

Можливість корекції порушень церебрального кровотоку й ушкодження центральної нервової системи за допомогою цитиколіну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19

В.З. Нетяженко¹, С.Є. Мостовий^{1, 2}

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2. Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. В огляді описано окремі патогенетичні механізми розвитку уражень центральної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою (COVID-19) і представлено сучасні можливості їх фармакотерапії. Проведений аналіз експериментальних і клінічних досліджень показав, що багатофакторний вплив цитиколіну на основні патогенетичні ланки ушкодження мозку при COVID-19 і численні позитивні клінічні ефекти роблять його перспективним препаратом у лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19 і постковідним синдромом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, коронавірусна хвороба (COVID-19), цитиколін.

Possibility of correction of cerebral blood flow disorders and central nervous system damage with citicoline in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19

V.Z. Netiazhenko¹, S.Ye. Mostovyi^{1, 2}

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2. Medical Centre "Medbud", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The review describes some pathogenetic mechanisms of central nervous system lesions in patients with coronary artery disease in combination with coronavirus disease (COVID-19) and presents the current possibilities of their pharmacotherapy. The analysis of experimental and clinical trials has shown that the multifactorial effect of citicoline on the main pathogenic links of brain damage in COVID-19 and numerous positive clinical effects make it a promising drug in the treatment of patients with coronary artery disease in combination with COVID-19 and post-COVID syndrome.

KEY WORDS: coronary artery disease, coronavirus disease (COVID-19), citicoline.

Вступ

В умовах розгортання пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), яка виникла в грудні 2019 р. у китайському місті Ухань, забрала життя мільйонів людей і стала першою хворобою X, як заявив у Давосі 17 січня 2024 р. Тедрос Гебреїсус – гендиректор Всесвітньої організації охорони здоров'я, зберігається актуальність пошуку максимально ефективних протоколів лікування COVID-19, постковідного синдрому й інших її наслідків.

По цей час світова наукова спільнота намагається вивчати не лише респіраторні, але й позалегеневі прояви цієї інфекції [1]. COVID-19 – гостре респіраторне вірусне

захворювання, що спричиняється РНК-вірусом сімейства коронавірусів SARS-CoV-2 та віднесене до II групи патогенності для людини [1]. Ця хвороба може мати як легкий перебіг у вигляді гострої респіраторної вірусної інфекції [1, 2], так і тяжкий, із частими ускладненнями у вигляді пневмонії, тромбозів, гострих порушень мозкового кровообігу, а також смертельними наслідками.

Передача інфекції SARS-CoV-2 здійснюється повітряно-крапельним (провідний шлях передачі), повітряно-пиловим і контактним шляхами. Джерелом інфікування є хвора людина, а також особа, яка перебуває в інкубаційному (від 2 до 14 діб) періоді захворювання [2].

Провідним шляхом інвазії є інтервенція вірусу в організм людини через епітелій, що має на своїй поверхні рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2), який стає мішенню для вірусу через високу подібність S-білка вірусу й АПФ-2. Уражаються епітеліоцити верхніх дихальних шляхів, шлунка, нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, клітин серця та центральної нервової системи (ЦНС) [2].

Досліджено декілька гіпотез ураження нервової системи. Перша заснована на ураженні вірусом рецептора АПФ-2, який розташований на поверхні нейронів і гліальних клітин головного мозку, що призводить до прямої альтерації нейронів без розвитку запалення [2]. Друга гіпотеза вказує на інтервенцію вірусу в головний мозок через нюхові шляхи та нюхову цибулину, враховуючи появу нюхових і смакових порушень у 80 % хворих, реєстрацію аномального сигналу при магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку в одній або обох нюхових цибулинах [3-5], виявлені запальні інфільтрати й ураження аксонів у нюхових трактах [5], дисфункцію в мікроциркуляторному руслі [3]. Надалі SARS-CoV-2 гематогенним або трансинаптичним шляхом проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і проявляє свій нейротропізм щодо таламуса та стовбура мозку з подальшим ураженням дихального центру [6-8]. Гіпотеза № 3 – це клітинне ураження інфікованими SARS-CoV-2 моноцитами й макрофагами, що служать резервуаром для вірусу та сприяють його поширенню в інші тканини [8]. Ендотеліальні клітини ГЕБ є четвертим можливим шляхом нейроінвазії, вони здатні експресувати два типи рецепторів: АПФ-2 та CD209L [6, 9], при співпраці з останніми вірус також може опинитися в ЦНС. П'ятим способом проникнення вірусу в нервову систему є трансинаптична передача через периферичні нерви [10]. Шоста гіпотеза ґрунтується на розвитку автоімунних реакцій унаслідок цитокинового шторму, що детермінується за допомогою інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10 та ін., після цього збільшується пенетрація ГЕБ для неконтрольного потрапляння вірусів, бактерій, імунних клітин, токсичних метаболітів і запальних агентів у структури ЦНС, а також розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові [11-14].

