

*Ю. А. Галанта***ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО КОРЕКЦІЇ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ
У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ***Yu. A. Galanta***OPTIMIZATION OF THE APPROACHES TO THE CORRECTION OF THE POST-COVID SYNDROME
IN CLINICAL PRACTICE**

Ключові слова: корекція, постковідний синдром, клінічна практика, патогенез, цитиколін, доксициклін, медикаментозні засоби

Key words: correction, post-COVID syndrome, clinical practice, pathogenesis, citicoline, doxycycline, medicinal products

У статті проаналізовано методи оптимізації підходів до корекції постковідного синдрому в клінічній практиці, що базуються на міждисциплінарному аналізі та інтеграції сучасних наукових даних. Розглянуто клінічні прояви COVID-19 та постковідного синдрому, зокрема їх вплив на серцево-судинну, нервову, імунну та ендокринну системи. Визначено ключові механізми патогенезу вірусу, його взаємодію з клітинними рецепторами та вплив на загострення хронічних захворювань. Обґрунтовано значення глибокого розуміння цих процесів для розроблення ефективних методів корекції станів, асоційованих із постковідним синдромом.

З'ясовано, що маніфестація постковідного синдрому може тривати понад 12 тижнів і виявлятися у вигляді стомленості, диспное, загального болю, болю в грудях, психічних розладів, зниження концентрації уваги, порушень пам'яті, тривоги, втрати смаку чи нюху, а також порушень сну. З огляду на міждисциплінарний характер уражень, розроблено комплексний науково обґрунтований протокол NICE для діагностики, спостереження та реабілітації пацієнтів з цим синдромом.

Доведено ефективність фармакотерапії, зокрема використання мeldonію і цитиколіну, які впливають на енергетичний метаболізм та нейропротекцію, що є критично важливим для оптимізації одужання пацієнтів. Сформовані висновки підкреслюють, що вивчення наслідків постковідного синдрому та розроблення стратегій його корекції становлять серйозний виклик для сучасної медицини. Висвітлено, що врахування індивідуальних особливостей пацієнтів, а також комплексний підхід у лікуванні можуть суттєво покращити якість життя тих, хто страждає від тривалих наслідків COVID-19. Наголошується на необхідності включення до терапії не тільки фармакологічних, а й психологічних та реабілітаційних методів, які можуть допомогти відновити не тільки фізичний, але й емоційний та соціальний стан пацієнтів. Зокрема, акцентовано значення міждисциплінарної співпраці між кардіологами, неврологами, психологами та реабілітологами в створенні ефективних програм відновлення для осіб з постковідним синдромом.

The article analyzes the methods of optimizing approaches to the correction of post-COVID syndrome in clinical practice, based on interdisciplinary analysis and integration of modern scientific data. The clinical manifestations of COVID-19 and the post-COVID syndrome, in particular, their impact on the cardiovascular, nervous, immune, and endocrine systems are considered. The key mechanisms of virus pathogenesis, its interaction with cell receptors and the influence on the exacerbation of chronic diseases have been determined. The significance of a deep understanding of these processes for the development of effective methods of correction of conditions associated with post-COVID syndrome is substantiated.

It has been found that the manifestation of post-COVID syndrome can last more than 12 weeks and manifest itself in the form of fatigue, dyspnea, generalized pain, chest pain, mental disorders, decreased concentration of attention, memory impairment, anxiety, loss of taste or smell, as well as disturbances sleep. Given the multidisciplinary nature of the lesions, a comprehensive NICE protocol has been developed for the diagnosis, monitoring, and rehabilitation of patients with this syndrome, which has been scientifically proven.

The effectiveness of pharmacotherapy has been proven, in particular the use of meldonium and citicoline, which affect energy metabolism and neuroprotection, which is critically important for optimizing the recovery of patients. The conclusions drawn emphasize that the study of the consequences of post-COVID syndrome and the development of strategies for its correction are a serious challenge for modern medicine. It is highlighted that taking into account the individual characteristics of patients, as well as a comprehensive approach to treatment, can significantly improve the quality of life of those suffering from the long-term consequences of COVID-19. It is emphasized the need to include in the therapy not only pharmacological, but also psychological and rehabilitation methods that can help restore not only the physical, but also the emotional and social condition of patients. In particular, the emphasis is on the importance of interdisciplinary cooperation between cardiologists, neurologists, psychologists, and rehabilitators in creating effective recovery programs for people with post-COVID syndrome.

Пандемія COVID-19, яка зареєстрована наприкінці 2019 року, спричинила глобальну кризу у сферах охорони здоров'я та соціального життя. Захворювання, індуковане коронавірусом SARS-CoV-2, виявлялося в широкому спектрі клінічних симптомів: від мінімальних проявів до важких станів, які вимагали застосування інтенсивної терапії, та призводило до летальних наслідків.

Однак, навіть після одужання, велика частина пацієнтів стикається з тривалими наслідками, відомими як постковідний синдром або довгий COVID. Цей стан охоплює широкий спектр фізичних, когнітивних та психологічних розладів, які тривають місяцями та істотно знижують якість життя пацієнтів.

Актуальність вивчення постковідного синдрому та розроблення ефективних методів його корекції зумовлена високою превалентністю цього стану серед перехворілих на COVID-19 та недостатнім розумінням його патофізіології. Тоді як дослідження механізмів розвитку постковідного синдрому тривають, практична медицина потребує оптимізації підходів до його лікування, адаптованих до реалій клінічної практики.

