանառության խանգարումների շտկման հեռանկարային
նյարդապաշտպան միջոցներ**

Մ.Ս. Խաչատրյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ֆարմացիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. ուղեղային արյան շրջանառություն, ուրիդին, ցիտիդին, նյար-
դապաշտպանություն, իշեմիկ կաթված*

Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների դեղաբանական շտկման բացառիկ կարևորությունը հիմնավորվում է ուղեղային հյուսվածքի բարձր մետաբոլիկ ակտիվությամբ և թթվածնի ու գլյուկոզի սպառման ամենաբարձր ցուցանիշով: Չնայած ուղեղի արյան շրջանառության ինքնականոնավորման մեծ հնարավորություններին՝ ուղեղային հյուսվածքը չափազանց զգայուն է նեյրոններում էներգետիկ պաշարների անբավարարության հանդեպ [30,35]:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումների հետևանքով գրանցվող մահացությունը և հաշմանդամությունը զբաղեցնում են առաջատար դիրք [36]՝ թեպետ վերջին տարիներին նյարդաբանության, ֆարմակոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ոլորտում հասած հաջողություններին: Ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների հիմքում ընկած մեխանիզմների բազմակողմանի ուսումնասիրությամբ հիմնավորվել են դրա դեղաբանական նյարդապաշտպան շտկման ժամանակակից մոտեցումները՝ ներառյալ կալցիումական մղանցքները, NMDA և AMPA ընկալիչների պաշարիչները, գլյուտամատի ձեռքազատման արգելակիչները, ԳԱԿԹ և ադենոզինային ընկալիչների ագոնիստները, նեյրոտրոֆիկ գործոնները, ազոտի օքսիդի սինթեզի արգելակիչները, հակաօքսիդանտները, հակաբորբոքային դեղերը, թաղանթ կայունացնող միջոցները և այլն [16,22,46]: Նշված դեղաբանական խմբերի կիրառումը արյան շրջանառության խանգարումների ամենատարածված պաթոլոգիայի՝ ինսուլտի դեպքում ուղղված է ուղեղի իշեմիզացված հատվածում արյան հոսքի

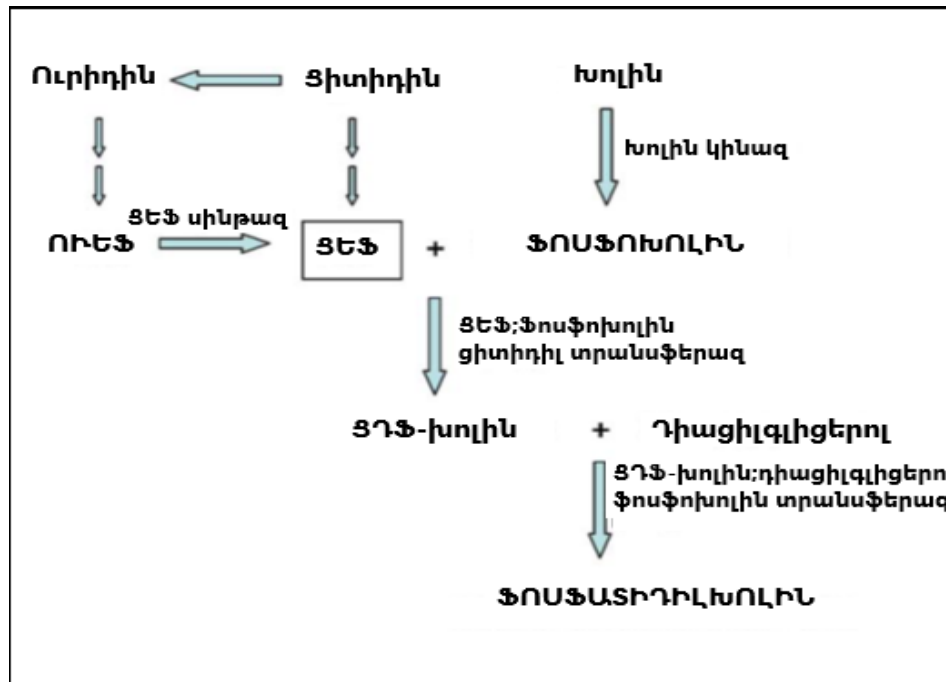
վերականգնմանը և իշեմիկ կիսաստվերում [penumbra] նեյրոնների պահպանմանը [9]: Այդ նպատակով կլինիկական պայմաններում արդյունավետություն է ցուցաբերել հյուսվածքային պլազմինոգենն ակտիվացնող գործոնը՝ rt-PA [20]: Իսկ նախակլինիկական հետազոտություններում փորձարկված նյարդապաշտպան մեծ քանակի միջոցներից միայն եզակիներն են կլինիկայում արդյունավետություն ցուցաբերել, այն էլ որոշակի սահմանափակումներով [29]: Նյարդապաշտպան դեղերի կիրառումը, ինչպես վկայում են կլինիկական փորձարկումները, հիմնականում ուղղված է հետիշեմիկ բարդությունները կանխելուն կամ վերացնելուն [26]:

Ինսուլտի նյարդապաշտպան թերապիայում իրենց ուրույն տեղն ունեն և մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում էնդոգեն միացությունների հիման վրա ստեղծված միջոցները: Դրա ապացույցն են ԳԱԿԹ-էրգիկ միացությունները, մի շարք պեպտիդներ, նուկլեոզիդներ [48]:

Էնդոգեն ծագման միացություններից բարձր արդյունավետությամբ կիրառվում են պիրիմիդինային նուկլեոզիդների նմանակները [21]: Հատկապես ուշադրության են արժանացել թաղանթապաշտպան հատկություններով օժտված ուրիդինը և ցիտիդինը: Նշված նուկլեոզիդները նախանյութեր են պիրիմիդինային նուկլեոտիդների՝ ցիտիդին մոնոֆոսֆատի (ՑՄՖ), ցիտիդին եոֆոսֆատի (ՑԵՖ), ուրիդին դիֆոսֆատի (ՈւԴՖ), ուրիդին եոֆոսֆատի (ՈւԵՖ) սինթեզի համար: Հայտնի է, որ ՑՄՖ-ը, ՈւԴՖ-ը և ՈւԵՖ-ը ընդգրկված են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզում, որոնք կարգավորում են բջջի մետաբոլիզմը և սպիտակուցի սինթեզը: Կենսաբանորեն ակտիվ այս պիրիմիդինային նուկլեոտիդները մասնակցում են նաև նյարդաթաղանթի ձևավորմանը, ուղեղում գլիկոգենի սինթեզին, նպաստում են միելինային թաղանթի վերականգնմանը՝ բարելավելով նյարդային ազդակների հաղորդման գործընթացը, մասնակցելով ուղեղի տարբեր ֆունկցիաներում [3,24,33,45]:

Այսպիսով, ցիտիդինը [որպես ՑԵՖ] և ուրիդինը, որն առաջին հերթին վերածվում է ՈւԵՖ-ի և այնուհետև ՑԵՖ-ի, նպաստում են նյարդաթաղանթի ֆոսֆատիդիլխոլինի և ֆոսֆատիդիլթառոլամինի կենսասինթեզին՝ կազմելով Քենեդիի մետաբոլիկ ցիկլը [24,31], (նկար 1): Ցիտիդին-5-մոնոֆոսֆատը նույնպես մասնակցում է նյարդային թաղանթի ճարպերի սինթեզին, մասնավորապես սֆինգոմիելինի, որը միելինային թաղանթի հիմնական բաղադրիչն է: ՈւԴՖ-ն և ՈւԵՖ-ը մասնակցում են գլիկոլիզի գործընթացին ՈւԴՖ-գլյուկոզի սինթեզի միջոցով: Ուրիդին-5-եոֆոսֆատը նաև նեյրոնների և միելինային թա-

դանթի գլխկոլիպիդների սինթեզի կոֆերմենտ է՝ լրացնելով ցիտիդին մոնոֆոսֆատի ազդեցությունը [1,33]:



Նկար. Ֆոսֆատիդիլսուրեմի կենսասինթեզի Քենեդիի ուղի (24)

ՏԵՖ-ցիտիդին եոֆոսֆատ

ՈւԵՖ-ուրիդին եոֆոսֆատ

ՏԴՖ-ցիտիդին դիֆոսֆատ

Ավելին, հետազոտությունները ցույց են տվել նաև ուրիդինի փոխկապակցվածությունն այլ նյարդափոխադրիչ համակարգերի հետ: Այսպես, ապացուցված է, որ ուրիդինն ուղեղում նպաստում է զամմա ամինոկարապաթթվի մակարդակի բարձրացմանը, ինչպես նաև փոխազդում է դոֆամիներգիկ համակարգի հետ՝ նվազեցնելով դոֆամինային ընկալիչների քանակը [37,41]:

Ուրիդինը, ինչպես նաև այլ ուրիդինային նուկլեոտիդներ, ունեն նաև լրացուցիչ դեր կենտրոնական նյարդային համակարգում՝ որպես ազդանշանային մոլեկուլներ: Այսպես, ուրիդինային նուկլեոտիդների ազդեցության մեխանիզմների ուսումնասիրությունները վկայում են, որ վերջիններս, ինչպես նաև ՈւԴՖ-գլյուկոզը, գլխուղեղի վրա իրենց ազդեցությունն իրականացնում են՝ կապվելով պիրիմիդինային ընկալիչների տարատեսակների՝ P2Y2, P2Y4, P2Y6 և P2Y14 հետ [24,42]:

Հետաքրքիր տվյալներ են արձանագրված ուղեղի լուկալ (տեղային) իշեմիկ խանգարումների պայմաններում: Այսպես, փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՈԻԵՖ-ը, սպեցիֆիկ P2Y պուրիներգիկ ընկալիչների ակտիվացմամբ միջնորդավորված, ցուցաբերում է անոթալայնիչ ազդեցություն, հատկապես կոլատերալների նկատմամբ, ինչի հետևանքով ուղեղային արյան հոսքը մեծանում է, փոքրանում են նեկրոտիկ տարածքը և ուղեղի այտուցը [42]:

Հանդիսանալով նեյրոակտիվ մոլեկուլ՝ ուրիդինն ընդգրկված է կարևորագույն կենտրոնական նյարդային ֆունկցիաների կարգավորման մեջ, ինչպիսիք են նրա քունը խթանող, հակաէպիլեպտիկ ազդեցությունները, հիշողության ֆունկցիաների և նեյրոնալ պլաստիկության բարելավումը [3]:

Օրգանիզմում ցիտիդինը ցիտիդին դեամինազա ֆերմենտի մասնակցությամբ վերափոխվում է ուրիդինի: Ընդ որում հայտնի է, որ մարդու օրգանիզմում շրջանառվող պիրիմիդիններից գերակշռում է ուրիդինը, իսկ առնետների մոտ՝ ցիտիդինը, ինչը պայմանավորված է պլազմայում ցիտիդին դեամինազ ֆերմենտի ակտիվության տարբերությամբ [24]:

Հիմնվելով Կոնֆորդի և Օլդենդորֆի [1975] հետազոտությունների վրա՝ ցույց է տրված, որ ուրիդինն ունակ է թափանցելու ուղեղարյունային պատնեշով, մինչդեռ ցիտիդինը և դրա համապատասխան հիմքերը չեն թափանցում: Սակայն նուկլեոզիդների փոխադրման վերաբերյալ հետագա հետազոտությունները ենթադրում են, որ ուրիդինը, ինչպես և ցիտիդինը, այնուամենայնիվ կարող են թափանցել ուղեղարյունային պատնեշով համապատասխան գրադիենտային փոխադրիչների միջոցով [3,24]: Ուրիդինը (ուրիդին մոնոֆոսֆատի ձևով) հայտնաբերվել է կերակրող մայրերի կաթում [43], ինչի հիման վրա հեղինակները ենթադրում են, որ այն ներգրավված է պլազմայում առկա միջնորդանյութերով կարգավորվող ուղեղի զարգացման մի շարք կոմպենսատոր մեխանիզմներում:

Բերված տվյալները, ինչպես նաև ուղեղի կողմից ուրիդինի զավթման բարձր մակարդակը [24], վերջինիս ցածր թունայնության [33] հետ մեկտեղ հիմք հանդիսացան դրա թերապևտիկ նպատակներով կիրառման համար:

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների բազմակողմանի կենսաբանական ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ վերջիններիս լայն կիրառման համար տարբեր դեղերի և դեղային համակցումների ձևով [7, 17]: Հատկապես արժևորվում է դրանց թաղանթ կայունացնող հատկություններով պայմանավորված կիրառումը՝ որպես նյարդապաշտպան միջոցներ: Ուրիդինի և ցիտիդինի նուկլեոտիդների հիման վրա ստեղծ-

ված դեղերն ավելի քան 40 տարի կիրառվում են ծայրամասային նյարդային այնպիսի խանգարումների ժամանակ, ինչպիսիք են դիաբետիկ և ալկոհոլային նեյրոպաթիաները, եռանիստ նյարդի բորբոքումը և այլն [1, 6, 7, 23], ընդ որում, պայմանավորված պիրիմիդինների բացահայտվող նոր հատկություններով, այս ոլորտում անընդհատ աճում է հետաքրքրությունը դրանց հանդեպ, և ստեղծվում են նոր համակցված դեղամիջոցներ [21]: Մեծ ուշադրության է արժանանում նաև այս նուկլեոտիդների հիման վրա ստեղծված նոր համակցումների կիրառումը կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումների դեպքում, ներառյալ ուղեղի իշեմիկ կաթվածը [27,32,34]:

Այսպես, ռեպերֆուզիայով պայմանավորված առնետների գլխուղեղի իշեմիայի փորձարարական մոդելների կիրառմամբ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ուրիդին 5'-եռֆոսֆատը 90 մկգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծման պայմաններում ցուցաբերել է վիճակագրորեն հավաստի պաշտպանիչ ազդեցություն [40]: Մեկ այլ հետազոտության մեջ ցույց է տրված, որ նորածին առնետների մոտ հիպերօքսիայով մակածված գլխուղեղի վնասման դեպքում ուրիդինի կիրառումը հինգ օր տևողությամբ փոքրացրել է ապոպտոտիկ բջիջների քանակը հիպոկամպի ինչպես CA1, այնպես էլ CA3 հատվածներում, որի շնորհիվ ուրիդինը բարելավել է ուսուցման և հիշողության գործընթացները գլխուղեղի վնասվածքից անգամ 40օր հետո [14]:

Որպես նեյրոակտիվ միացություն՝ ուսումնասիրվել են նաև ուրիդինի հակաէպիլեպտիկ ակտիվությունը [41] և Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակ հիշողության վրա ունեցած ազդեցությունը [4]: Արձանագրվել է նաև, որ ՌԻՄՖ-ի և դոկուսահեքսանաթթվի համատեղ ներմուծումը վերականգնում է դոֆամիներգիկ նյարդահաղորդականությունը Պարկինսոնի հիվանդության փորձարարական մոդելում [25]: Դե Բրունի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ուրիդինի և խոլինի կիրառումը հանգեցրել է ընտրողական ուշադրության և տարածական ուսուցման բարելավման ճանաչողական խանգարումների պայմաններում [8]: Վերջապես ուրիդին մոնոֆոսֆատի ներառումը գերբիլների օրական սննդակարգում չորս շաբաթվա ընթացքում բարձրացրել է ֆոսֆատիդիլիտին, ֆոսֆատիդիլէթանոլամին և ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ ֆոսֆոլիպիդների մակարդակը [44]:

Ցիտիդինի նուկլեոտիդների ակտիվությունը նույնպես հիմք է հանդիսացել ուսումնասիրելու վերջիններիս արդյունավետությունը նյարդաբանական խանգարումների դեպքում: ՑԴՖ-ի նյարդապաշտպան ազդեցությունը բացատրվում է մի շարք մեխանիզմներով, ինչպիսիք են ապոպտոզի կանխումը, նեյրոնների թաղանթի կառուց-

վածքային ֆոսֆոլիպիդների կենսասինթեզին մասնակցությունը, ֆոսֆոլիպազա A2-ի քանակի նվազեցումը, ուղեղային նյութափոխանակության ակտիվացումը, նորադրենալինի, դոֆամինի քանակների բարձրացումը ԿՆՀ-ում, միտոքոնդրիալ կարդիոլիպինի (բացառիկ միտոքոնդրիալ ֆոսֆոլիպիդ, որը հարուստ է չհագեցած ճարպաթթուներով) քանակի պահպանումը [5,32]: Համաձայն Ռ. Գինեմեզի և համահեղինակների՝ նյարդապաշտպան ազդեցության դրսևորման մեջ դեր ունի նաև ՅԴՖ-ի ուղեղային հյուսվածքում թրոմբոցիտ ակտիվացնող գործոնի քանակությունը նվազեցնելու հատկությունը, ինչը պայմանավորված է վերջինիս սինթեզի համար պատասխանատու խոլինֆոսֆոտրանսֆերազ ֆերմենտի ինակտիվացումով [13]:

Այսպես, Քենեդիի ֆոսֆատիդիլխոլինի կենսասինթեզի գործընթացում որպես էնդոգեն միջանկյալ միացություն հանդիսացող ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինի (Ցիտիկոլինի) նյարդապաշտպան ակտիվությունը գնահատվել է սուր և քրոնիկ իշեմիկ ինսուլտի և գլխուղեղի տրավմատիկ վնասվածքի դեպքում ինչպես փորձարարական, այնպես էլ կլինիկական հետազոտություններում: Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ցիտիդին դիֆոսֆատը իշեմիկ ինսուլտով, էմբոլիկ իշեմիկ ինսուլտով, ներուղեղային արյունազեղման, ուղեղի հիպոքսիայի և ճանաչողական անբավարարության [27] դեպքում ցուցաբերում է դրական ազդեցություն շնորհիվ խոլինի բաղադրիչի, քանի որ ցիտիդին մոնոֆոսֆատը և ցիտիդինն առանձին չունեն որևէ ազդեցություն՝ ուղեղարյունային պատենշով դժվար թափանցելիության հետևանքով [24,45]:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՅԴՖ-խոլինի ընդունումը բարելավում է Ալցհեյմերով հիվանդների մտավոր ունակությունը: Ցիտիկոլինով բուժվող անոթային դեմենցիայով հիվանդների հետազոտության արդյունքում հաստատվել է, որ ուղեղի արյունամատակարարման բարձրացման և կոգնիտիվ ֆունկցիաների բարելավման միջև առկա է կոռելյացիա [18]: Ավելին, ինսուլտի որոշ ձևերի կլինիկական հետազոտությունները վկայում են ՅԴՖ-խոլինի արդյունավետությունը [19]: Հաստատվել է, որ ցիտիկոլինի ներերակային ներմուծումը տարբեր դեղաչափերով տարբեր տևողությամբ բուժման ժամանակ նկատելիորեն բարելավել է նյարդաբանական ֆունկցիաները, նպաստել է շարժողական և կոգնիտիվ ֆունկցիաների վերականգնմանը [2,18]:

Ցույց է տրված, որ ցիտիդին 5'-դիֆոսֆոխոլինը (Ցիտիկոլինը) կանխում է իշեմիկ օջախի տարածումը ինսուլտով հիվանդների մոտ՝ շնորհիվ գլյուտամատի կոնցենտրացիայի նվազեցման: Դրա հետ մեկ-

տեղ այն տարածուն ինսուլինի դեպքում նպաստում է այտուցի փոքրացմանը գլխուղեղի տարբեր կառույցներում [19]:

Կան նաև հավաստի տվյալներ ցիտիկոլինի՝ ուղեղային արյունահոսքի վրա դրական ազդեցության վերաբերյալ [47]: Միջին ուղեղային զարկերակի կապման և սակավաշարժության պայմաններում ցիտիկոլինի միանվագ ներարկումը 12,5մգ/կգ դեղաչափով, ն/ո, բարելավում է ուղեղի տեղային արյան շրջանառությունը [50]: Ցիտիկոլինն ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու ունակության հետ մեկտեղ օժտված է նաև սակավաշարժությամբ պայմանավորված վարքային փոփոխությունները [52] և տագնապը շտկելու ունակությամբ [38]:

Չափազանց կարևորվում է սուր իշեմիայի պայմաններում ցիտիկոլինի ազատ ռադիկալներ կապելու հատկությունը՝ դանդաղեցնելով բջջի վնասումը [12]:

Ընդհանուր քնային զարկերակի փորձարարական մոդելում [11] և սակավաշարժության պայմաններում [39,51] ցիտիկոլինի ազդեցության գնահատման հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջինիս ներմուծումը կանխում է նյարդային բջիջների մահը, բարելավում է խափանված հիշողությունը և վարքը:

Մեկ այլ հետազոտության մեջ ցույց է տրվել, որ թունավոր կուպրիզոնով հարուցված դե- և ռեմիելինացիայով մկների մոդելներում ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինը բարելավել է միելինային պրոտեոլիպիդային սպիտակուցի էքսպրեսիան [15]: Ե. Նակագակիի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտությունը վկայում է, որ ցիտիդին դիֆոսֆատ խոլինի և դոկոսահեքսանաթթվի համակցումը կանխում է հիպոկամպի CA1 հատվածում նյարդային բջիջների մահը երկկողմանի ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով առաջացած փորձարարական իշեմիայի պայմաններում [10]:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները, որոնք նվիրված են ցիտիդինի և ուրիդինի զուգակցման ազդեցության ուսումնասիրմանն ուղեղային արյան շրջանառության փորձարարական խանգարումների պայմաններում, ցույց են տվել դրանց նյարդապաշտպան ազդեցությունն ուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում: Այսպես, ընդհանուր քնային զարկերակի կապման հետևանքով գրանցվող ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում ինչպես ուրիդինի և ցիտիդինի 10մգ/կգ, այնպես էլ դրանց համակցման ն/ո ներարկումը ցիտիդին-5-մոնոֆոսֆատի 5մգ/կգ և ուրիդինի ֆոսֆատային աղերի 3մգ/կգ դեղաչափով ուղեկցվում է ուղեղի կեղևի տեղային արյան հոսքի խթանմամբ, որը բերում է ուղեղային արյու-

նամատակարարման բարելավման ընդհուպ մինչև նախաիշեմիկ մակարդակ [49]:

Միջին ուղեղային զարկերակի ինսուլտով մոդելավորված փորձարարական կաթվածի պայմաններում պիրիմիդինային նուկլեոտիդների համակցված կիրառումն ուղեկցվում է նյարդավարքային խանգարումների [28] և գլխուղեղի հյուսվածքի ձևաբանական փոփոխությունների շտկմամբ [53]: Համակցման ներմուծումից հետո գրանցվում են լոկալ իշեմիայով պայմանավորված ուղեղային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ տարրերի պահպանում, տագնապանման վարքի համուղղում, ինչպես նաև խաթարված հիշողության և շարժողական կոորդինացիայի բարելավում:

Մեր լաբորատորիայում հայտնաբերված պիրիմիդինային նուկլեոտիդների նոր հատկությունները, հիմնավորված գրականության մեջ առկա ապացույցներով, հեռանկարներ են բացում առաջարկելու պիրիմիդինային նուկլեոտիդների՝ ուրիդինի և ցիտիդինի համակցումը, ինչպես նաև դրանց հիման վրա կառուցվող նմանակները՝ որպես պոտենցիալ նյարդապաշտպան միջոցներ, ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների համուղղման նպատակով:

Ընդունված է 28.04.23

Пиримидиновые нуклеотиды – перспективные нейропротекторы нарушенного мозгового кровообращения

М.С.Хачатурян

В обзоре представлена нейропротекторная способность пиримидиновых нуклеотидов на основе анализа литературных данных относительно их цереброваскулярных, метаболических и функциональных эффектов в условиях нарушений кровоснабжения мозга, являющихся одной из главных причин смертности и основной причиной инвалидизации населения. Принимая во внимание возрастающий интерес к эндогенным соединениям, пиримидиновые нуклеотиды представлены как потенциальные нейропротекторы для терапии инсульта – наиболее часто встречающейся патологии нарушений мозгового кровообращения.