Неврологічні ускладнення COVID-19 виникають майже в половині стаціонарних хворих, особливо в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС), у яких перфузія в церебральних судинах початково знижена [11-16]. Ураження нервової системи, що спричиняє COVID-19, можна поділити на три групи: 1) клінічна симптоматика при ушкодженні ЦНС (головні болі, запаморочення, гостре порушення мозкового кровообігу, енцефалопатія, енцефаліт, гострий мієліт); 2) ураження периферичної нервової системи (дисгевзія, аносмія, синдром Пена – Барре); 3) ураження скелетних м'язів (міопатія) [16-20].

У разі COVID-19 ураження нервової системи виникає не тільки через прямий контакт із SARS-CoV-2 й імунне запалення, а також через гіпоксію та гіпоксемію на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому, через високий потенціал до тромбоутворення й одночасно ризик крововиливів на тлі розвитку синдрому дисемінованого судинного зсідання [15-17]. Гіпоксія ЦНС головного та спинного мозку при COVID-19 пов'язана з порушенням газообміну в легневих альвеолах, прогресивною респіраторною недостатністю з подальшою

декомпенсацією функціонування та поліорганним ураженням усіх органів і систем.

Існує теорія, що патогенез гіпоксемії при COVID-19 пояснюється особливостями будови самого вірусу. Білок вірусу ORF8 може зв'язуватися з порфірином, а білок ORF10 здатний уразити 1 β -ланцюг гемоглобіну та зв'язуватися з гемом. Такі нюанси морфології потенційно впливають на механізм контамінації вірусу, а також різноманітний перебіг хвороби в дорослих і дітей через іншу будову гемоглобіну [21]. Гіперкоагуляція у хворих на COVID-19 часто розвивається на тлі важкого перебігу та може поєднуватися зі схильністю до геморагій. У хворих на COVID-19 зростають рівні фібриногену, С-реактивного білка та D-димеру [22]. Частим ускладненням цього стану є розвиток тромботичних ускладнень (ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії). Крім того, при COVID-19 збільшується ендотеліальна дисфункція, що пояснює основні її системні прояви – гіперкоагуляцію та тромботичні ускладнення, котрі є причиною цереброваскулярних ускладнень, особливо у хворих із наявними в анамнезі судинними чинниками ризику: гіпертонічною хворобою, серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом [20-22].

На наш погляд, серцево-церебральні взаємодії при ІХС у поєднанні з COVID-19 реалізуються через взаємодію скоротливої здатності міокарда та судинного русла, включаючи екстра- й інтрацеребральні судини, які перебувають під загрозою при COVID-19 [20-25]. Зокрема, SARS-CoV-2 може провокувати різні порушення мозкового кровотоку через низку механізмів, у тому числі системне ураження ендотелію, гіперкоагуляцію, тромбоз мікросудин, міокардіальні пошкодження, дестабілізацію наявних атеросклеротичних бляшок, емболії судин різного генезу тощо [23-25]. У зв'язку із цим може бути корисним комплексне дослідження внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки у хворих на COVID-19 із коморбідними станами, а також моніторинг мікроемболічних сигналів, що відповідають мікроемболічним частинкам, які циркулюють у церебральних артеріях [22-25]. Водночас патогенетичні чинники, пов'язані з дисфункцією міокарда, зокрема у хворих на ІХС, що прямо чи опосередковано впливають на гомеостаз церебрального кровотоку, потребують подальшого глибокого вивчення [20].

Хоча для перевірки будь-яких потенційних методів лікування потрібні рандомізовані клінічні дослідження, в ході яких фармакокінетика й фармакодинаміка препарату стають повністю зрозумілі для визначення ефективної терапевтичної схеми, ми вирішили вивчити потенційні механізми дії цитиколіну в пацієнтів з ІХС в очікуванні певних переваг, якщо такі будуть, щодо перепрофілювання препарату для лікування наслідків вірусних інфекцій, як-от COVID-19. Цитиколін є інгібітором фосфоліпаз (A1, A2, C і D), здатний зменшувати утворення вільних радикалів і запобігати руйнуванню мембранних систем, а також зберігати антиоксидантні захисні системи – глутатіон. Цитиколін зберігає запас АТФ нейронів, інгібує апоптоз і стимулює синтез ацетилхоліну [25-27].

Експериментально доведено, що цитиколін також чинить профілактичну нейропротекторну дію на моделі фокальної ішемії головного мозку. Клінічні дослідження показали, що цитиколін достовірно збільшує показники функціонального відновлення в пацієнтів із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, що збігається

з уповільненням зростання ішемічного ураження головного мозку за даними МРТ.

Цитиколін покращує рівень уваги та свідомості, послаблює когнітивні й неврологічні порушення, пов'язані з ішемією головного мозку, сприяє зменшенню проявів амнезії. Підтримуючи адекватну структуру та функцію фосфоліпідів у клітинах мозку, цитиколін, ідентичний природному метаболіту фосфоліпідів – попереднику фосфатидилхоліну, може запобігати виникненню різних неврологічних захворювань і гіпотетично когнітивних наслідків після COVID-19 [26].