SARS-CoV-2 не лише виступає як етіологічний чинник важких гострих респіраторних захворювань, але й спричиняє довготривалі наслідки, які визначають як порушення здоров'я, що персистують після одужання [1]. Певні симптоми, як-от тривала втома, головний біль, когнітивні порушення та інші варіабельні клінічні ознаки, що зберігаються більше двох тижнів після одужання від COVID-19, розглядають як індикатори постковідного синдрому, відомого також як long-COVID або post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) [2]. У наукових джерелах зазначено про важливість подальших досліджень щодо виявлення ризиків та тригерів тривалого запального процесу, який може еволюціонувати у постковідний синдром, незалежно від первісної тяжкості захворювання [3]. На сьогодні науковці акцентують увагу на необхідності дослідження патогенетичних механізмів, що сприяють формуванню постковідного синдрому і впливу на різні системи та органи, зокрема і:

- імунологічні зміни, які охоплюють варіації у популяціях Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, і клітин-кілерів з надлишковою секрецією запальних цитокінів і хемокинів, порушення у формуванні антитіл, активацію макрофагів (MAS) і аутоімунні відхилення [4—6];

- ураження нервової системи, зокрема і хронічну втому та міалгічний енцефаломієліт, Гійєна — Барре синдром [7];

- постковідні артрити (вірусні та реактивні) [8].

Ці дані вказують на необхідність комплексного підходу до корекції постковідного синдрому, ґрунтуючись на всебічному аналізі патогенетичних процесів та впливу на різні органи та системи організму.

Мета статті — аналіз комплексних методів оптимізації підходів до корекції постковідного синдрому

в клінічній практиці, що базуються на міждисциплінарному аналізі та інтеграції сучасних наукових даних.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) відома як гостра респіраторна інфекція, викликана новітнім коронавірусом, яка зачепила понад 200 країн глобально. Інформація про перші випадки невідомої пневмонії надійшла до Всесвітньої організації охорони здоров'я від міста Ухань, Китай, 31 грудня 2019 року [9, с. 419]. Виявлено, що причиною захворювання став новий тип коронавірусу — SARS-CoV-2. У відповідь на стрімке поширення вірусу, з 30 січня 2020 року ВОЗ оголосила про надзвичайну ситуацію, 12 березня 2020 року в Україні було оголошено загальнонаціональний карантин. Від 13 листопада 2020 року на всій території України діяли карантинні обмеження, що відповідали «помаранчевому» рівню епідемічної небезпеки.

Вірус SARS-CoV-2 характеризується не лише традиційними симптомами, як-от лихоманка, сухий кашель і задишка, але й має низку нетипових проявів, зокрема дерматологічні, гастроентерологічні, неврологічні та кардіологічні симптоми [10, с. 1304].

Супутні захворювання, як-от хронічне обструктивне захворювання легень, кардіоваскулярні розлади (гіпертонія, серцева недостатність), ренальні патології та метаболічні розлади (діабет, ожиріння, метаболічний синдром), суттєво збільшують ризик смерті та тяжкості перебігу COVID-19. Загострення перебігу цих захворювань під час інфекції може бути пов'язано з підвищеною периферичною гіпоксичною хіміореактивністю, що активізує симпатичну нервову систему. Статистика показує, що у 20—40 % госпіталізованих з COVID-19 відзначені ураження міокарда, а також зареєстровані випадки синдрому Такоцубо, стресової кардіоміопатії, яка виникає на фоні катехоламінового пошкодження міокарда через спазм судин та/або безпосередній вплив на міоцити. Цікаво, що цитокінова буря, метаболічний та емоційний стрес можуть сприяти вивільненню катехоламінів, які відіграють ключову роль у розвитку синдрому Такоцубо серед пацієнтів з COVID-19. Згідно з дослідженням Wang та співавторів, у 7,2% пацієнтів додатково виявлені підвищені рівні тропоніну або нові порушення на ЕКГ/ЕхоКГ, що вказує на кардіальні ускладнення [11, с. 1505].

Останніми роками було зареєстровано емерджентцію нових варіантів SARS-CoV-2 з мутаціями, що підсилюють їхню інфекційну спроможність та адаптивні властивості, чим вони вносять значущі корективи у клінічні взаємодії з організмом людини [12]. Серед виявлених варіантів особливо вирізняється штам Омикрон (SARS-CoV-2 B.1.1.529) з мутаціями переважно у рецептор-зв'язувальному домені, що збільшує ризики щодо тяжкості перебігу захворювання [13, с. 661]. Генетичні та антигенні зміни мутаційних наборів цих варіантів, їхню трансмісивність та інфекційність ретельно аналізують за допомогою платформ геномного

спостереження, зокрема, за даними бази Глобальної ініціативи з обміну всіма даними про грип (GISAID), Nextstrain та Pango [14; 15]. Класифікацію цих варіантів у світі здійснює ВООЗ, яка розрізняє варіанти, що викликають занепокоєння (VOC), варіанти, що становлять інтерес (VOI), та варіанти під моніторингом (VUM), відповідно до їх властивостей трансмісивності, тяжкості перебігу захворювання та впливу на імунну відповідь і ефективність терапевтичних заходів [16]. Такий розвиток подій свідчить про неоднозначність впливу варіантів вірусу на глобальне здоров'я та необхідність глибшого прогнозування потенційних наслідків їх поширення.

Сучасна медична спільнота стикається не лише з викликами, пов'язаними безпосередньо з COVID-19, а й з новою проблематикою, яка означена як «епоха» постковідного синдрому. Цей стан виявляється надзвичайно важливим і потребує інтенсивних наукових досліджень для розуміння його впливу та корекції. За офіційним визначенням NICE (the National Institute for Clinical Excellence), опублікованим 30 жовтня 2020 року, постковідний синдром описується як сукупність ознак та симптомів, які розвиваються під час або після інфекції COVID-19, тривають понад 12 тижнів і не можуть бути пояснені іншими діагнозами. Це показує, що постковідний синдром може мати різні прояви та впливати на будь-яку систему організму, симптоми часто змінюються згодом [17].