Показано участие пиримидиновых нуклеотидов в формировании миелиновой оболочки, синтезе гликогена в мозговой ткани, передаче нервных импульсов, так же как и в различных функциях головного мозга. Благодаря своей разносторонней биологической активности, пиримидиновые нуклеотиды нашли широкое применение в виде различных лекарственных средств и лекарственных комбинаций в качестве нейропротекторов, особенно для лечения заболеваний периферической и центральной нервной системы. Представлены так же и выявленные новые свойства уридин- и цитидинфосфатов относительно их способности стимулировать локальный мозговой кровоток в условиях одностороннего нарушения кровоснабжения мозга, а также их участия в предотвращении нейро-

поведенческих последствий и морфологических изменений в тканях головного мозга, вызванных локальной ишемией.

Pyrimidine Nucleotides as Promising Neuroprotective Agents for the Correction of Cerebrovascular Disorders

M. S. Khachatryan

Presented review describes the neuroprotective ability of pyrimidine nucleotides based on the analysis of literature data regarding their cerebrovascular, metabolic and functional effects in conditions of impaired brain blood flow, which is one of the main causes of death and disability all over the world. Taking into account the growing interest in endogenous compounds, pyrimidine nucleotides are presented as potential neuroprotectors for the treatment of stroke - the most common pathology of cerebrovascular disorders. The participation of pyrimidine nucleotides in the formation of the myelin sheath, the synthesis of glycogen in the brain tissue, the transmission of nerve impulses, as well as in various functions of the brain, has been demonstrated. Due to their diverse biological activity, pyrimidine nucleotides have found wide application in the dosage form of various drugs and drug combinations as neuroprotectors, especially for the treatment of the peripheral and central nervous system diseases. New discovered properties of uridine and cytidine phosphates regarding their ability to stimulate local cerebral blood flow in the conditions of unilateral disturbances of brain blood supply, as well as their participation in prevention of neurobehavioral consequences and morphological changes in brain tissues caused by local ischemia, are also presented.

Գրականություն

1. *Alejandro Gella¹, Tania Martiáñez et al.* "A Nucleotide-Based Drug Protects against Glutamate- and MPP+-Induced Neurotoxicity", *Neuroscience & Medicine*, vol.2, no.2, 2011, Article ID:5538,7 pages DOI:10.4236/nm.2011.22022.
2. *Andreas Rogalewski, Armin Schneider et al.*, "Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke", *Stroke*, 2006 Apr, 37[4]:1129-36. doi: 10.1161/01.STR.0000209330.73175.34. Epub, 2006 Mar 9.
3. *Árpád Dobolyi et al.* "Uridine Function in the Central Nervous System", *Current topics in medicinal chemistry*, 2011, 11, 1058-1067.
4. *Barry S. Baumel, P. Murali Doraiswamy et al.* "Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment" A narrative review, *Neurol Ther.*, 2021, 10:43–60 <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00227-y>.
5. *Blunsom NJ., Cockcroft S.* "CDP-Diacylglycerol Synthases [CDS]: Gateway to phosphatidylinositol and cardiolipin synthesis", *Front Cell Dev Biol.*, 2020, 8:63. doi: 10.3389/fcell.2020.00063.
6. *Caner B., M Ilker Kafa et al.*, "Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury", *A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neuro Sciences*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000003>.