Будучи незамінною речовиною для структурних фосфоліпідів клітинних мембран, цитиколін чинить нейропротекторну дію на пацієнтів із неврологічними захворюваннями [26-28].

Деякі автори вказують, що цитиколін може обмежувати запалення та вірусну реплікацію; це призводить до цитокінового шторму, як це сталося в пацієнтів із COVID-19 [26, 29-33]. Існують певні докази застосування цитиколіну в неврологічних дослідженнях за участю пацієнтів із черепно-мозковою травмою [23].

Цитиколін також виявився єдиним нейропротекторним засобом, який показав свою безпеку в клінічних дослідженнях інсульту й має тривалий сприятливий вплив на гострий ішемічний інсульт щодо покращення постінсультного когнітивного зниження та функціонального відновлення [33]. Проспективне дослідження також продемонструвало ефективність цитиколіну проти ішемічного, геморагічного інсульту й інсульту із субарахноїдальним крововиливом в аспектах покращення показників за шкалами MMSE (Mini-Mental Score Examination) і Disability Rating Score [34]. Проте варто враховувати, що метааналіз та огляд Martí-Carvajal і співавторів виявили: існують докази низького рівня достовірності або навіть відсутності різниці між застосуванням цитиколіну порівняно з контрольною групою для оцінки причин смерті, інвалідності, залежності від активності, функціонального відновлення, неврологічної функції та тяжких побічних ефектів [33, 34].

Мета: визначити можливість корекції ураження ЦНС і порушень церебральної гемодинаміки внаслідок впливу вірусу SARS-CoV-2 за допомогою цитиколіну при його застосуванні в клінічній практиці у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Матеріали та методи

Було здійснено пошук і аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовим словом «цитиколін» і охопив англійські й українські публікації за останні 40 років (із листопада 1983 р. по грудень 2023 р.).

Результати та їх обговорення

Загалом у ході пошуку було ідентифіковано 198 публікацій. Більшість із них присвячено висвітленню позитивних результатів застосування цитиколіну у хворих на гострий ішемічний інсульт, черепно-мозкові травми, хворобу Альцгеймера, деменцію й інфекцію SARS-CoV-2.

На сьогодні не сформовано найефективнішого протоколу лікування когнітивних, неврологічних симптомів і порушень мозкової перфузії у хворих на ІХС із гострою COVID-19 або постковідним синдромом.

Цитидин-5'-дифосфохолін (CDP-холін), також відомий як цитиколін, є хімічною речовиною, що ідентична природному метаболіту фосфоліпідів фосфоліпідилхоліну – попереднику, який працює на внутрішньоклітинному шарі фосфоліпідів, а також є екзогенним джерелом холіну та цитидину [35]. Цитиколін має сприятливі побічні ефекти й низький рівень токсичності в організмі людини [36].

Наприкінці 1990-х рр. було доведено, що цитиколін збільшує швидкість мозкового кровотоку та зменшує пульсаційні індекси й індекси резистентності завдяки покращенню цереброваскулярної перфузії в пацієнтів із дефіцитом уваги. Він підвищує біоелектричну активність мозку, покращує когнітивну продуктивність і є цінним для пацієнтів з алелем аполіпопротеїну Eε4 – алельним чинником ризику [36, 37]. Сьогодні він відомий у багатьох країнах світу як лікарський засіб і дієтична добавка [38].

Цитиколін діє на захисний механізм шляхом збільшення експресії сиртуїну-1 (SIRT1), що кодується геном SIRT1, – білка, який регулює мережі для модуляції росту дендритів й аксонів. Він має захисну дію на нейронні клітини з поглядом нейрональної пластичності, когнітивної функції та захисту від дегенерації нейронів у запобіганні віковому когнітивному зниженню, що відіграє певну роль у нейрогенезі та гліогенезі [38]. Встановлено, що інфекція SARS-CoV-2 асоціюється з пригніченням активності SIRT1 [39].

Проблема дисфункції цього механізму полягає в тому, що білок SIRT1 зменшує оксидативний стрес, який посилюється при нейродегенерації під впливом вірусу SARS-CoV-2. Зниження вмісту SIRT1 порушує гомеостаз клітин через оксидативний стрес, що призводить до накопичення активних форм кисню, пошкодження мітохондрій і нейрозапалення та зменшення мозкової перфузії [26, 40-42].

З іншого боку, пухлинний білок p53 має підвищену експресію разом із підвищенням концентрації прозапальних цитокінів у крові [26, 42-44]. Білок p53 є внутрішньоклітинним механізмом захисту від вірусів, ключовим контролером клітинного поділу та виживання, котрий регулює вроджений імунітет, що також є мішенню вірусу SARS-CoV-2 для розгортання механізму інвазії [26, 44].