Дослідницька спільнота активно шукає відповіді на питання про цей стан. Емпіричні дані свідчать, що лише у 10 % інфікованих COVID-19 виникає постковідний синдром, водночас інші дослідники наводять істотно вищий відсоток, з припущеннями, що до 70 % пацієнтів можуть відчувати персистуючі симптоми. Важливо відзначити, що навіть легкий перебіг захворювання може спричинити серйозні симптоми, як-от головний біль, виснажливу втому та м'язовий біль, що істотно погіршують якість життя пацієнта. Серед найбільш частих симптомів, які спостерігаються після перенесеного COVID-19, — стомленість, диспное, загальний біль, біль у грудях, психічні розлади, зниження концентрації уваги, порушення пам'яті, тривога, втрата смаку та/або нюху, а також порушення сну [17].

Згодом NICE розробив офіційний протокол, який містить комплексні рекомендації для ідентифікації, діагностики та реабілітації пацієнтів, які страждають на постковідний синдром. Цей протокол охоплює оцінювання пацієнтів із новодіагнованим або тривалим постковідним синдромом, їх діагностику та госпіталізація в медичний заклад, планування спостереження, керування станом, що включає підтримувану самопомогу та реабілітацію, а також подальші моніторинг і впорядкування медичного обслуговування. Особливу увагу надають п'ятичастинному пакету заходів, який включає цифрову, інтерактивну та адаптивну програму відновлення, створену для забезпечення ефективної

реабілітації пацієнтів у домашніх умовах, спрямовану на оптимальне та швидке одужання [18].

Отже, потрібне ретельне вивчення патогенезу SARS-CoV-2 та його впливу на людський організм в цілому і на окремі органи і системи зокрема. Глибше розуміння цих взаємодій допоможе вдосконалити стратегії лікування та реабілітації осіб із постковідним синдромом. На сьогодні механізми впливу на серцево-судинну систему при COVID-19 залишаються недостатньо дослідженими, однак існує доказова база, що клітини, які експресують рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), мають підвищений ризик інфікування SARS-CoV-2. АПФ2 як ключовий компонент ренін-ангіотензинової системи має значущий вплив на патофізіологію не лише серцево-судинної системи, а й ендокринної та виконавчої функцій, що зумовлює важливість дослідження плейотропних ефектів цього гена [19, с. 55].

Патогенез SARS-CoV-2 та його інфекційні властивості зумовлені стабільністю вірусу в агресивних клітинних умовах. Функціональна діяльність вірусу проходить три основні етапи: 1) активне проникнення, включаючи адгезію, фузію та декапсидацію; 2) реплікація та трансляція основних молекулярних компонентів (геном та білки); 3) реліз, що включає асамблювання, дозрівання та секрецію вірусних частинок. Процес адгезії та фузії вірусу SARS-CoV-2 з клітинними мембранами медіює спайковий білок S, що реалізує зв'язування з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 [20, с. 167], який визначено як ключовий рецепторний сайт для цього вірусу. Інші рецептори, як-от RGD та дипептидилпептидаза-4 (DPP4), також залучені в процеси взаємодії вірусу з клітинами хазяїна. Важливу роль у інфекційності вірусу відіграє клатрин-опосередкований ендоцитоз та інші ендоцитичні регулятори, як-от SNX27, які сприяють інтерналізації вірусу в клітини [21, с. 801]. Відзначено наявність двох форм ACE2 у людських клітинах: мембранної (mACE2) та розчинної (sACE2), де mACE2 має основний зв'язувальний сайт для S-білка. Інтеракція між S-білком та mACE2 активує утворення ангіотензину-II та запалення за допомогою осі Ang II/AT1R [22, с. 543]. Високі рівні sACE2 пов'язані з важкістю захворювання через активізацію білка ADAM17, а також демонструють захисну функцію, пригнічуючи взаємодію S-білка з mACE2. Низький рівень ACE2 на клітинній поверхні пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [23].

В умовах підвищеного ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з COVID-19 інтерналізація рецепторів АПФ2, спровокована вірусом SARS-CoV-2, може поглиблювати проблеми з серцево-судинною системою. Зменшення експресії цих рецепторів в судинній стінці веде до розвитку ендотеліальної дисфункції та запальних реакцій, особливо за наявності атеросклерозу чи діабету.

Ця ендотеліальна дисфункція характеризується порушенням балансу між вазоконстрикторними та вазодилатаційними агентами, що призводить до преференції вазоконстрикції, посилення запальних процесів та тромбоутворення [24, с. 79]. Порушення ендотеліальної функції також супроводжується змінами в коагуляції, підвищенням рівня фібриногену, послабленням фібринолітичних та антикоагулянтних процесів, а також посиленням виділення інгібітора активатора плазміногену типу 1 і фактору Віллебранда. Одним із важливих медіаторів ендотелію, що сприяє вазодилатації та знижує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, є оксид азоту (NO). При ендотеліальній дисфункції спостерігається суттєве вироблення NO, що веде до переважання вазоконстрикторних чинників, як-от тромбоксан A2 та серотонін, та посилює адгезію тромбоцитів [25].

Внаслідок вірусного впливу на тканини легень відбувається зниження вироблення NO через активацію вільних радикалів та зменшення доступності його попередника, L-аргініну, що додатково поглиблює ендотелій-залежні порушення вазодилатації. L-аргінін як амінокислота, з якої під дією NO-синтази ендотелію виробляється NO, є важливим компонентом для підтримки судинної функції. Екзогенне додавання L-аргініну може бути патогенетично обґрунтованим методом для зменшення ендотеліальної дисфункції, поліпшення мікроциркуляції та оптимізації клінічних проявів у пацієнтів із постковідним синдромом.

Цитокиновий шторм, ініційований системним запаленням та гіпоксією, зумовленою гострим респіраторним дистрес-синдромом, може спричинити підвищення рівня позаклітинного кальцію, що призводить до апоптозу міоцитів і є одним з можливих механізмів ушкодження серцевого м'яза. Окрім цього, у пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається порушення ритму серцебиття, зумовлене аритміями різної етіології, від гіпоксії, індукованої гострим респіраторним дистрес-синдромом, до міокардиту. Відтак, зазначені вище симптоми слід розглядати як індикатори потенційного довготривалого впливу COVID-19 на серцево-судинну систему, як у гострій фазі захворювання, так і у період постковідного синдрому [26, с. 2268].