7. *Dakar-Senegal, Lala Bouna Seck et al.*, “Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5'- monophosphate [CMP] and Uridine-5 ' Triphosphate Trisodium [UTP] in patients with diabetic neuropathy” International Journal of Medicine and Medical Sciences ISSN 2167-0404 vol. 5 [8], pp. 284-287, September, 2015, © International Scholars Journals.
8. *De Bruin NM., Kiliaan AJ. et al.* “Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats”, Neurobiol Learn Mem., 2003, 80[1]:63-79. doi: 10.1016/s1074-7427[03]00024-8.
9. *Diji Kuriakose and Zhicheng Xiao* “Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives”, Int. J. Mol. Sci., 2020, 21[20], 7609, <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>.
10. *Eri Nakazaki, Eunice Mah et al.* “Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial”, The Journal of Nutrition, vol. 151, Issue 8, August 2021, pp. 2153–2160, <https://doi.org/10.1093/jn/nxab119>.
11. *Eri Nakazaki, Yasushi Yabuki et al.* “Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia”, Pharmacol Sci., 2019 Apr, 139[4]:319-324. doi: 10.1016/j.jphs.2019.02.003. Epub 2019 Feb 20.
12. *Gary B. Rajah, Yuchuan Ding* “Experimental neuroprotection in ischemic stroke: a concise review”, Review Neurosurg Focus, 2017 Apr, 42[4]: E2. doi: 10.3171/2017.1.FOCUS16497.
13. *Giménez R., Aguilar J.* “Cytidine [5'] diphosphocholine-induced decrease in cerebral platelet activating factor is due to inactivation of its synthesizing enzyme cholinephosphotransferase in aged rats”, Neurosci Lett., 2001 Feb 23, 299[3]:209-12. doi: 10.1016/s0304-3940[01]01513-0.
14. *Goren B., Cakir A. et al.* “Uridine treatment protects against neonatal brain damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia”, Brain Res., 2017, 1676:57-68. doi: 10.1016/j.brainres.2017.09.010.
15. *Gudi V., Schäfer N. et al.* “Regenerative Effects of CDP-Choline: A Dose-Dependent Study in the Toxic Cuprizone Model of De- and Remyelination”, Pharmaceuticals [Basel], 2021, 14[11]:1156. doi: 10.3390/ph14111156.
16. *Jinsong Yang, Xiaohong Wu et al.* “NMDA Receptor-Mediated Neuroprotective Effect of the Scutellaria baicalensis Georgi Extract on the Excitotoxic Neuronal Cell Death in Primary Rat Cortical Cell Cultures” Scientific World Journal, 2014, Article ID 459549, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/459549>.
17. *José Alvarez-Sabín and Gustavo C. Román* “The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke”, Brain Sci., 2013 Sep, 3[3]: 1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
18. *Julio J. Secades* “Citicoline in the Treatment of Cognitive Impairment”, Journal of Neurology & Experimental Neuroscience, Published on: January 28, 2019, doi: 10.17756/jnen.2019-047.
19. *Julio J. Secades, José Alvarez-Sabín et al.* “Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials”, Stroke Cerebrovasc Dis., 2016 Aug, 25[8]:1984-96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010. Epub 2016 May 24.
20. *Lawson T. R., Brown I. E., et al.* “Tissue plasminogen activator [rt-PA] in acute ischemic stroke: Outcomes associated with ambulation”, Restor Neurol Neurosci., 2015, 33[3]:301-8. doi: 10.3233/RNN-140480. PMID: 25698111.
21. *Maksym Almakaiev, Svitlana Gubar et al.* “Investigation of the combined injection solution ‘neuronucleos’ active components stability and compatibility”, Archives, 2021, vol.1, 145-155.
22. *Matteo Haupt 1, Stefan T. Gerner et al.* “Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives”, PMID: 36901765 PMCID: PMC10002358 DOI: 10.3390/ijms24054334, 2023 Feb 22;24[5]:4334.