Підвищена активація p53 призводить до збільшення частоти апоптозу як у клітинах, інфікованих SARS-CoV-2, так і в нормальних клітинах, що може спричинити пошкодження тканин ЦНС і впливати на церебральну перфузію [43]. Ці умови підвищеної експресії p53 свідчать про порушення регуляції осі p53/SIRT1 у пацієнтів із COVID-19, через що виникає неконтрольована регуляція запалення [42]. Порушення експресії SIRT1 зумовлює порушення функції клітин (ендотелію, нейронів і гліальних клітин) унаслідок накопичення оксидативного стресу, пошкодження мітохондрій і нейрозапалення, що закінчуються нейродегенеративними захворюваннями, одне з яких також пов'язане з хворобою Альцгеймера; порушення експресії SIRT1 призводить до запалення нейронів і накопичення Аβ-бляшок [40-44].

При дослідженні церебрального ішемічного інсульту *in vivo* було виявлено, що цитиколін підвищує рівень експресії білка SIRT1 у мозку, культивованих нейронах і мононуклеарних клітинах циркулювальної крові, при цьому цитиколін не здатний зменшити обсяг інфаркту в мозку [37, 38].

SIRT1 має протизапальну функцію, інгібуючи ADAM17, також відомий як TACE (фермент, що перетворює фактор

некрозу пухлин- α – ФНП- α), й інші прозапальні агенти, як-от ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β , що також впливає на інтракраніальний кровоток. Тому в стані, коли SIRT1 знижений, запальна активність не пригнічується й умови гіперзапальної відповіді (такі, як у разі COVID-19) не контролюватимуться [45]. Цитиколін діє як активатор SIRT1 і, збільшуючи його експресію, одночасно індукує нейропротекторні властивості SIRT1, покращує інтракраніальну гемодинаміку та позитивно впливає на когнітивну функцію, а також профілактику інших неврологічних розладів у разі COVID-19 [26].

Оскільки регуляція протеостазу переважно деградує через основний внутрішньоклітинний протеолітичний шлях, який називається убіквітиною протеасомною системою (УПС), а також багато вірусів, включаючи SARS-CoV, утримують провірусні або вірусні білки, маніпулюючи процесами убіквітинування через експресію власних білків деубіквітинування, цитиколін має потенціал протизапальної та противірусної дії за механізмом УПС, адже він функціонує як регулятор протеасом, зміщуючи популяцію на користь капсульованих протеасомних частинок, посилює внутрішню активність 20S і 19S з утворенням частинки 26S і відіграє модульовальну роль через тонке налаштування між активацією й обмеженням активності [26, 45-47].

Кілька досліджень показали, що вірусна інфекція, в тому числі SARS-CoV-2, призводить до накопичення білок-убіквітинових кон'югантів. Ці механізми вказують на важливу роль посиленого процесу убіквітинування в убіквітин-протеасом-опосередкованій вірусній реплікації або деградації білків. Подальший вплив інгібування протеасом зумовлює блокування синтезу білка, стрес ендоплазматичного ретикулуму та загибель клітин, що призводить до пригнічення вірусної реплікації SARS-CoV-2 [35].

Відомо, що УПС важлива для ендцитозу та процесу дозрівання вірусу. Інгібітори протеасом (лактацистин і MG132) мають пригнічувальний ефект, який задіяний на ранніх стадіях реплікації вірусу. Хоча вони не блокують інтерналізацію SARS-CoV-2, вони змушують вірус залишатися у везикулах (як ендосомах, так і лізосомах), тому вірус не може вивільнитися в цитозоль [26]. Ще одне дослідження також показало, що при інгібуванні УПС знижуються рівні ІЛ-6, sICAM-1, IP-10, MCP-1, MIF і RANTES. Це також впливає на посилення регуляції MKP-1 – негативного регулятора серин/треонінових протеїніназ MAPK, який відіграє життєво важливу роль у проліферації, міграції та синтезі фіброзних і запальних білків, включаючи цитокіни [48]. Холінергічна система регулюється ферментами холіноацетилтрансферазою й ацетилхолінестеразою, має важливе значення для здійснення когнітивних функцій у разі COVID-19 і свідчить про зниження рівня нейромедіаторної сигналізації відповідно до прогресування когнітивних порушень, які виникають за різних нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера, незважаючи на те що уражені системи є складними та включають кілька шляхів [48].

Проте відкриття того, що реакція нейронної пластичності може підвищити активність цієї холінергічної системи, дає змогу припустити наявність нейровідновлювального механізму на ранніх стадіях когнітивних порушень, тобто цитиколін підвищує активність синаптичних нейромедіаторів для покращення або запобігання погіршенню когнітивних функцій у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 [49-51].

Холінергічна передача належить до ацетилхолінових передавачів, які реагують на два типи рецепторів: 1) мускаринові ацетилхолінові рецептори (mAChR), включаючи підтипи M1-M5, які поширені в ЦНС; 2) іонотропні нікотинові ацетилхолінові (nAChR), включаючи субодиниці α , β , δ та γ [26]. Гіпокамп, кора головного мозку й таламус (ураження котрих відзначено при COVID-19) мають високу щільність mAChR і зв'язують трансдуковані ацетилхолінові сигнали в ЦНС, контролюючи вивільнення нейромедіаторів і когнітивні функції в навчанні та пам'яті. На відміну від них nAChR контролює вивільнення нейромедіаторів із пресинаптичних ділянок [49-51].

Цитиколін діє як екзогенний CDP-холін після гідролізу. Він поглинається у вигляді цитидину та холіну й ресинтезується цитидинтрифосфатфосфохолінецитидилілтрансферазою в мозку. Крім того, холін відіграє важливу роль у нейрохімічних процесах як попередник і метаболіт ацетилхоліну [51]. Життєво важлива холінергічна система може бути посилена цитиколіном. Холін може бути додатковим зовнішнім субстратним ресурсом для синтезу ацетилхоліну, який має важливе значення для когнітивних функцій. Цитиколін може також підвищувати вміст інших нейромедіаторів у синапсах, збільшуючи рівні допаміну, серотоніну та норадреналіну, котрі, як вважають, мають нейропротекторні властивості [26].

Водночас цитиколін має й інші нейропротекторні властивості, оскільки впливає на енергетичний баланс клітин, глутаматну ексайтотоксичність, окислювальний каскад, апоптоз і порушення ендотеліального бар'єра [26, 51].

- Щодо енергетичного балансу клітин цитиколін корегує дефіцит клітинної енергії та відновлює іонний баланс нейронів шляхом стимуляції активності Na^+/K^+ -АТФази, а також може відновлювати цілісність мембран, запобігаючи втраті нейрональних рівнів АТФ [26].

- Цитиколін зменшує відтік глутамату з нейронів шляхом затримки зворотного ходу нейрональних глутаматних транспортерів і збільшує поглинання глутамату астроцитами завдяки збільшенню збудливого амінокислотного транспортера-2 [26].

- В окислювальному каскаді цитиколін може запобігати активації PLA2, як описано вище, стимулювати синтез глутатіону шляхом індукції глутатіонредуктази та послаблювати перекисне окислення ліпідів [26, 52].

- Завдяки збільшенню експресії BCL-2 разом із регулятором прихованої інформації-1 (SIRT1) цитиколін може відігравати роль в антиапоптозі, зменшуючи експресію прокаспаз та каспази, мати антиагрегантний ефект [26, 53, 54].

- Цитиколін може впливати на порушення ендотеліального бар'єра, регулюючи щільність з'єднання білків, що зменшує набряк мозку та покращує стан мікроциркуляції [55]. Поряд із нейропротекторною дією на нервову систему цитиколін також позитивно впливає на нейрогенез, підтримуючи функції нейрогенезу, синаптогенезу, гліогенезу, ангиогенезу та збереження структури морфології нейронів [26].

Також досліджували потенціал цитиколіну при нейрозапальних захворюваннях, хоча він відоміший своїм потенціалом як додаткової терапії при нейродегенеративних, нейросудинних і травматичних розладах головного мозку завдяки нейропротекторним і регенеративним властивостям. Було виявлено, що CDP-холін і холін зменшують секрецію цитокінів/хемокінів MIP-1 α , ФНП- α , ІЛ-1 β та MCP-1,

а другий компонент CDP-холіну, цитидин, специфічно зменшує секрецію IL-6, RANTES і протизапального цитокіну IL-10 [56]. З огляду на це дослідження можна стверджувати, що цитиколін має потенційні властивості для протизапальної й антиагрегантної дій на нервову систему на додаток до своїх відомих нейропротекторних і регенеративних властивостей; це пояснює зменшення кількості циркулювальних мікроемболів.

Цитиколін відіграє важливу роль у запобіганні когнітивному зниженню й іншим неврологічним ускладненням, пов'язаним із COVID-19. Цитиколін відіграє роль у проти-запальній, протівірусній, нейропротекторній діях, а також збільшує синтез нейромедіатора ацетилхоліну.

Щодо протизапальної та нейропротекторної дій цитиколіну, то нещодавні дослідження виявили кореляцію між роллю фосфоліпази A2 у каскаді запалення COVID-19 і виникненням цитокінового шторму [28]. Цитиколін може послабити підвищення активності фосфоліпази A2, будучи джерелом холіну для запобігання гідролізу фосфоліпідів, коли внутрішні рівні холіну виснажуються. Він також допомагає стимулювати відновлення й регенерацію пошкоджених мембран мітохондрій, зберігаючи рівень сфінгомеліну та кардіоліпіну [26, 54, 55].

Крім того, цитиколін здатний зумовити посилення регуляції експресії SIRT1, що через модуляцію дендритного й аксонального росту сприятливо впливає на пластичність нейронів і когнітивних функцій. Посилення регуляції експресії SIRT1 також зменшує запальну реакцію нейронів за гіперзапальних станів, як-от інфекція SARS-CoV-2, сприяючи нейропротекції та відновленню [39, 42, 45].

Цитиколін може мати перевагу в подоланні мітохондріальної дисфункції, що спостерігається при COVID-19, яка лежить в основі нейрональної дисфункції та когнітивних розладів через порушення енергетичного обміну та постачання кисню до тканин [56, 57].

Дослідження *in vivo* показують, що цитиколін зменшує пошкодження тканин, спричинені ішемією та реперфузією, покращуючи функцію мітохондрій і зменшуючи окислювальне пошкодження. Цитиколін також має мітопротекторну дію та покращує функціональний стан мітохондрій у неокортексі шляхом запобігання відкриттю мітохондріальних пор, чутливих до циклоспорину A, та відновлення мітохондріального трансмембранного потенціалу; було доведено, що обидва ці ефекти сприяють покращенню когнітивних процесів [56]. Також було виявлено, що цитиколін протидіє підвищенню мітохондріальної активності фосфоліпази A2, запобігаючи енергетичній недостатності в умовах ішемії мозку й ураження COVID-19 [58-60]. Оскільки поширеність неврологічних ускладнень унаслідок COVID-19 є відносно високою в тяжких пацієнтів, а підвищення концентрації цитокінів корелює з гіршим клінічним прогнозом, застосування цитиколіну також може бути корисним, оскільки він знижує рівень цитокінів MIP-1 α , ФНП- α , IL-1 β , секрецію MCP-1, IL-6, RANTES, а також секрецію протизапального цитокіну IL-10 [59, 60]. Цитиколін також має інші нейропротекторні властивості, оскільки впливає на енергетичний баланс, глутаматну ексайтотоксичність, покращення реології крові.

Існують дані, що цитиколін має позитивний вплив на нейрогенез, синаптогенез, гліогенез, ангиогенез та збереження структури морфології нейронів, що важливо для реабілітації хворих із постковідним синдромом [26, 58]. На додаток до своїх потенційних протизапальних ефектів, а також нейропротекторних і нейровідновлювальних властивостей щодо COVID-19 цитиколін позитивно впливає на когнітивну функцію, починаючи від робочої пам'яті, епізодичної пам'яті, емпіричного методу, уваги, до обробки просторової пам'яті; а також впливає на клітинну фізіологію нейронів гіпокампа та кори головного мозку [26, 60].

Цитиколін продемонстрував позитивний ефект у метааналізі Martí-Carvajal і співавторів, але в декількох рандомізованих дослідженнях щодо застосування цитиколіну в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом було виявлено низький рівень достовірності між застосуванням цитиколіну порівняно з контрольною групою для оцінки причин смерті, інвалідності, залежності від активності, функціонального відновлення, неврологічних функцій і тяжких побічних ефектів [34].

Цитиколін використовується для лікування когнітивних порушень як домінуючої клінічної ознаки при цереброваскулярних захворюваннях, особливо при супутній COVID-19. У дослідженнях Fioravanti та Yanagi на основі даних реєстру Кокранівської групи з вивчення деменції та когнітивних порушень дійшли висновку, що цитиколін має позитивний вплив на пам'ять і поведінку в пацієнтів із когнітивними порушеннями, судинною та старечою деменцією, хоча не було отримано доказів сприятливого впливу CDP-холіну на увагу [37]. Незважаючи на потенційне використання цитиколіну в лікуванні гострого інсульту, а також у поєднанні з COVID-19, існують суперечки щодо його ефективності, а з 2009 р. застосування цитиколіну було припинено в США та Канаді через те, що не вдалося обґрунтувати використання цитиколіну як нейропротектора з погляду клінічних переваг для лікування ішемічного інсульту [26, 34].

Корекцію ураження ЦНС і зниження мозкової перфузії у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 варто проводити за допомогою ендотеліопротекторів: статинів, β -блокаторів, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, антитромботичних засобів, нових антикоагулянтних препаратів у комбінації з цитиколіном.

Висновок

Проведений аналіз експериментальних і клінічних досліджень показав, що терапевтичні ефекти цитиколіну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 пов'язані зі впливом на основні ланки патогенетичних порушень у разі вірусної інвазії при COVID-19 і постковідному синдромі. Описано ефекти покращення мозкової перфузії, а також функції уражених відділів ЦНС завдяки протизапальному, антиоксидантному ефектам, мітохондріальнопротективному впливу, мембраностабілізуючій функції цитиколіну на фосфоліпідні мембрани ендотелію мозкових судин, нейронів і гліальних елементів, що дає можливість рекомендувати його застосування в цієї категорії пацієнтів для зменшення негативного впливу COVID-19 на ЦНС і церебральну перфузію.

Література/References

- Singh S., Meher N., Mohammed A., et al. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (5): e30284. doi: 10.1097/MD.00000000000030284.
- Heymann D.L., Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
- Huang C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16 (11): 636. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3.
- Kanberg N., et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020; 95 (12): e1754. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111.
- Agarwal S., et al. Cerebral microbleeds and leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Stroke*. 2020; 51 (9): 2649. doi: 10.1161/strokeaha.120.030940.
- Li Y., et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016; 59 (3): 163-169. doi: 10.1159/000453066.
- Niu J., et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral Res.* 2020; 173: 104646. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104646.
- Desforges M., et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007; 130 (1-2): 228-240. doi: 10.1016/j.virusres.2007.06.016.
- Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87 (12): 833-837.
- Mao L., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Helms J., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Montalvan V., et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194: 105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
- Romero-Sánchez C.M., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology*. 2020; 95 (8): e1060.
- Xiong W., et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020; 95 (11): e1479. doi: 10.1212/WNL.00000000000010034.
- Machado C., Gutierrez J. Brainstem dysfunction SARS-CoV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress (review article). *Preprint*. April 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0330.v1.
- Liu W., Li H. COVID-19 attacks the heme chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. Preprint.
- Panigada M., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14850.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Lionetti V., Bollini S., Coppini R., et al. Understanding the heart-brain axis response in COVID-19 patients: a suggestive perspective for therapeutic development. *Pharmacol. Res.* 2021; 168: 105581. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105581.
- Ogoh S., Sugawara J., Shibata S. Does cardiac function affect cerebral blood flow regulation? *J. Clin. Med.* 2022; 11 (20): 6043. doi: 10.3390/jcm11206043.
- Mazza M., Marano G., Antonazzo B., et al. What about heart and mind in the COVID-19 era? *Minerva Cardiol. Angiol.* 2021; 69 (2): 222-226. doi: 10.23736/S2724-5683.20.05309-8.
- May B., Wang D. Coronavirus disease 2019 infection and cerebrovascular diseases: an update on the pathophysiology and management. *Curr. Opin. Neurol.* 2023; 36 (2): 155-164. doi: 10.1097/WCO.0000000000001146.
- Peron J. Direct and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain. *Hum. Genet.* 2023; 1-10. doi: 10.1007/s00439-023-02549-x.
- Sudheer P., Misra S., Nath M., et al. Microembolic signal monitoring in stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis of 58 studies. *Eur. Stroke J.* 2021; 6 (4): 403-411. doi: 10.1177/23969873211060819.
- Turana Y., Nathaniel M., Shen R., Ali S., Aparasu R.R. Citicoline and COVID-19-related cognitive and other neurologic complications. *Brain Sci.* 2022; 12: 59. doi: 10.3390/brainsci12010059.
- Ong W.-Y., Go M.-L., Wang D.-Y., Cheah I.K.-M., Halliwell B. Effects of antimalarial drugs on neuroinflammation-potential use for treatment of COVID-19-related neurologic complications. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58: 106-117. doi: 10.1007/s12035-020-02093-zj.
- Hemalika D.V.D. Phospholipase enzymes as potential biomarker for SARS-CoV-2 virus. *Int. J. Sci. Res. Publ.* 2020; 11: 189-197. doi: 10.29322/IJSRP.11.01.2021.p10919j.
- Longhitano L., Tibullo D., Giallongo C., Lazzarino G., Tartaglia N., Galimberti S., Li Volti G., Palumbo G.A., Liso A. Proteasome inhibitors as a possible therapy for SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3622. doi: 10.3390/ijms21103622.
- Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3544.
- Farooqui A.A., Ong W.-Y., Horrocks L.A. Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 591-620. doi: 10.1124/pr.58.3.7.
- Müller C., Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *J. Virol.* 2018; 92. doi: 10.1128/JVI.01463-17.
- Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23: 1764-1769. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
- Marti-Carvajal A.J., Valli C., Marti-Amarista C.E., Solà I., Marti-Fàbregas J., Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 8: CD013066. doi: 10.1002/14651858.CD013066.pub2.
- Rauf A., Abu-Izneid T., Olatunde A., Ahmed Khalil A., Alhumaydhi F.A., Tufail T., Shariati M.A., Rebezov M., Almarhoon Z.M., Mabkhot Y.N., et al. COVID-19 pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17: 8155. doi: 10.3390/ijerph17218155.
- Lozano Fernández R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung*. 1983; 33: 1073-1080.
- Cacabelos R., Caamaño J., Gómez M.J., Fernández-Novoa L., Franco-Maside A., Alvarez X.A. Therapeutic effects of CDP choline in Alzheimer's disease - cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1996; 777: 399-403. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb34452.x.
- Ng F., Wijaya L., Tang B.L. SIRT1 in the brain - connections with aging-associated disorders and lifespan. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 64. doi: 10.3389/fncel.2015.00064.
- Huarachi Olivera R.E., Lazarte Rivera A. Coronavirus disease (COVID-19) and sirtuins. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* 2020; 77: 117-125. Spain MEDLINE | ID: covidwho-617022.
- Elibol B., Kilic U. High levels of SIRT1 expression as a protective mechanism against disease-related conditions. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 614. doi: 10.3389/fendo.2018.00614.
- Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., Guo D., Hu W., Yang J., Tang Z., et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9: 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
- Bordoni V., Tartaglia E., Sacchi A., Fimia G.M., Cimini E., Casetti R., Notari S., Grassi G., Marchioni L., Bibas M., et al. The unbalanced p53/SIRT1 axis may impact lymphocyte homeostasis in COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 105: 49-53. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.019.
- Cardozo C.M., Hainaut P. Viral strategies for circumventing p53: the case of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Curr. Opin. Oncol.* 2021; 33: 149-158. doi: 10.1097/CCO.0000000000000713.
- Hemmat N., Asadzadeh Z., Ahangar N.K., Alemohammad H., Najafzadeh B., Derakhshani A., Baghbanzadeh A., Baghi H.B., Javadrashid D., Najafi S., et al. The roles of signaling pathways in SARS-CoV-2 infection; lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV. *Arch. Virol.* 2021; 166: 675-696. doi: 10.1007/s00705-021-04958-7.
- Miller R., Wentzel A.R., Richards G.A. COVID-19: NAD⁺ deficiency may predispose the aged, obese and type 2 diabetics to mortality through its effect on SIRT1 activity. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110044. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110044. Epub 2020 Jun 29.
- Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R., Laue M., Schneider J., Brünink S., Greuel S., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021; 24: 168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5. Epub 2020 Nov 30.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

47. Moutzouris J.P., Che W., Ramsay E.E., Manetsch M., Alkhoury H., Bjorkman A.M., Schuster F., Ge Q., Ammit A.J. Proteasomal inhibition upregulates the endogenous MAPK deactivator MKP-1 in human airway smooth muscle: mechanism of action and effect on cytokine secretion. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2010; 1803: 416-423. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.12.007.
48. Kennedy M., Helfand B.K.I., Gou R.Y., Gartaganis S.L., Webb M., Moccia J.M., Bruursema S.N., Dokic B., McCulloch B., Ring H., et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3: e2029540. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29540.
49. Counts S.E., Mufson E.J. The role of nerve growth factor receptors in cholinergic basal forebrain degeneration in prodromal Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64: 263-272. doi: 10.1093/jnen/64.4.263.
50. Piamonte B.L.C., Espiritu A.I., Anlacan V.M.M. Effects of citicoline as an adjunct treatment for Alzheimer's disease: a systematic review. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 76: 725-732. doi: 10.3233/JAD-200378.
51. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev. Neurol.* 2011; 52 (Suppl. 2): S1-S62.
52. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP choline neuroprotection. *J. Neurochem.* 2008; 75: 2528-2535. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0752528.x.
53. Herskovits A.Z., Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014; 81: 471-483. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028.
54. Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M., Secades J., Mercadal J., Lozano R. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology.* 2002; 42: 846-854. doi: 10.1016/s0028-3908(02)00032-1.
55. Zazueta C., Buelna-Chontal M., Macías-López A., Román-Anguiano N.G., Gonzalez-Pacheco H., Pavon N., Springall R., Aranda-Frausto A., Bojalil R., Silva-Palacios A., et al. Cytidine-5'-diphosphocholine protects the liver from ischemia/reperfusion injury preserving mitochondrial function and reducing oxidative stress. *Liver Transplant.* 2018; 24: 1070-1083. doi: 10.1002/lt.25179.
56. Zhiliuk V.I., Mamchur V.I., Pavlov S.V. Role of functional state of neuronal mitochondria of cerebral cortex in mechanisms of nootropic activity of neuroprotectors in rats with alloxan hyperglycemia. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2015; 78: 10-14.
57. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I., Pacia S.V., Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflamm.* 2020; 17: 231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
58. Cherska M., Kucharchuk K., Haiiova O. Possibilities of post-covid syndrome correction in routine clinical practice. *Praktukuiuchy likar.* 2021; 1: 18-23. In Ukrainian.
59. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano D., Conforti R., Santamaria F., Marino S., Putignano S. The Citicholinage study: citicoline plus cholinesterase inhibitors in aged patients affected with Alzheimer's disease study. *J. Alzheimer's Dis.* 2017; 56: 557-565. doi: 10.3233/JAD-160808.
60. Hussein M.A., Ismail N.E.M., Mohamed A.H., Borik R.M., Ali A.A., O Moosaad Y. Plasma phospholipids: a promising simple biochemical parameter to evaluate COVID-19 infection severity. *Bioinform. Biol. Insights.* 2021; 15. doi: 10.1177/11779322211055891.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Нетяженко Василь Захарович

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор.

13, бул. Тараса Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

Мостовий Сергій Євгенійович

Докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; лікар-кардіолог Медичного центру «Медбуд».

17, пр-т Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

Netiazhenko Vasyl Zakharovych

Head of the department of propedeutics of internal medicine No. 1, Bogomolets National Medical University.

Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, professor.

13, Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

Mostovyi Serhii Yevheniiiovych

Doctoral student of the department of propedeutics of internal medicine No. 1, Bogomolets National Medical University; cardiologist of the Medical centre "Medbud".

13, Valerii Lobanovskiyi ave., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Мостовий Сергій Євгенійович

17, пр-т Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

E-mail: semostowoy@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-1-51-57