Значна частка досліджень, здійснених у Китаї та Франції, виявила поширеність неврологічних розладів серед осіб, інфікованих COVID-19. Згідно з даними, в 36 % випадків інфекції виявляли неврологічні симптоми, зазвичай легкого характеру, як-от головний біль та запаморочення. Однак існували й епізоди більш серйозних та специфічних симптомів, наприклад, втрата нюху чи смаку, м'язова слабкість, інсульт, судоми та галюцинації. У тяжких випадках коронавірусної хвороби неврологічні симптоми зареєстровані в 46—84 % випадків, де спостерігалися такі прояви: порушення свідомості, дезорієнтація, ускладнення уваги, що, як виявлено, персистують навіть після одужання [27, с. 92].

Висловлено припущення, що вірус SARS-CoV-2 може інвадувати центральну нервову систему (ЦНС) через синаптично зв'язаний шлях, характерний для інших коронавірусів, таких як SARS-CoV. Така інвазія може спричинити різноманітні неврологічні ускладнення, зокрема і атаксію, судоми, невралгії, втрату свідомості, гострі цереброваскулярні захворювання та енцефалопатію. За даними Мао L. та співавторів (2020), неврологічні прояви були зареєстровані у 36,4 % важких пацієнтів, включаючи гострі цереброваскулярні захворювання та порушення свідомості [28, с. 1012].

Коронавіруси людини HCoV визначають як нейроінвазивні та нейротропні, що можуть спричиняти значну активацію імунної системи та навіть брати участь в активації аутоімунних реакцій проти нейронів мозку, викликаючи цим енцефаліт у сприйнятливих індивідів. Встановлено, що у мишей нейрони ЦНС стають основною мішенню інфекції, що призводить до їх дегенерації та загибелі. Глікопротеїн S на поверхні вірусу визнаний ключовим фактором у цьому нейродегенеративному процесі [29, с. 232].

Розширені дослідження впливу соціальної ізоляції, спричиненої пандемією COVID-19, на психічне здоров'я, частоту соматичних патологій та смертність свідчать про серйозні наслідки наймасштабнішої в історії людства примусової ізоляції. Зокрема, спостерігалось збільшення рівнів тривоги та депресії в глобальному масштабі. Люди з психічними розладами особливо схильні до негативних реакцій на хронічну фрустрацію, депресивну атмосферу серед родичів та знайомих, а також панічні настрої, що розпалюються засобами масової інформації. Такі умови можуть спонукати до рецидивів психотичних розладів, самопошкоджувальної та суїцидальної поведінки [30].

Пацієнти з підтвердженим діагнозом COVID-19 часто виявляють психологічні симптоми, які охоплюють співчуття, образу, самотність, безпорадність, депресію, неспокій, фобії, роздратування та порушення сну. Деякі пацієнти можуть відчувати напади паніки. Психологічні дослідження в ізоляційних відділеннях показали, що близько 48 % пацієнтів на ранніх етапах захворювання переживали психологічний стрес, здебільшого у вигляді емоційної реакції на стрес [31, с. 915].

Окрім того, дослідники, як-от Яо X., Чень Ж.Х., та Сюй Ю.Ф. (2020), висловили своє занепокоєння стосовно впливу психічних розладів на збільшення поширення коронавірусної хвороби. Вони пов'язують підвищену ймовірність інфікування з когнітивними порушеннями у пацієнтів, недостатньою обізнаністю про ризики інфекції, нездатністю дотримуватися гігієнічних правил, відсутністю особистих зусиль щодо захисту та скупченістю хворих у психіатричних відділеннях та інтернатах [30].

У лікуванні постковідного синдрому важливе місце займають препарати, що впливають на ендотелій та ЦНС, що може сприяти поліпшенню стану

пацієнта та зменшенню ризику подальшого поширення інфекції.

Одним із препаратів, здатних забезпечити цілеспрямовану патогенетичну фармакотерапію постковідного синдрому, є Мілдрокард-Н (мельдоній — 3-(2,2,2-триметилгідрозиній) пропіонат). Мельдоній діє як зворотний інгібітор гамма-бутиробетайну в карнітині, що зменшує транспорт жирних кислот у мітохондрії м'язових клітин, сповільнює перекисне окислення ліпідів та підвищує активність ендogenous антиоксидантів, таким способом нейтралізуючи наслідки окисного стресу. Це сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну та модуляції метаболізму глюкози і ліпідів. Серед антиоксидантних властивостей мельдонію — активація природних антиоксидантних систем організму (ензимів супероксиддисмутази та каталази), інгібування вільнорадикального окислення ліпідів, що спричиняє зниження карнітин-залежного окислення жирних кислот, і стимуляція вироблення оксиду азоту. Мельдоній також діє як блокатор та пастка для вільних радикалів, забезпечуючи комплексний антиоксидантний захист [9, с. 421].

Клінічні дослідження свідчать про ефективність мельдонію у зменшенні периферичного опору судин, ліквідації вазоспазму та поліпшенні когнітивних функцій у літніх осіб з хронічною цереброваскулярною патологією [17]. Крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією додавання мельдонію до базової терапії сприяло зниженню артеріального тиску та досягненню цільових рівнів тиску [18].

У пацієнтів із стабільною стенокардією напруги, за результатами міжнародних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень MILSS I та MILSS II, застосування мельдонію у поєднанні із стандартною терапією приводило до зниження частоти нападів стенокардії, збільшення толерантності до фізичного навантаження та поліпшення загальної якості життя пацієнтів [26, с. 2269]. В інших дослідженнях, які залучали хворих на хронічну ішемічну хворобу серця, мельдоній сприяв збільшенню фракції викиду лівого шлуночка, зменшенню тиску у легеневій артерії та нормалізації варіабельності ритму серця [18]. Однак, з огляду на обмеженість даних щодо комплексного впливу мельдонію на функціональний стан ЦНС та серцево-судинної системи, потрібний додатковий аналіз.

З огляду на те, що основним патогенетичним механізмом розвитку постковідного синдрому є порушення енергетичного метаболізму, застосування енергокоригувальних препаратів є логічним і патогенетично зумовленим підходом. Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат) є одним із таких препаратів, має широкий спектр дії, здатний інгібувати вільнорадикальне окислення ліпідів мембран, знижувати синтез тромбоксану А та лейкотрієнів, підвищувати активність ферментів, чинити гіполіпемічну дію, зменшувати інтенсивність ацидозу

та активізувати метаболічні процеси, що сприяє відновленню постковідних пацієнтів.

Сучасні дослідження доводять універсальність механізмів нейронного ушкодження в різних патологічних станах, зокрема під впливом етанолу. Пошкодження нейронів часто є результатом порушення окисно-відновних процесів, метаболізму та енергетичного забезпечення клітин. Нейротрофічність, нейропротекція, нейропластичність та нейрогенез визнані як ключові нейробіологічні процеси, що сприяють ендogenous захисту мозку від патофізіологічних ушкоджень та стимулюють внутрішнє відновлення. Нейропротекція особливо важлива в контексті ішемії, де вона втілює безперервну адаптацію нейронів до змінених функціональних умов і є фундаментом для мінімізації мозкових ушкоджень. Цей процес здійснюється на рівні молекулярного каскаду, що регулює дисфункцію та апоптоз нейронів.

Як було зазначено вище, постковідний синдром становить серйозний ризик летальності та тривалої втрати працездатності серед хворих. У клінічній практиці активно застосовують нейропротектори, які цілеспрямовано впливають на ключові механізми загибелі нервових клітин різної етіології, включно з васкулярними, травматичними, токсичними та іншими видами ушкоджень. Одним з ефективних нейропротекторів є цитиколін — природний ендogenous нуклеозид, складники якого — цитидин та холін, з'єднані дифосфатним містком. Цитиколін сприяє синтезу мембранних фосfolіпідів, відновлює пошкоджені нейрональні мембрани, виступає як донор холіну для синтезу ацетилхоліну, можливо, обмежуючи його кількість, таким способом підтримує критично важливі нейротрансмітерні функції [32, с. 354]. Цитиколін також інгібує синтез фосfolіпази А2, зменшуючи накопичення вільних жирних кислот, підсилює функцію Na^+/K^+ -АТФази, активізує антиоксидантні системи, запобігає процесам окисного стресу та апоптозу, поліпшує холінергічну передачу і модулює дофамінергічну та глутаматергічну нейротрансмісію. Крім цього, цитиколін виявляє значний нейрорепаративний ефект, стимулюючи процеси нейрогенезу та ангиогенезу, що є важливим для відновлення функцій мозку після постковідного ураження [33].

Цитиколін відіграє ключову роль у біосинтезі мембранних фосfolіпідів у нейронах, особливо фосфатидилхоліну (лецитину), що є обмежувальним етапом швидкості їх синтезу. Під час його окислення утворюється бетаїн, який є донором метильних груп, сприяючи нейрометаболічним та нейромедіаторним процесам. Цитиколін справляє істотний вплив на нейропротекцію, що зокрема виявляється в активації біосинтезу мембранних фосfolіпідів мозку, насамперед фосфатидилхоліну.

Когнітивні порушення, що проявляються у вигляді сповільненості, аспонтанності, зниження працездатності та виснаження, є ключовими озна-

ками постковідного синдрому, що визначають тяжкість стану пацієнтів. Цитиколін рекомендований для терапії помірних когнітивних порушень та деменції на тлі судинних захворювань головного мозку, оскільки здатний знижувати відкладення бета-амілоїду і виявляє суттєві нейрорепаративні властивості, стимулюючи процеси нейро- та ангіогенезу [33]. Також висока ефективність цитиколіну продемонстрована у лікуванні астеничних синдромів, пов'язаних із гострими та хронічними ішемічними станами мозку.

Вивчення дії цитиколіну на пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, демонструє суттєвий прогрес у відновленні функцій. За даними досліджень, через три місяці від початку приймання цитиколіну спостерігалось підвищення м'язової сили в кінцівках пацієнтів, а через шість місяців зареєстровано значне поліпшення за неврологічними шкалами, що включало регрес когнітивних порушень та емоційно-афективних розладів (Путіліна М. В., 2009). Використання цитиколіну в реабілітаційний період після ішемічного інсульту у пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями сприяло швидкому відновленню пам'яті, уваги та мислення, що було підтверджено вже через 10 днів від початку терапії [34].

Додаткові дослідження підтверджують високу ефективність цитиколіну в профілактиці та терапії помірних когнітивних розладів судинного генезу, де він сприяє значному регресу когнітивних порушень і зменшенню проявів супутніх емоційно-афективних та поведінкових розладів [35, с. 54]. Застосування цитиколіну також підсилює ефективність інших медикаментозних засобів, включно з тромболітиками, антиагрегантами та нейротрофіками, що розширює можливості його використання у комплексному лікуванні гострих цереброваскулярних патологій.

Цитиколін має виражені протинабрякові властивості та сприяє стабілізації мембран, що дає змогу попереджати розвиток набряків мозку. Цей ефект досягається через інгібування фосфоліпаз А1, А2 та С-D, що зменшує утворення вільних радикалів та посилює роботу антиоксидантних захисних систем. Такі механізми роблять цитиколін важливим компонентом у стандартній терапії пацієнтів з запамороченнями центрального генезу васкулярної етіології [36, с. 7]. Вдосконалення нейропротекції за допомогою цитиколіну продовжується як у рамках експериментальних досліджень, так і у клінічній практиці. На сьогодні цитиколін є єдиним нейропротектором, який включений до європейських рекомендацій щодо лікування інсультів (ESO).

На українському ринку є декілька препаратів від компанії NikorPharm, зокрема Нікомекс (етилметилгідроксипіридину сукцинат), Мілдрокард-Н (мельдоній) і Фармаксон (цитиколін), які використовують в клінічній практиці для полегшення симптомів постковідного синдрому, пов'язаних із підвищеною активністю симпатичної нервової

системи та ендотеліальною дисфункцією. Ці препарати сприяють відновленню нормальної функції нервової системи та поліпшенню метаболічних процесів у тканинах, що є критично важливим у контексті постковідної реабілітації. Водночас, існують і інші препарати, що справляють прямий антивірусний вплив, що також може бути корисним у лікуванні постковідних станів.

Також важливо зазначити, що препарати ніклозамід та циклесонід виявляють виражену проти-вірусну активність, зокрема їх 50 % інгібіторні концентрації були документовані у дослідженнях. Крім того, виявлено, що доксициклін може опосередковано модулювати цитокиновий шторм через інгібування фактору NF-κB. З іншого боку, використання препаратів гідроксихлорохін, метилпреднізолон, фамотидин, еметин, нелфінавір та колхіцин залишається предметом дискусій, оскільки ці препарати продовжують проходити клінічні випробування та дослідження для оцінки їх ефективності. Активність цих речовин щодо SARS-CoV-2 потребує подальшого вивчення, спрямованого на створення ефективних методик профілактики та лікування постковідного синдрому.

Отже, на ґрунті проведеного аналізу визначено, що постковідний синдром має безліч проявів, впливаючи на різні системи організму, включно з серцево-судинною, нервовою, імунною та ендокринною системами. Цей стан потребує комплексного підходу до лікування та реабілітації, що забезпечується застосуванням патогенетично обґрунтованих препаратів, як-от мельдоній та цитиколін, що впливають на енергетичний метаболізм та нейропротекцію, а також інших специфічних терапевтичних засобів. Потреба подальших досліджень для оптимізації протоколів лікування та включення новітніх медикаментозних засобів є критичною для поліпшення результатів лікування пацієнтів з постковідним синдромом. Акцентування на мультидисциплінарному підході та індивідуалізації лікування сприяє оптимізації терапевтичного впливу щодо комплексних викликів, які постковідний синдром ставить перед станом здоров'я пацієнтів.

Список літератури

1. Фесенкова В. Й. Дослідження *in vitro* впливу препаратів Ербісол на продукцію інтерлейкіну-2 та γ-інтерферону Т-хелперами I типу здорових донорів / В. Й. Фесенкова, Г. М. Драннік, В. Є. Дріянська // *Лабораторна діагностика*. 2003. № 2. С. 37—40.
2. Гиріна О. М. Оптимізація лікування хворих на поліноз шляхом застосування препарату Екстра Ербісол / О. М. Гиріна, Л. Д. Вітик, Л. І. Романюк // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2006. Вип. 15, кн. 2. С. 206—211.
3. Драннік Г. М. Вивчення впливу препаратів класу Ербісол на продукцію цитокинів мононуклеарами периферичної крові здорових донорів та онкологічних хворих / Г. М. Драннік, А. І. Курченко, В. Й. Фесенкова //

- Вісник фармакології та фармації. 2006. № 7. С. 29—32. URL: <https://erbisol.com.ua/wp-content/uploads/2018/03/publication-drannik2006-2.pdf>.
4. Неміровська Н. В. Динаміка змін імунологічного статусу та ліпідного обміну у хворих на поліноз з холестерозом жовчного міхура на фоні лікування // Астма та алергія. 2013. № 1. С. 50—54.
 5. Management of post-acute covid-19 in primary care / Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. [et al.] // *BMJ*. 2020. 370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
 6. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 "long COVID" patients and draft quality criteria for services / Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. [et al.] // *BMC Health Serv Res*. 2020. 20, 1144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>.
 7. Bulut C. Epidemiology of COVID-19 / C. Bulut, Y. Kato // *Turk J Med Sci*. 2020. 50(SI-1). P. 563—570. DOI: 10.3906/sag-2004-172.
 8. Cabler S.S. A cytokine circus with a viral ringleader: SARS-CoV-2-Associated cytokine storm syndromes / S. S. Cabler, A. R. French, A. Orvedahl // *Trends Mol Med*. 2020. Vol. 26 (12). P. 1078—1085. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.09.012.
 9. Chen Y. Emerging coronaviruses: Genomestructure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo // *J. Med. Virol*. 2020. Vol. 92 (4). P. 418—423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
 10. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review / [Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L. B., Sellke F. W.] // *J Card Surg*. 2020. Vol. 35 (6). P. 1302—1305. DOI: 10.1111/jocs.14538.
 11. Cardiovascular complications in COVID19 / Long B., Brady W.J., Koefman A., Gottlieb M. // *Am. J. Emerg. Med*. 2020. Vol. 38 (7). P. 1504—1507. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 12. The emergence of SARS-CoV-2 variant (s) and its impact on the prevalence of COVID-19 cases in the Nabatieh Region, Lebanon / Nouredine F. Y., Chakkour M., El Roz A. [et al.] // *Med. Sci*. 2021. Vol. 9 (2). P. 40. DOI: 10.3390/medsci9020040.
 13. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies / Cao Y, Wang J, Jian F. [et al.] // *Nature* 2022. Vol. 602 (7898). P. 657—663. DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3.
 14. Pérez-Abeledo M. SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story / M. Pérez-Abeledo, J. C. Sanz Moreno // *Vacunas*. 2021. Vol. 22 (3). P. 173—179. DOI: 10.1016/j.vacun.2021.06.003.
 15. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology / Rambaut A., Holmes E. C., O'Toole Á. [et al.] // *Nat. Microbiol*. 2020. Vol. 5 (11). P. 1403—1407. DOI: 10.1038/s41564-020-0770-5.
 16. Choi J. Y. SARS-CoV-2 variants of concern / J. Y. Choi, D. M. Smith // *Yonsei Med. J*. 2021. Vol. 62 (11). P. 961—968. DOI: 10.3349/ymj.2021.62.11.961.
 17. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
 18. South A. M. COVID19, ACE2, and the cardiovascular consequences / South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. Published. 2020. Vol. 318, No. 5. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
 19. Снігир Н. В. Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом // *Ліки України*. 2016, № 3. С. 53—56.
 20. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection Biochem / [Luan J., Lu Y., Jin X., Zhang L.] // *Biophys. Res. Commun*. 2020. Vol. 526. P. 165—169. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047.
 21. SARS-CoV-2 spike protein harnesses SNX27-mediated endocytic recycling pathway / Zhao L., Zhong K., Zhao J. [et al.] // *MedComm*. 2021. Vol. 2 (4). P. 798—809. DOI: 10.1002/mco2.92.
 22. Battle D. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? / D. Battle, J. Wysocki, K. Satchell // *Clin. Sci*. 2020. Vol. 134 (5). P. 543—545. DOI: 10.1042/CS20200163.
 23. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19 / [Zipeto D., Palmeira J. D. F., Argañaraz G. A., Argañaraz E. R.] // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11: 576745. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576745.
 24. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / [Малій В. П., Асоян І.М., Сай І. В., Андрусевич І. В.] // *Інфекційні хвороби*. 2020. Вип. 3(101). С. 73—83. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
 25. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease. 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA, Neurology*. 2020. Vol. 77(6). P. 683—690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 26. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / Helms J., Kremer S., Merdji H. [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382. P. 2268—2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
 27. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans / Desforges M., LeCoupand A., Brison É. // *Adv Exp Med Biol*. 2014. Vol. 807. P. 75—96. DOI: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
 28. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies / Valtorta N. K., Kanaan M., Gilbody S. [et al.] // *Heart*. 2016. Vol. 102 (13). P. 1009—1016. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308790.
 29. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review / Holt-Lunstad J., Smith T. B., Baker M. [et al.] // *Perspectives on Psychological Science*. 2015. Vol. 10 (2). P. 227—237. DOI: 10.1177/1745691614568352.
 30. Patients with mental health disorders in the COVID19 epidemic / H. Yao, J. H. Chen, Y. F. Xu // *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7 (4). P. e21. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0.
 31. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E. [et al.] // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10227). P. 912—920. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
 32. Plataras C. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase in adult rats / C. Plataras, S. Tsakiris, P. Angelogianni // *Clin. Biochem*. 2000. № 33. P. 351—357. DOI: 10.1016/S0009-9120(00)00084-9.
 33. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review. *Rev. Neurol*. 2011. Vol. 52 (2). P. 1-62. PMID: 21432836.
 34. Cavendish J. J. Role of antiplatelet therapy in cardiovascular disease II: Ischemic stroke / J. J. Cavendish, S. C. Cramer, G. D. Graham // *Curr Med Res Opin*. 2004. Vol. 20 (11). P. 1845—1849. DOI: 10.1185/030079904X10674.
 35. Бурчинський С. Г. Комбінована нейропротекція при хронічній ішемії головного мозку: цілі, завдання, інструменти // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. № 3. Т. 16. С. 50—57. DOI: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203449.
 36. Analysis of therapeutic efficacy of citicoline in patients with vertigo of central origin and vascular aetiology / [D. Petrova, D. Maslarov, I. Angelov, D. Zekin] // *Am. J. Neuroprotec. Neuroregen*. 2012. Vol. 4. P. 1—8. URL: 10.1166/ajnn.2012.1043.

References

1. Fesenkova V. Y., Drannik H. M., Driianska V. Ie. Doslidzhennia in vitro vplyvu preparativ Erbisol na produktsiiu interleikinu-2 ta γ -interferonu T-khelperamy I typu zdorovykh donoriv [In vitro study of the effect of Erbisol drugs on the production of interleukin-2 and γ -interferon by T-helper type I of healthy donors]. *Laboratorna diahnozyka [Laboratory diagnosis]*. 2003;2:37-40. (In Ukrainian).
2. Hyrina O.M., Vityk L.D., Romaniuk L.I. Optymizatsiia likuvannia khvorykh na polinoz shliakhom zastosuvannia preparatu Ekstra Erbisol [Optimizing the treatment of patients with pollinosis by using the drug Extra Erbisol]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P.L. Shupyka [Collection of scientific works of employees of P.L. Shupyk's NMAPO]*. Kyiv, 2006;15, kn. 2. P. 206-211. (In Ukrainian).
3. Drannik H. M., Kurchenko A. I., Fesenkova V. I. Vyvchenia vplyvu preparativ klasu Erbisol na produktsiiu tsytokininiv mononuklearamy peryferychnoi krovi zdorovykh donoriv ta onkolohichnykh khvorykh [Study of the effect of drugs of the Erbisol class on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells of healthy donors and cancer patients]. *Visnyk farmakolohii ta farmatsii [Journal of Pharmacology and Pharmacy]*. 2006;7:29-32. <https://erbisol.com.ua/wp-content/uploads/2018/03/publication-drannik2006-2.pdf>. (In Ukrainian).
4. Nemirovska N. V. Dynamika zmin imunolohichnoho statusu ta lipidnoho obminu u khvorykh na polinoz z kholesterozom zhovchnoho mikhura na foni likuvannia [Dynamics of changes in immunological status and lipid metabolism in patients with pollinosis with cholesterosis of the gallbladder against the background of treatment]. *Astma ta alerhiia [Asthma and allergies]*. 2013;1:50-54. (In Ukrainian).
5. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026. PMID: 32784198.
6. Ladds, E., Rushforth, A., Wieringa, S. et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 20, 1144 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>.
7. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):563-570. doi: 10.3906/sag-2004-172. PMID: 32299206; PMCID: PMC7195982.
8. Cabler SS, French AR, Orvedahl A. A Cytokine Circus with a Viral Ringleader: SARS-CoV-2-Associated Cytokine Storm Syndromes. *Trends Mol Med*. 2020 Dec;26(12):1078-1085. doi: 10.1016/j.molmed.2020.09.012. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33051104; PMCID: PMC7524648.
9. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Epub 2020 Feb 7. Erratum in: *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2249. doi: 10.1002/jmv.26234. PMID: 31967327; PMCID: PMC7167049.
10. Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg*. 2020 Jun;35(6):1302-1305. doi: 10.1111/jocs.14538. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32306491; PMCID: PMC7264604.
11. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32317203; PMCID: PMC7165109.
12. Nouredine FY, Chakkour M, El Roz A, Reda J, Al Sahily R, Assi A, Joma M, Salami H, Hashem SJ, Harb B, Salami A, Ghssein G. The Emergence of SARS-CoV-2 Variant(s) and Its Impact on the Prevalence of COVID-19 Cases in the Nabatieh Region, Lebanon. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jun 2;9(2):40. doi: 10.3390/medsci9020040. PMID: 34199617; PMCID: PMC8293406.
13. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, Huang W, Li Q, Wang P, An R, Wang J, Wang Y, Niu X, Yang S, Liang H, Sun H, Li T, Yu Y, Cui Q, Liu S, Yang X, Du S, Zhang Z, Hao X, Shao F, Jin R, Wang X, Xiao J, Wang Y, Xie XS. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*. 2022 Feb;602(7898):657-663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016194; PMCID: PMC8866119.
14. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada [SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story]. *Vacunas*. 2021 Sep-Dec;22(3):173-179. Spanish. doi: 10.1016/j.vacun.2021.06.003. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34276267; PMCID: PMC8275477.
15. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2020 Nov;5(11):1403-1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669681; PMCID: PMC7610519.
16. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J*. 2021 Nov;62(11):961-968. doi: 10.3349/ymj.2021.62.11.961. PMID: 34672129; PMCID: PMC8542474.
17. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
18. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228252; PMCID: PMC7191628.
19. Snihyr N. V. Korektsiia endotelialnoi dysfunksii pry ishemiichnii khvorobi sertsia v poiednanni z tsukrovym diabetom [Correction of endothelial dysfunction in coronary heart disease in combination with diabetes]. *Liky Ukrainy [Medicines of Ukraine]*. 2016;3.:53-56. (In Ukrainian).
20. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 May 21;526(1):165-169. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201080; PMCID: PMC7102515.
21. Zhao L, Zhong K, Zhao J, Yong X, Tong A, Jia D. SARS-CoV-2 spike protein harnesses SNX27-mediated endocytic recycling pathway. *MedComm (2020)*. 2021 Oct 8;2(4):798-809. doi: 10.1002/mco2.92. PMID: 34909756; PMCID: PMC8661858.
22. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*. 2020 Mar 13;134(5):543-545. doi: 10.1042/CS20200163. PMID: 32167153.
23. Zipeto D, Palmeira JDF, Argañaraz GA, Argañaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 7;11:576745. doi: 10.3389/fimmu.2020.576745. PMID: 33117379; PMCID: PMC7575774.
24. Maly, V. P., Asoyan, I. M., Sai, I. V., & Andrusovych, I. V. (2020). Patohenez koronavirusnoi infektsii COVID-19 [Pathogenesis of the COVID-19 coronavirus infection]. *Infektsiini khvoroby [Infectious diseases]*, (3), 73–83. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>. (In Ukrainian).

25. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
27. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014;807:75-96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6. PMID: 24619619; PMCID: PMC7121612.
28. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart.* 2016 Jul 1;102(13):1009-16. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091846; PMCID: PMC4941172.
29. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci.* 2015 Mar;10(2):227-37. doi: 10.1177/1745691614568352. PMID: 25910392.
30. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0. PMID: 32199510; PMCID: PMC7269717.
31. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):912-920. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112714; PMCID: PMC7158942.
32. Plataras C, Tsakiris S, Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na(+), K(+)-ATPase in adult rats. *Clin Biochem.* 2000 Jul;33(5):351-7. doi: 10.1016/S0009-9120(00)00084-9. PMID: 11018686.
33. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol.* 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1-S62. English, Spanish. PMID: 21432836.
34. Cavendish JJ, Cramer SC, Graham GD. Role of antiplatelet therapy in cardiovascular disease II: Ischemic stroke. *Curr Med Res Opin.* 2004 Nov;20(11):1845-9. doi: 10.1185/030079904X10674. PMID: 15537485.
35. Burchynskyi S. H. Kombinovana neiroprotektsiia pry khronichnii ishemii holovnoho mozku: tsili, zavdannia, instrumenty [Combined neuroprotection in chronic cerebral ischemia: goals, tasks, tools]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal [Journal of Neurology]*. 2020. No. 3. T. 16. P. 50-57. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203449. (In Ukrainian).
36. Petrova D, & Maslarov, Dimitar & Angelov, Ivan & Ze-kin, D. (2012). Analysis of Therapeutic Efficacy of Citicoline in Patients with Vertigo of Central Origin and Vascular Aetiology. *American Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration.* 4. 1-8. 10.1166/ajnn.2012.1043.

Надійшла до редакції 24.10.2024

ГАЛАНТА Юрій Андріанович, аспірант та викладач кафедри загальної і медичної психології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0009-0006-7454-2867>; yuragalanta@gmail.com

GALANTA Yurii, Graduate Student and Teacher of the Department of General and Medical Psychology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-7454-2867>; yuragalanta@gmail.com