23. *Manhães M., Cesar M. et al.*, “The role of nucleotides in glial cells during peripheral nerve trauma and compressive disorders”, *Peripheral Nerve Regeneration - From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development* [Internet], London, IntechOpen, 2017, doi: 10.5772/68068.
24. *Mehmet Cansev* “Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization” *Brain research reviews* 52, 2006, 389 – 397.
25. *Mehmet Cansev, Ismail H. Ulus et al.* “Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease”, *Neuroscience Research*, vol. 62, Issue 3, November 2008, pp. 206-209, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.07.005>
26. *Mei YUANXin-Xin, ZHANGXiao-Cui FUXia BI* “Enriched environment alleviates post-stroke cognitive impairment through enhancing $\alpha 7$ -nAChR expression in rats”, *Neuro-Psiquiatr.* 78 [10] , Oct 2020. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200081>.
27. *Mikhail Yu. Martynov, Eugeny I. Gusev* “Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke” *Review Exp Pharmacol.*, 2015 Oct 1, 7:17-28. doi: 10.2147/JEP.S63544. e Collection 2015.
28. *Milena Khachatryan, Hakob Topchyan, Afrikyan Sh., Balyan L., Marina Balasanyan*, “Pyrimidine nucleoside-mediate prevention of neurobehavioral consequences related to cerebral ischemia in rat models”, *Archive Neurology and Neuroscience*, vol. 13, issue 4, 2022.
29. *Oh Young Bang*, “Neuroprotective strategies for acute ischemic stroke: recent progress and future perspectives”, *Precision and Future Medicine*, 2017, 1[3]: 115-121. DOI: <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00149>.
30. *Oliver Bracko, Jean C. Cruz Hernández et al.* “Causes and consequences of baseline cerebral blood flow reductions in Alzheimer’s disease” *Blood Flow Metab.*, 2021 Jul, 41[7]: 1501–1516. doi: 10.1177/0271678X20982383.
31. *Pawel Grieb* “Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues”, *CNS Drugs*, 2014, 28[3]: 185–193. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
32. *Pietro Gareri, Alberto Castagna et al.* “The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives”, *Clin. Interv. Aging*, 2015 Sep 3, 10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886. eCollection 2015.
33. *Piero L. Ipata* and Rossana Pesì* “Metabolic Regulation of Uridine in the Brain”, *Current Metabolomics*, 2015, 3, 000-000.
34. *Rao Muralikrishna Adibhatla and Hatcher J. F.* “Cytidine 5'-Diphosphocholine [CDP-Choline] in Stroke and Other CNS Disorders”, *Neurochem Res.*, 2005 Jan, 30[1]: 15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
35. *Reggie H. C. Lee, Michelle H. H. et al.* “Cerebral ischemia and neuroregeneration” *Neural Regen Res.*, 2018 Mar, 13[3]: 373–385. doi: 10.4103/1673-5374.228711.
36. *Rizaldy Taslim Pinzon, Raymond R. Tjandrawinata et al.* “Functional Outcomes for Patients with Acute Ischemic Stroke” *A Randomized Controlled Trial*, *Research Article*, *Open Access*, vol. 2021, Article ID 5541616, <https://doi.org/10.1155/2021/5541616>
37. Sponsor: Mclean Hospital Collaborator: National Institute of Mental Health [NIMH] Information provided by: Mclean Hospital, Effect of uridine on GABA and high energy phosphate levels in healthy volunteers [Uridine-GABA], USA, 2010.
38. *Grigoryan T. S., Balasanyan M. G.*, “Anxiety as a consequence of hypokinesia and its correction by citicoline”, *WCN journal of the Neurological Science*, Vienna, Austria, 2013, p.639.
39. *Grigoryan T. S., Papyan A. V., Balasanyan M. G.* “Ischemic morphological damage improvement by citicoline in rat brain”, *Medical science of Armenia*, LVIII, N1, Yerevan, 2018, pp. 40-45.
40. *Tian ML., Zou Z. et al.* “Uridine 5'-triphosphate [UTP] protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats”, *Neurosci Lett.*, 2009, 465[1]:55-60. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.076.

41. Tianlin Wang, Xin Zhou et al. "Antiepileptic effect of uridine may be caused by regulating dopamine release and receptor expression in corpus striatum", Brain Res., 2018 Jun 1, 1688:47-53. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.011. Epub, 2018 Mar 17.
42. Von Kügelgen I., Hoffmann K. "Pharmacology and structure of P2Y receptors", Neuropharmacology, 2016, 104:50-61. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030.
43. Wurtman R. J. "Synapse Formation and Cognitive Brain Development: effect of docosahexaenoic [DHA] and other dietary constituents", Metabolism. 2008 Oct; 57[Suppl 2]: S6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.007.
44. Wurtman R.J., Ulus I.H. et al. "Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally", Brain Res., 2006, 1088[1]:83-92. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.019.
45. Zsolt Kovács, Árpád Dobolyi et al. "5'-Nucleotidases, Nucleosides and their Distribution in the Brain", Pathological and Therapeutic Implications", Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 4217-4240.
46. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии ЭКФ, 2003, т.66, 3, с.4-8
47. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кроtenкова М.В. Применение пераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка, Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2012, 3, с.31-36.
48. Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и соавт. Ноотропы в комплексной терапии хронической ишемии мозга, Наука та інновації. 2014, т. 10, 4, с. 61—75.
49. Բալասանյան Մ.Գ., Խաչատրյան Մ.Ս. «Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա», ԵՊԲՀ Տարեկան հաշվետու գիտաժողով, 2012, էջ 86-92:
50. Գրիգորյան Ս.Ս. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունն առնետների ուղեղային արյան շրջանառության վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2013, I_II, N2, էջ 71-77:
51. Գրիգորյան Ս.Ս. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունը սակավաշարժությամբ պայմանավորված առնետների խաթարված հիշողության և գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ի քանակական տեղաշարժերի վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2018, LVIII, N2, էջ 47-54:
52. Գրիգորյան Ս.Ս. Բալասանյան Մ.Գ. «Ցիտիկոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի լոկալ իշեմիայով պայմանավորված առնետների վարքագծային փոփոխությունների վրա», Հայաստանի բժշկագիտություն, 2013, I_II, N1, էջ 28-34:
53. Խաչատրյան Մ.Ս., Թովիցյան Հ.Վ., Գասպարյան Հ.Վ., Բալասանյան Մ.Գ., Երիցյան Է.Լ., Բուլոյան Ս.Ս., Բեկյան Ռ.Ս. «Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների ազդեցությունն առնետների ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա տեղային իշեմիայի պայմաններում», Գիտաբժշկական հանդես, 2019;59[1]:45-54: