

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-392-434

УДК 616.891.4



Обзорная статья

ПРЕПАРАТЫ ХОЛИНА В ЛЕЧЕНИИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: СОВРЕМЕННОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

К.Ш. Магомедова, Ю.В. Быков, Р.А. Беккер

Цель исследования. Представить читателю подробное описание биохимических и физиологических эффектов холина, делающих его незаменимым компонентом пищи, а также имеющиеся клинические данные по применению препаратов холина для лечения астенических и/или астено-депрессивных состояний, когнитивных нарушений. Затем представить читателю клинический случай из нашей собственной практики, иллюстрирующий эффективность применения холина альфосцерата в составе комплексной терапии лёгкой формы постковидного астено-депрессивного синдрома у 19-летнего юноши, отказывавшегося от приёма антидепрессантов и любых других психотропных средств, но при этом желавшего получить лечение, составленное «только из натуральных компонентов».

Методология проведения работы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science, по таким ключевым словам, как «choline biochemistry», «choline and phospholipids», «choline and betaine», «arsenolipids», «nitrolipids», «choline and cognition», «choline and asthenia». Найденные нами данные мы отфильтровали по релевантности, затем обобщили и представили в теоретической части данной статьи. Затем мы подробно описали встретившийся в нашей собственной практике клинический случай эффективного применения холина альфосцерата в комплексной терапии постковидного астено-депрессивного состояния.

Результаты. Полученные нами в ходе составления настоящего обзора результаты, на наш взгляд, позволяют сделать предварительные выводы о возможной перспективности применения препаратов холина (и, в частности, холина альфосцерата) в монотерапии или в составе комплексной терапии астенических и/или астено-депрессивных состояний (особенно сопровожда-

ющихся нарушениями памяти, концентрации внимания, повышенной умственной утомляемостью), в том числе вызванных перенесённым в ближайшем анамнезе COVID-19 (то есть развившихся в рамках постковидного синдрома).

Для окончательных же выводов об эффективности и безопасности применения препаратов холина в данном контексте – необходимы организация и проведение крупных, многоцентровых, хорошо продуманных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), с заранее чётко определёнными конечными точками, в качестве которых должны быть приняты клинически значимые исходы в лечении астении.

Область применения результатов. Мы считаем, что полученные нами результаты позволяют считать оправданным и целесообразным дальнейшее исследование эффективности и безопасности применения препаратов холина в монотерапии или в составе комплексной терапии астенических и астено-депрессивных состояний, прежде всего – в формате крупных, многоцентровых, методологически безупречных, двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с заранее чётко определёнными конечными точками.

Ключевые слова: холин; холина альфосцерат; фосфолипиды; сфинголипиды; бетаин; арсенобетаин; арсенолипиды; нитролипиды; астения; депрессия; когнитивные нарушения; постковидный синдром

Для цитирования: Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Препараты холина в лечении астенических состояний: современность и перспективы (Обзор литературы и представление клинического случая) // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №2. С. 392-434. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-392-434

Scientific review

CHOLINE PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF ASTHENIC STATES: MODERNITY AND PERSPECTIVES (A LITERATURE REVIEW WITH A CLINICAL CASE PRESENTATION)

K.Sh. Magomedov, Yu.V. Byko, R.A. Bekker

Purpose. To provide the reader with a detailed description of the biochemical and physiological effects of choline, which make it an indispensable component of our daily food. Then to thoroughly review all the relevant clinical data on the use

of choline preparations for the treatment of asthenic and astheno-depressive conditions and cognitive impairments. Then, to present the reader with a clinical case from our own practice, illustrating the effectiveness of the use of choline alfoscerate as part of the combination therapy of a mild form of post-COVID astheno-depressive syndrome in a 19-year-old man who have refused to take antidepressants, as well as any other psychotropic drugs, but instead wanted some form of pharmacotherapy based exclusively on «natural components».

Methodology. *We have searched PubMed, Google Scholar, Web of Science databases for keywords such as «choline biochemistry», «choline and phospholipids», «choline and betaine», «arsenolipids», «nitrolipids», «choline and cognition», «choline and asthenia». Then we filtered the data we had found by their relevance. Then we summarized and presented the relevant data in the theoretical part of this article. Then we described in detail the clinical case of the effective use of choline alfoscerate in the complex therapy of post-COVID asthenic-depressive state which we have encountered in our own practice.*

Results. *The results we have obtained during compilation of this review, in our opinion, may allow us to draw preliminary conclusions about the possible prospects for the use of choline preparations (and, in particular, choline alfoscerate preparations) in monotherapy or as part of combination therapy of asthenic and / or astheno-depressive states (especially if those states are accompanied by impaired memory, concentration, increased mental fatigue), including those states that were caused by a recent history of COVID-19 (that is, asthenic or astheno-depressive states developed as part of the post-covid syndrome).*

To be able to make any further, more firm conclusions regarding the efficacy and safety of the use of choline-containing preparations in this context, it will be necessary to organize and conduct large, multicenter, methodologically sound, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials (RCTs), with clinically meaningful and relevant outcomes in the treatment of asthenia clearly defined as trial endpoints in advance (before starting the trial itself).

Practical implications. *We believe that the results we have presented in this review justify the need to further study the efficacy and safety of the use of choline preparations, both as monotherapy and as a part of combination therapy of asthenic and astheno-depressive conditions, preferably in the format of large, multicenter, well organized, methodologically sound, double-blind, placebo-controlled RCTs with clearly pre-defined clinically meaningful and relevant endpoints.*

Keywords: *choline; choline alfoscerate; phospholipids; sphingolipids; betaine; arsenobetaine; arsenolipids; nitrolipids; asthenia; depression; cognitive impairment; long COVID syndrome*

For citation. Magomedova K.Sh., Bykov Yu.V., Bekker R.A. Choline Preparations in the Treatment of Asthenic States: Modernity and Perspectives (a Literature Review with a Clinical Case Presentation). Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 2, pp. 392-434. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-392-434

Введение (Обоснование актуальности)

Астенические состояния известны в медицине давно. Астения является неспецифическим симптомокомплексом, который может развиваться в рамках огромного количества самых разных заболеваний – как психических и неврологических (депрессивные, тревожные и связанные со стрессом расстройства, нейрокогнитивные нарушения, шизофрения, последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ), мозгового инсульта и др.), так и общесоматических (онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, перенесённые тяжёлые инфекции, недостаточность надпочечников, щитовидной железы и др.) [61].

Однако особую актуальность проблема астенических состояний, их диагностики и дифференциальной диагностики, выявления их причин и механизмов их развития, и эффективного их лечения – приобрела именно в наши дни, в связи с тем, что бушующая в мире пандемия COVID-19 в большом проценте случаев (от 50% до 80% от всех переболевших) – оставляет после себя у переболевших длительный, на много недель, много месяцев или даже на несколько лет, так называемый «постковидный синдром», одним из основных проявлений которого является как раз астенический синдром, «постковидная астения» (но могут иметься и другие проявления, например, постковидные нейрокогнитивные нарушения, постковидная депрессия, постковидная тревога или бессонница) [64].

Возросшая актуальность проблемы астенических состояний на современном этапе закономерно приводит как учёных, так и практикующих клиницистов к необходимости поиска новых методов их лечения.

В данной статье мы показываем, почему и каким образом препараты холина, и в частности холина альфосцерат, могут быть эффективными и безопасными средствами лечения астенических состояний вообще, и постковидной астении – в частности.

Почему холин?

Само название «холин» происходит от греческого слова «холе», обозначающего желчь. Это связано с тем, что впервые холин был выделен Адольфом Штреккером в 1862-м году из бычьей желчи, а также с тем, что

холин-содержащие фосфолипиды необходимы для эмульгирования желчи и поддержания растворимости в ней желчных кислот и холестерина [77].

Важная биологическая роль холина в организмах человека и животных и необходимость ежедневного поступления с пищей достаточного количества экзогенного холина не были известны до 1930-х годов, когда канадский биохимик, врач и физиолог Чарльз Бест, к тому времени уже прославившийся открытием и выделением инсулина, убедительно показал, что полное лишение экспериментальных собак и крыс поступления экзогенного холина с пищей вызывает у них жировую дистрофию печени, а также целый ряд других нарушений (ухудшение качества шерсти, бесплодие, невынашивание беременности, гипогонадизм, снижение надпочечникового резерва и устойчивости животных к нервно-психическим стрессам, нарушения иммунитета), и что все эти нарушения корректируются повторным введением холина в пищу [77].

Ещё в 1998 году в США Национальный институт питания констатировал, что холин является важным питательным веществом, и что он должен, наряду с незаменимыми аминокислотами, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами и минералами, ежедневно поступать с пищей в достаточных количествах, для поддержания оптимального состояния здоровья человека [25].

Достаточное поступление холина с пищей особенно важно для некоторых категорий населения (для беременных и кормящих матерей, для пожилых людей, у которых снижается всасывание холина в кишечнике, для детей и подростков в связи с быстрым ростом их организмов), а также при некоторых заболеваниях – как психических, так и соматических [9, 78].

Несмотря на то, что холин ещё в 1998-м году приобрёл статус незаменимого питательного вещества – 10 лет спустя, в 2008-м году, как минимум 75% взрослых американцев по-прежнему потребляли с пищей меньше рекомендованного американским Национальным институтом питания предположительно адекватного его количества [79].

Причин жизненной необходимости адекватного поступления экзогенного холина для нашего организма достаточно много. Во-первых, холин необходим для биосинтеза холин-содержащих фосфолипидов и сфинголипидов, таких, как фосфатидилхолин (ФХ) и сфингомиелин (СМ) – два основных мембранных фосфолипида, которые присутствуют в мембранах клеток и клеточных органелл во всех тканях, а также во многих секретах организма (в желчи, в липопротеинах плазмы крови, в лёгочном сурфактанте, в стероид-секреторных гранулах надпочечников, гонад и плаценты) [14].

Жизненная важность ФХ и СМ очевидна и из того факта, что их биосинтез и их содержание в мембранах клеток и клеточных органелл находятся под очень жёстким гомеостатическим контролем [14].

Кроме того, ФХ необходим для обеспечения метаболизма сфинголипидов, поскольку он, наряду с церамидами, является субстратом для возвратного ресинтеза ферментом сфингомиелин-синтетазой (ЕС 2.7.8.27) СМ из продуктов его распада (церамидов), обладающих нежелательными про-аппототическими и про-воспалительными свойствами [18].

Ещё одной важной физиологической функцией холина является его участие в образовании бетаина (триметилглицина), до которого он окисляется при помощи фермента холин-оксидазы. Между тем бетаин – является, с одной стороны, осмолитом, важным для регуляции внутриклеточного осмотического давления и для защиты клеток от осмотического стресса, и веществом, важным для функции почечных канальцев (его дефицит вызывает повреждение канальцев почек, гематурию и протеинурию), а с другой – важным донором метильных радикалов [14, 59].

В печени бетаин, образующийся при окислении холина, используется для регенерации метионина из гомоцистеина. Через своё косвенное участие в образовании S-аденозил-метионина (SAMe), и в образовании при помощи SAMe L-метилфолата и метилкобаламина – холин косвенно обслуживает огромное количество важнейших процессов метилирования в организме, от биосинтеза креатина до эпигенетического контроля посредством метилирования нуклеотидов ДНК (при участии ДНК-метилтрансфераз, DNMT) и/или аминокислот в составе гистоновых белков (при участии гистон-метилтрансфераз, HMT) [14, 59].

Третья важная биологическая функция холина заключается в образовании из него ацетилхолина (АХ) – одного из важнейших нейромедиаторов – под действием фермента холин-ацетилтрансферазы (ХАТ). Образовавшийся АХ запасается в гранулах. В момент синаптической передачи холинергического сигнала АХ выделяется в синапс нервной клетки (или в нервно-мышечный синапс, интерфейс между нервной и мышечной клетками). Прекращение воздействия АХ на постсинаптическую клетку реализуется либо обратным гидролизом АХ до холина и ацетил-коэнзима А при участии фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), либо обратным захватом и транспортом АХ в выделившую его пресинаптическую клетку [8, 68].

Около $\frac{1}{3}$ всего холина, необходимого нашему организму, мы способны синтезировать *de novo* самостоятельно или получать от кишечной микрофлоры. Однако биосинтез холина *de novo* не может покрыть все потреб-

ности организма человека или животного в этом веществе. Поэтому более чем $\frac{2}{3}$ общей суточной потребности в холине мы должны получать извне – в виде пищевых продуктов и/или биологически активных добавок (БАД) в пищу. Существуют рекомендованные суточные нормы минимального адекватного потребления холина для людей разного возраста и пола [8].

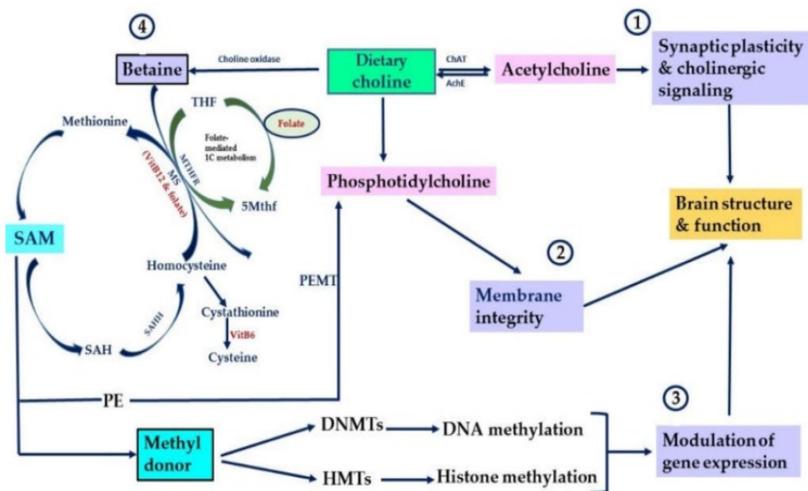


Рис. 1. Ключевые физиологические функции холина и его метаболитов [8]

Содержание холина и его метаболитов в организме находится под жёстким гомеостатическим контролем. Оно зависит от динамического равновесия между двумя путями поступления холина в организм (поступление его извне с пищей – $\frac{2}{3}$ от общей потребности, и биосинтез его *de novo* по так называемому ФЭМТ-пути – $\frac{1}{3}$ от общей потребности), и двумя путями утилизации или распада холина (окисление холина до бетаина и экскреция фосфолипидов с желчью и в конечном итоге с калом), как показано на рисунке № 2 [40].

Если снижается поступление холина с пищей, или его всасывание в кишечнике, или его биосинтез *de novo*, или если возникают повышенные потребности тканей в холине (например, вследствие стресса), или если увеличиваются потери фосфолипидов с калом (например, при диарее), или усиливается окисление холина (при окислительном стрессе) – то возникает дисбаланс, который приводит к развитию дефицита холина в организме [40].

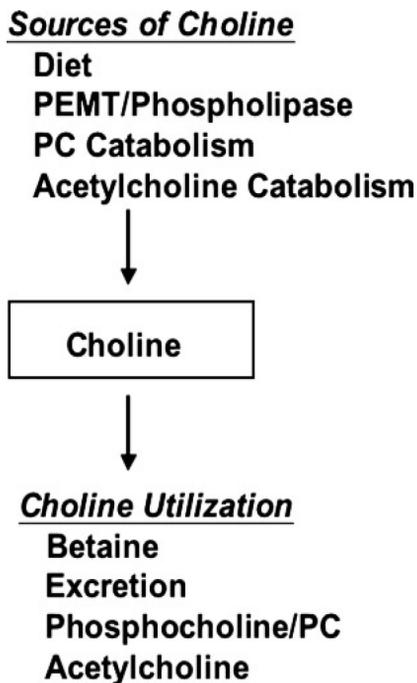


Рис. 2. Баланс холина в организме определяется динамическим равновесием между поступлением холина и его использованием. Содержание холина в организме регулируется в соответствии с тем количеством, которое получено с пищей, обратно гидролизовано из фосфолипидов или из АХ, или синтезировано de novo по ФЭМТ-пути, за вычетом того количества, которое использовано для тех или иных целей (биосинтеза бетаина, ФХ, АХ) или экскретировано с желчью [40].

Холин, мембранные фосфолипиды и устойчивость мозга к стрессовым воздействиям

Как мы уже упоминали выше, холин является прекурсором в биосинтезе нескольких важных мембранных фосфолипидов, таких, как ФХ и СМ, но также фосфатидилэтанолamina (ФЭ) и фосфатидилсерина (ФС) [8].

Эти фосфолипиды, особенно два холин-содержащих фосфолипида (ФХ и СМ) очень важны для поддержания структурной и функциональной целостности мембран клеток и клеточных органелл, их пластичности, текучести и устойчивости к вредным воздействиям. Особенно богаты холин-содержащими фосфолипидами (ФХ и СМ) как раз мембраны нерв-

ных и глиальных клеток, и они же – наиболее зависимы от адекватного поступления холина [8].

Помимо построения и поддержания структурной и функциональной целостности мембран клеток и клеточных органелл, холин-содержащие фосфолипиды активно участвуют также во многих других физиологических процессах, необходимых для обеспечения нормального развития и функционирования мозга, включая внутриклеточную передачу сигналов (например, церамидного или диацилглицеролового сигнала), миелинизацию аксонов, деление нервных и глиальных клеток (нейрогенез и глиогенез), регуляцию воспалительной активности нейроглии, регуляцию апоптоза нервных и глиальных клеток и др. [66].

Показано, что холин и ФХ обладают терапевтическим потенциалом при повреждениях как периферической нервной системы (например, при болезненных периферических нейропатиях), так и ЦНС (например, после инсульта или ЧМТ), в том числе из-за антиоксидантных свойств и способности модулировать воспалительную активность нейроглии [67].

Холин и холин-содержащие фосфолипиды оказывают выраженное нейропротективное действие как в различных экспериментальных моделях на животных, так и у людей. В экспериментальных моделях на животных нейропротективное действие холина и холин-содержащих фосфолипидов проявлялось в таких разных ситуациях, как старение, пренатальное воздействие алкоголя, анестетиков (изофлюран), повторяющиеся эпилептиформные судороги, генно-модифицированные животные аналоги синдрома Ретта и синдрома Дауна у человека [44, 51, 71, 81].

Одно из возможных объяснений положительного влияния приёма дополнительных количеств холина на когнитивные функции взрослых людей, как больных, так и здоровых – заключается в том, что холин является предшественником в биосинтезе ФХ, важнейшего фосфолипида мембран нервных и глиальных клеток, и что приём дополнительных количеств холина способствует увеличению биосинтеза ФХ в мозгу [13].

При болезни Альцгеймера (БА) метаболизм мембранных фосфолипидов патологически изменен. Доказательства этого были получены ещё в 1980-х и 1990-х годах в ходе посмертных исследований образцов головного мозга пациентов с БА, в ходе которых было обнаружено патологическое снижение уровней ФХ и ФЭ и патологическое повышение уровней их метаболитов (глицерофосфохолина и глицерофосфоэтаноламина) в коре больших полушарий мозга пациентов с БА, причём не только в сравнении с контрольной группой условно здоровых людей того же возраста, умер-

ших не от болезней мозга, но и в сравнении с пациентами, имевшими при жизни такие заболевания, как синдром Дауна, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БХ), болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) [12].

Холинергическая иннервация в центральной нервной системе, когнитивная функция и уровень бодрствования

Как мы уже упоминали выше, холин является прекурсором в биосинтезе АХ, причём его уровень является фактором, ограничивающим скорость биосинтеза АХ. Поэтому потребление холина с пищей влияет на холинергическую нейротрансмиссию в различных областях мозга. Между тем АХ – это ключевой нейромедиатор, участвующий в регуляции процессов обучения, концентрации внимания, памяти (запоминания и воспроизведения), эмоциональной сферы, уровня бодрствования, ритмики REM-сна [8, 19, 61, 68].

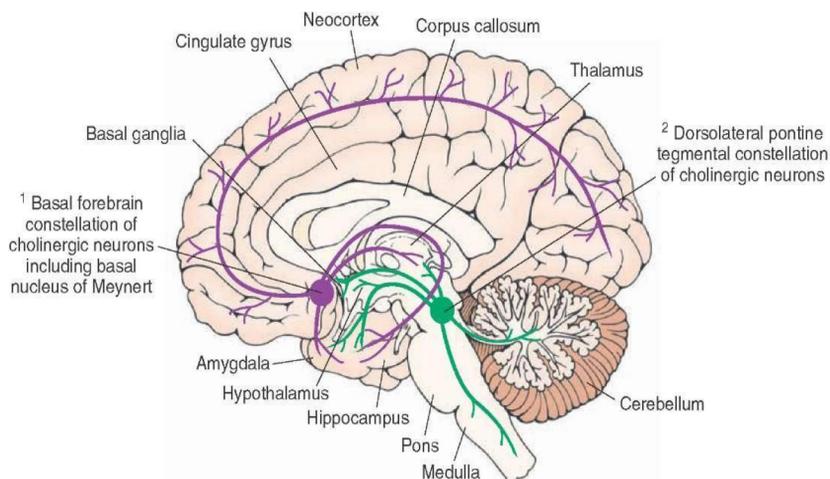


Рис. 3. Холинергическая система мозга. Основные группы холинергических клеток в головном мозге – это базальные ядра переднего мозга (в том числе так называемое «ядро Мейнерта»), а также педункулопонтинное и латеродорсальное ядра гипоталамуса. От этих ядер исходит обильная холинергическая возбуждающая иннервация во многие другие области мозга, включая кору больших полушарий, гиппокамп, миндалину, таламус, мост, мозжечок, ствол мозга и спинной мозг.

Как показано на рисунке № 3, в нашем мозгу имеется два основных места скопления холинергических нейронов. Оба они – очень небольшие, но оба играют очень важную физиологическую роль. Первое из этих двух

мест – это так называемые базальные ядра переднего мозга, в том числе – описанное впервые ещё Теодором Мейнертом в конце 19-го века ядро, ныне названное в его честь «ядром Мейнерта», а второе – это так называемые латеродорсальное и педункулопонтинное ядра гипоталамуса и холинергические ядра варолиевого моста [61, 68].

Базальные ядра переднего мозга играют очень важную роль в регуляции концентрации внимания, памяти и обучаемости (в частности, как раз ядро Мейнерта – очень важно для концентрации внимания), а также в поддержании бодрствования. Разрушение базальных ядер приводит к выраженным когнитивным нарушениям, особенно нарушениям памяти и концентрации внимания, а также к развитию патологической сонливости [61, 68].

Холинергические ядра в гипоталамусе и в варолиевом мосту принимают участие в регуляции REM-сна (в частности, именно их активностью объясняют яркие цветные сновидения в этой фазе сна) и в ночной переработке накопленной за день информации, в регуляции уровня бодрствования или уровня сознания, эндокринных функций, эмоциональной сферы, мышечного тонуса (через нисходящие влияния на спинной мозг), координации движений (через влияние на мозжечок), а также в модуляции болевой чувствительности (через влияние на гейты ноцицепции в спинном мозге) [61, 68].

Уже из этого перечисления физиологических функций холинергической системы мозга – очевидно, насколько важную роль она играет, и к каким тяжёлым последствиям может приводить её повреждение. И напротив – препараты, улучшающие холинергическую передачу (ингибиторы ацетилхолинэстеразы – ИАХЭ, а также холин или ФХ, как прекурсоры в биосинтезе АХ) – оказывают положительное влияние не только на память и когнитивные функции, но и на концентрацию внимания, и на уровень бодрствования [61, 68].

В частности, встречаются клинические ситуации, когда применение «классических» психостимуляторов (ПС), таких, как амфетамин или метилфенидат, которые увеличивают дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансмиссию, оказывается неэффективным или недостаточно эффективным в лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), или в устранении патологической сонливости (например, у пациентов с нарколепсией или с идиопатической гиперсомнией), а альтернативное или дополнительное к стандартной терапии воздействие на холинергическую систему – приводит к клиническому улучшению у этих пациентов [61, 68].

Кроме того, следует отметить, что холинергическая стимуляция, так же как и моноаминергическая, обладает нейротрофическим действием и приводит к повышению концентрации BDNF, усилению процессов нейрогенеза и торможению апоптоза нервных клеток [1, 61, 68].

А поскольку при депрессивных расстройствах, наряду с изменениями в моноаминергических системах, обнаруживаются также закономерные изменения в активности холинергической системы мозга и в составе компонентов мембранных фосфолипидов – то существует достаточно немалая подгруппа пациентов с депрессиями, резистентными к стандартной терапии антидепрессантами (АД), которым может принести терапевтическую пользу дополнительная активация холинергической системы мозга при помощи ИАХЭ или препаратов холина [1, 61, 68].

Этого особенно можно ожидать при депрессиях на фоне деменции, а также при депрессиях, протекающих с выраженными когнитивными нарушениями, с вяло-апатическими или астеническими явлениями, с «атипичными» признаками, включая патологически повышенную сонливость вместо бессонницы [1, 61, 68].

Холина альфосцерат, также называемый L-альфа-глицерилфосфорилхолином – это природное (образующееся в нашем организме и в организмах животных) соединение, которое является непосредственным прекурсором в биосинтезе АХ [56].

Показано, что приём экзогенного холина альфосцерата усиливает биосинтез АХ в мозгу, причём в большей степени, чем приём холина хлорида или холина битартрата [56].

Помимо своего непосредственного влияния на биосинтез АХ, холин также модулирует экспрессию в мозгу ряда ключевых генов, связанных с памятью, обучением и когнитивными функциями, за счёт своего влияния на биосинтез бетаина, процессы метилирования и эпигенетические механизмы, а также за счёт нейротрофического действия (влияния на биосинтез BDNF и других факторов роста нервных клеток) [8].

Неоднократно подчёркивалась та центральная роль, которую играют нарушения в работе холинергической системы мозга, в патофизиологии деменции, когнитивных нарушений различного генеза (в частности, когнитивных нарушений на фоне депрессии или СДВГ), патологической сонливости и др. [8, 61, 68].

Было показано, что потребление холина с пищей у взрослых людей коррелирует с показателями когнитивного функционирования, и что лечение препаратами холина способствует уменьшению когнитивных нарушений

при, например, сосудистой деменции, и этот эффект коррелирует с активацией холинергической системы [56, 58].

Нарушения в работе центральных холинергических систем в этиопатогенезе синдрома хронической усталости и фибромиалгии

«Синдром хронической усталости» (СХУ), или, как его сейчас принято называть по новой номенклатуре, «миалгический энцефаломиелит» (МАЭ) – это сложное, комплексное заболевание, этиология и патогенез которого до настоящего времени окончательно не выяснены. Часто СХУ впервые манифестирует после перенесённых вирусных или, реже, бактериальных инфекций (особенно – инфекций нейротропными вирусами или нейротропными бактериями, в том числе банальными, такими, как грипп или инфекция стрептококками группы А) или, реже, после перенесённых тяжёлых паразитарных инвазий (опять-таки, предпочтительно нейротропными агентами, такими, как крысиный лёгочный червь, ангиостронгилёз, который может вызывать эозинофильный менингоэнцефалит) [28, 49].

Причинно-следственная связь между перенесённой инфекцией или паразитарной инвазией и развитием СХУ была не вполне понятна до недавнего времени, хотя и учёным, и практикующим врачам давно было очевидно, что столь частая манифестация СХУ именно после инфекций или паразитарных инвазий не может являться простым совпадением во времени, и что в этой корреляции обязательно должна крыться каузация [28, 49].

Сегодня уже известно, что СХУ не является в чистом виде нервно-психическим заболеванием, как это предполагалось ранее, и что в его этиопатогенезе играют большую роль иммунопатологические нарушения [28, 49].

Собственно говоря, именно это и обусловило как переименование СХУ в современное и более научно корректное название МАЭ, так и его переклассификацию из категории психических или неврологических расстройств в категорию ревматологических, аутоиммунных заболеваний [28, 49].

Показано, что среди прочих иммунопатологических нарушений, которые имеют место быть при СХУ/МАЭ, у пациентов, страдающих этой болезнью, в крови и в спинномозговой жидкости (ликворе) обнаруживаются повышенные титры аутоантител к М-холинергическим рецепторам (особенно к подтипам M_3 и M_4) и к β -адренорецепторам (особенно к подтипу β_2) [16, 34, 41].

Эти аутоантитела могут быть как блокирующими (занимая рецептор, они сами не производят никаких физиологических эффектов, но препятствуют воздействию естественного нейромедиатора – АХ или норадреналина,

соответственно – на рецептор), так и стимулирующими (занимая рецептор, они переводят его в возбуждённую конфигурацию, то есть действуют подобно естественному нейромедиатору, но гораздо дольше по времени) [34].

Кроме очевидных последствий блокады или гиперстимуляции β -адренергических и М-холинергических рецепторов в виде нарушения нормальных процессов нейротрансмиссии и возникновения дисбаланса между нейромедиаторными системами мозга, при СХУ/МАЭ имеет место быть также медленная, постепенная, но носящая необратимый характер аутоиммунная деструкция центральных холинергических и норадренергических нейронов (в базальных ганглиях переднего мозга и в голубоватом пятне, соответственно), выявляемая на аутопсии у пациентов, при жизни страдавших СХУ/МАЭ [16, 34].

В этом смысле ситуация у пациентов, страдающих СХУ/МАЭ, в чём-то сходна с той ситуацией, в которой оказываются пациенты, страдающие миастенией. Разница только в том, что у пациентов с миастенией – объектами блокады аутоантителами, и в конечном итоге – объектами необратимой аутоиммунной деструкции являются в первую очередь Н-холинорецепторы нервно-мышечной пластинки, и только во вторую очередь – Н-холинорецепторы вегетативной нервной системы и периферических ганглиев, а у пациентов с СХУ/МАЭ – наоборот, поражаются в первую очередь М-холинорецепторы и β -адренорецепторы именно центральных холинергических и норадренергических нейронов, в меньшей мере – М-холинорецепторы и β -адренорецепторы нейронов периферической нервной системы [22].

Интересно отметить также, что миастения с повышенной частотой оказывается коморбидна со СХУ/МАЭ. Это, видимо, не случайно, так как оба эти заболевания имеют во многом сходный иммунопатогенез, различны лишь клеточные мишени аутоантител при них [22].

Показано, что предрасположенность к развитию СХУ/МАЭ после перенесённых вирусных инфекций тесно коррелирует с наличием определённых однонуклеотидных генетических полиморфизмов в генах М-холинорецепторов, β -адренергических рецепторов или ваниллоидных (TRP) рецепторов. По всей вероятности, эти генетические полиморфизмы приводят к такому изменению конфигурации рецепторных белков, которое облегчает выработку аутоантител к ним и запуск аутоиммунной реакции, что и приводит к развитию СХУ/МАЭ [37, 43].

Также обнаружено, что у пациентов, страдающих СХУ/МАЭ, при ПЭТ снижено связывание с М-холинорецепторами мозга радиоактивной метки (меченого радиоактивным изотопом углерода [^{11}C] (+)-N-метил-3-пиперидил-бензилата, сокращённо (+) 3-МПБ) [80].

На основании этих данных, ряд авторов предприняли попытки лечения пациентов со СХУ/МАЭ холинергическими препаратами – пиридостигмина бромидом, галантамина гидробромидом, холина битартратом, а также некоторыми растительными экстрактами с холинергическими свойствами (гиперицин из зверобоя обладает свойствами одновременно ингибитора моноаминоксидазы типа А и ИАХЭ) [10, 38, 70].

В пилотных небольших двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) каждый из этих препаратов показал хотя и небольшие, но вполне статистически достоверные улучшения симптоматики СХУ/МАЭ, по сравнению с плацебо. Это представляется большим шагом вперёд, с учётом того, сколь мало у нас имеется на сегодня надёжных и доказанно эффективных опций лечения СХУ/МАЭ [10, 38, 70].

Кроме того, было показано также, что холинергическая стимуляция при помощи назначения ИАХЭ (галантамина гидробромид) или прекурсора АХ (холина битартрата) приводит к нормализации нейроэндокринного профиля пациентов со СХУ/МАЭ, в частности, к повышению концентрации дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и кортизола в плазме крови и в слюне этих пациентов, к повышению надпочечникового резерва, и что эти положительные нейроэндокринные изменения параллельны уменьшению симптомов хронической усталости, уменьшению утомляемости и повышению работоспособности пациентов со СХУ/МАЭ [73].

Аналогичные данные, как в отношении роли нарушений в центральной и периферической холинергической системе в этиопатогенезе, так и в отношении эффективности холинергических препаратов, были получены и для другого этиопатогенетически и клинически весьма сходного и тоже довольно загадочного ревматологического заболевания, тоже часто манифестирующего после инфекций или паразитарных инвазий, особенно после инфекций нейротропными вирусами или инвазий нейротропными паразитами – фибромиалгии (ФМА) [27].

Между тем, многие психические и неврологические проявления так называемого «постковидного синдрома» – например, постковидная астения, или длительно сохраняющиеся «летучие боли» в мышцах, суставах – поразительно напоминают симптоматику СХУ/МАЭ или же симптоматику ФМА [36, 75].

Это даёт основания предполагать, что для лечения постковидного синдрома – или, по крайней мере, для лечения тех его проявлений, кото-

рые клинически сходны с проявлениями СХУ/МАЭ или с проявлениями ФМА – могут оказаться эффективными те же методы, которые были разработаны и оказались эффективными в лечении СХУ/МАЭ или в лечении ФМА – и среди них применение ИАХЭ либо прекурсоров АХ, применение АД, применение препаратов, нормализующих сон и др. [36, 75].

Некоторые авторы даже идут ещё дальше и делают довольно радикальное утверждение о том, что, дескать, «постковидный синдром» вообще не существует как отдельная и новая клиническая сущность, и что он по сути представляет собой всего лишь давно известную манифестацию СХУ/МАЭ или ФМА, но не после перенесённого гриппа или аденовируса, а после перенесённого COVID-19 – а значит, и лечиться «постковидный синдром» должен по тем же принципам, что и СХУ/МАЭ или ФМА [36].

Роль гипоксии в этиопатогенезе синдрома хронической усталости и астенических состояний, в том числе постковидной астении

Описанная нами в предыдущем разделе гипотеза этиопатогенеза СХУ/МАЭ, которая постулирует, что причиной нейрональной дисфункции (в том числе и дисфункции именно холинергических систем ЦНС) при этом заболевании являются иммунологические нарушения, хроническое нейровоспаление и системное воспаление либо аутоиммунная, антитело-опосредованная деструкция нейронов – вовсе не является единственной гипотезой о природе этого заболевания [35, 60].

В частности, существует также гипотеза о том, что в этиопатогенезе нейрональной дисфункции при СХУ/МАЭ играет роль умеренная гипоксия ЦНС (менее выраженная, чем та, которая наблюдается при атеросклерозе сосудов головного мозга, хронической ишемии мозга (ХИМ), последствиях ишемического инсульта и т.п.), а также специфические нарушения энергетического обмена и метаболизма, соответствующие тем, которые наблюдаются при тканевой гипоксии (снижение тканевых запасов АТФ и гликогена, накопление недоокисленных промежуточных продуктов обмена, нарушения в метаболизме жирных кислот и аминокислот в качестве источников энергии и др.) [35, 60].

Причины и механизмы развития умеренной гипоксии и нарушений энергообмена в ЦНС у пациентов, страдающих СХУ/МАЭ окончательно не выяснены. Однако существуют предположения, что это может быть связано с вегетативной дисрегуляцией при СХУ, и в частности – с дисрегуляцией сосудистого тонуса в ЦНС, с локальной недостаточностью

сосудорасширяющих влияний (в том числе – влияний как раз со стороны холинергической системы) и с локальным избытком сосудосуживающих влияний (со стороны адренергической системы, вазопрессина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон и др.) [38].

Согласно другому предположению, в основе этиопатогенеза наблюдаемой при СХУ/МАЭ умеренной гипоксии ЦНС и связанных с ней нарушений энергетического обмена в ЦНС может лежать нарушение толерантности к ортостатической нагрузке, которое приводит к ухудшению кровоснабжения головного мозга в стоячем или сидячем положении, по сравнению с лежащим [52].

Это нарушение ортостатической толерантности, в свою очередь, связывают с нарушениями вегетативной регуляции сосудистого тонуса в ЦНС, с нейромедиаторными нарушениями, в том числе – опять-таки, с нарушениями в работе центральных холинергических систем [52].

Давно и хорошо известно также и то, что симптомы патологической умственной и физической утомляемости, весьма сходные с теми симптомами, которые наблюдаются при «истинном», или «идиопатическом» СХУ/МАЭ, часто наблюдаются при таких сопровождающихся гипоксией ЦНС соматических заболеваниях и патологических состояниях, как серповидно-клеточная анемия, высокогорная болезнь (загрудненная адаптация к условиям высокогорья), различные хронические заболевания лёгких, способные привести к нарушениям лёгочного газообмена (например, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь и др.) [7, 33, 45].

В свете этого не должно вызывать удивления то, что, как предполагают некоторые авторы, нарушение газообмена в лёгких, вызываемое их частичным фиброзированием после перенесённой вирусной пневмонии SARS-CoV-2, и тоже приводящее к развитию гипоксии ЦНС – может, по аналогии с вышеприведёнными примерами, также играть роль в этиопатогенезе постковидной астении, длительной патологически повышенной утомляемости после перенесённого COVID-19, напоминающей «идиопатической» СХУ/МАЭ [69].

Митохондриальная дисфункция, связанная с персистирующим хроническим воспалением и иммунопатологическими нарушениями после перенесённого COVID-19, может дополнительно усугублять тканевую гипоксию, и в том числе – гипоксию ЦНС, вызываемую нарушениями газообмена в лёгких на почве их фиброза после перенесённой SARS-CoV-2 вирусной пневмонии [69].

Поскольку же известно, что холина альфосцерат высокоэффективен в устранении или уменьшении когнитивных нарушений и симптомов астении, связанных с гипоксией мозга на почве, например, ХИМ или последствий перенесённого ишемического инсульта, и поскольку предполагается, что в этиопатогенезе СХУ/МАЭ и в этиопатогенезе постковидного синдрома тоже играет роль гипоксия ЦНС и нарушения энергообмена в ЦНС – то, по аналогии, можно предполагать, что холина альфосцерат окажется эффективным и в устранении когнитивных нарушений и симптомов астении на фоне СХУ/МАЭ или на фоне постковидного синдрома.

Холин, надпочечники, гонады и биосинтез стероидов

Как известно, одним из важных признаков дефицита холина у экспериментальных животных – является снижение так называемого «надпочечникового резерва» – способности надпочечников быстро увеличить биосинтез глюкокортикостероидов (ГКС) в условиях стресса и повышенной потребности тканей организма в ГКС. Наблюдается также снижение биосинтеза половых стероидов в гонадах, снижение половой активности животных, бесплодие у обоих полов, у самок – плацентарная недостаточность и невынашивание беременности [62].

Сходные, хотя обычно менее выраженные, явления наблюдаются и у людей с алиментарно обусловленным дефицитом холина [62].

Причины этого явления (негативного влияния дефицита холина на стероидогенез в надпочечниках, в гонадах и в плаценте) и механизм его развития долгое время оставались непонятными. В самом деле, ведь холин не является ни исходным сырьём для биосинтеза стероидов (им является холестерол), ни кофактором, необходимым для работы какого-либо из ферментов в цепи стероидогенеза (таковым кофактором является, например, аскорбиновая кислота) [62].

И лишь сравнительно недавно было показано, что ФХ, образуя с холестеролом цитоплазмы микрокапли или мицеллы сложного строения, и обеспечивая таким образом эмульгирование нерастворимого в воде, но хорошо растворимого в липидах холестерола и его производных (стероидов) – облегчает доступ цитоплазматических ферментов стероидогенеза к молекулам холестерола и последующих его метаболитов, заключённых в этих микрокаплях или мицеллах, и что в отсутствие в цитоплазме достаточного количества ФХ процессы стероидогенеза в надпочечниках, гонадах, плаценте – происходят гораздо медленнее [62].

При глубоком дефиците ФХ – стероидогенез в клетках надпочечников и гонад вообще останавливается. Затем может наступить гибель самой

стероидогенной клетки из-за нарушения состава фосфолипидов клеточных мембран и патологического повышения проницаемости мембран [62].

И наоборот – увеличение потребления холина и его производных, в том числе фосфатидилхолина, с пищей – способствует улучшению или восстановлению стероидогенеза в надпочечниках и в гонадах, увеличению надпочечникового резерва (и, как следствие – способствует повышению стрессоустойчивости организма) [62].

Между тем, хорошо известно, что снижение надпочечникового резерва, относительный гипокортицизм (который проявляется только во время стресса) и относительный гипогонадизм, нарушения биосинтеза надпочечниковых и половых стероидов – играют существенную роль в этиопатогенезе различных астенических состояний, в том числе – в этиопатогенезе постковидной астении (длительно сохраняющейся астении после перенесённого острого заболевания COVID-19) [39, 47, 57].

Известно также, что депрессивные и тревожные расстройства систематически сопровождаются признаками гиперактивности «стрессовой» оси «лимбика – гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (оси ЛГГН), нарушением работы петли отрицательной обратной связи (ООС) из-за дисфункции глюкокортикоидных GR рецепторов и нарушения внутриклеточной передачи стероидного сигнала, относительной или абсолютной гиперкортизолемией, нарушениями суточного биоритма секреции надпочечниковых стероидов (отсутствием вечернего падения секреции стрессового гормона кортизола и вечернего увеличения секреции снотворных и антистрессовых гормонов прогестерона и прегненолона, являющихся прямыми предшественниками кортизола в биосинтезе, но также и предшественниками одного из самых важных нейростероидов – аллопрегненолона) [1, 2, 3, 5].

При этом эффективное применение антидепрессантов (АД) у этих больных способствует нормализации работы оси ЛГГН и петли ООС в ней, уменьшению гиперкортизолемии, нормализации суточных паттернов секреции надпочечниковых стероидов и нейростероидов [1, 2, 3, 5].

Однако известно также и то, что длительно существующие, хронические (многочесячные или даже многолетние) депрессии часто сопровождаются, напротив, относительным истощением надпочечникового резерва (развитием своеобразного «синдрома истощения коры надпочечников» после их длительной гиперстимуляции) и относительным гипокортицизмом [1, 2, 3, 5].

Показано, что появление лабораторных признаков относительного гипокортицизма коррелирует с развитием терапевтической резистентности

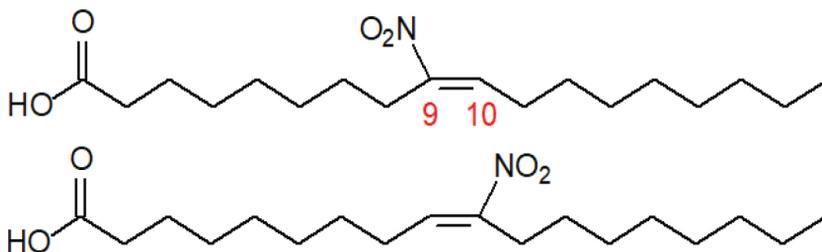
депрессий, с хронификацией депрессии, а также с появлением или усилением выраженности астенической и вяло-апатической симптоматики в общей клинической картине депрессии [1, 2, 3, 5].

Подобным пациентам с хроническими депрессивными состояниями, особенно с преобладанием астенической или вяло-апатической симптоматики, может принести пользу терапия, направленная на восстановление надпочечниковых резервов и на улучшение либо стимуляцию стероидогенеза в надпочечниках – в частности, **применение препаратов холина** (которые и являются основной темой настоящей статьи), а также кофакторов биосинтеза стероидов (аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота), прекурсоров биосинтеза ГКС (прегненолон, прогестерон), стимуляция биосинтеза ГКС за счёт возбуждения петли ООС с помощью блокатора GR рецепторов мифепристона, применение некоторых растительных адаптогенов, а также выбор некоторых специфических АД, которые при определённых условиях могут не угнетать, а, напротив, стимулировать стероидогенез в надпочечниках (литий, кломипрамин и др.), или которые способны угнетать катаболизм стероидов в печени (флувоксамин), а иногда – даже заместительная терапия небольшими дозами ГКС [1, 2, 3, 5].

Холин, нитролипиды и воспаление

Уже давно было известно, что и в мембранах, и в цитоплазме клеток человека и животных встречаются так называемые нитролипиды – нитро-аналоги фосфолипидов, в частности, нитро-холины и нитрозил-холины (нитрованные или нитрозилированные аналоги фосфатидилхолина, в которых вместо остатков фосфата включены остатки нитрата (NO_3) или нитрозила (NO)), а также нитрозилированные жирные кислоты (например, 9- и 10-нитро-октадекеоновая кислоты, см. рисунок № 4) и нитроэфир глицерола (в основном глицерол-мононитрат, но встречаются также глицерол-динитрат и глицерол-тринитрат, более известный под названием «нитроглицерин», см. рисунок № 5) [21, 26, 53, 76].

В течение долгого времени было принято считать, что образование в нашем организме нитролипидов (в частности, нитрохолина и нитрозилхолина, нитрозилированных аналогов жирных кислот, нитроэфиров глицерола) – является всего лишь неприятным артефактом, который связан с нежелательным взаимодействием свободных радикалов (активных форм азота, таких, как нитрозил-радикал, нитро-радикал или пероксинитрит) с жирными кислотами, свободным холином или фосфатидилхолином, или глицерином, соответственно [21, 26, 53, 76].



9- and 10-nitro-9-*cis*-octadecenoic acids

Рис. 4. Молекулы двух самых распространённых в нашем организме нитрозилированных жирных кислот – 9- и 10-нитро-9-*cis*-октадекеноевых кислот

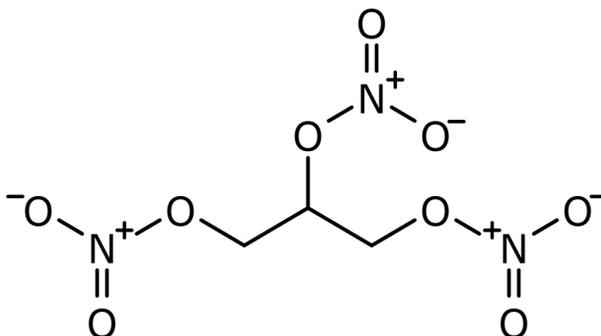


Рис. 5. Молекула нитроглицерина (глицерол-тринитрата), который является не только широко известным коронарорасширяющим лекарством и взрывчатым веществом, но и одним из эндогенно образующихся в небольших количествах нитроэфиров глицерола

Упрощённая общая схема образования нитрированных или нитрозилированных аналогов жирных кислот и фосфолипидов под влиянием свободных радикалов изображена на рисунке № 6.

Однако в последнее время было показано, что это – совершенно не так, и что нитролипиды играют в организмах человека и животных самостоятельную и очень важную биологическую роль. Они выступают в качестве целостных самостоятельных (то есть работающих независимо от возможного высвобождения оксида азота (II), или NO) сигнальных молекул, которые оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее, антитромботическое, сосудорасширяющее и цитопротективное действие [21, 26, 53, 76].

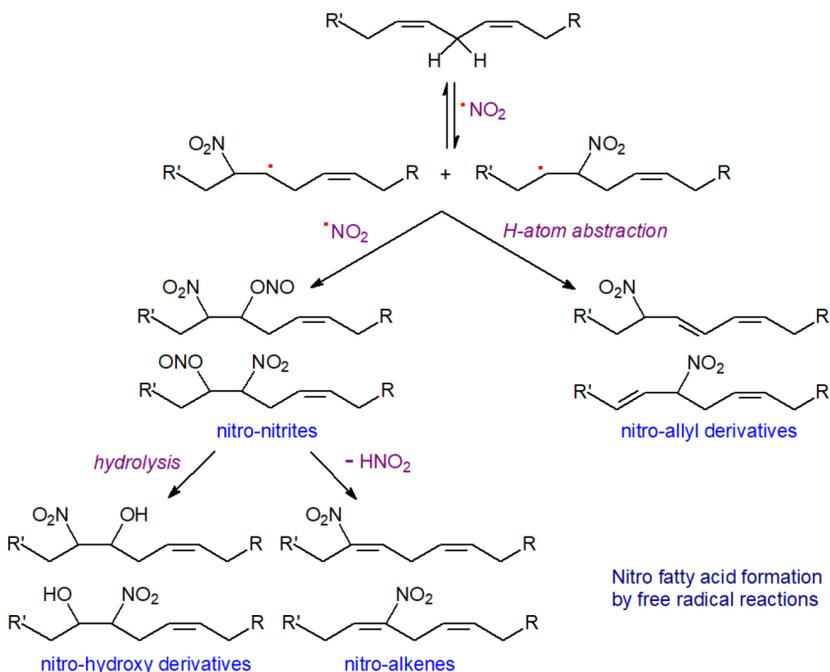


Рис. 6. Общая схема образования нитрованных (NO₃) или нитрозилированных (NO) аналогов жирных кислот и фосфолипидов в нашем организме

Одним из основных механизмов сигнального взаимодействия нитролипидов с другими биомолекулами, присутствующими в наших клетках, является так называемая «реакция Михаэля» (*Michael reaction*), или «сопряжённое присоединение по Михаэлю» (*Michael addition*) – спонтанная, неферментативная реакция между электрофильной молекулой нитролипидов, и нуклеофильными тиоловыми (SH) группами белков, в частности, ферментов. Этот процесс схематично изображён ниже на рисунке № 7 [26, 52].

Между тем, хорошо известно, что системное воспаление и нейровоспаление, а также эндотелиальная дисфункция, обуславливающая повышенную склонность к тромбозам – играют важную роль как в этиопатогенезе депрессивных и тревожных состояний, так и в этиопатогенезе постковидного синдрома [11, 31, 46].

Особенно важную роль нейровоспаление и системное воспаление играют в этиопатогенезе именно нейروпсихиатрических последствий

постковидного синдрома, таких, как постковидная астения, постковидные депрессивные и тревожные состояния [31].

Michael addition reaction of nitro fatty acids with thiol groups of proteins

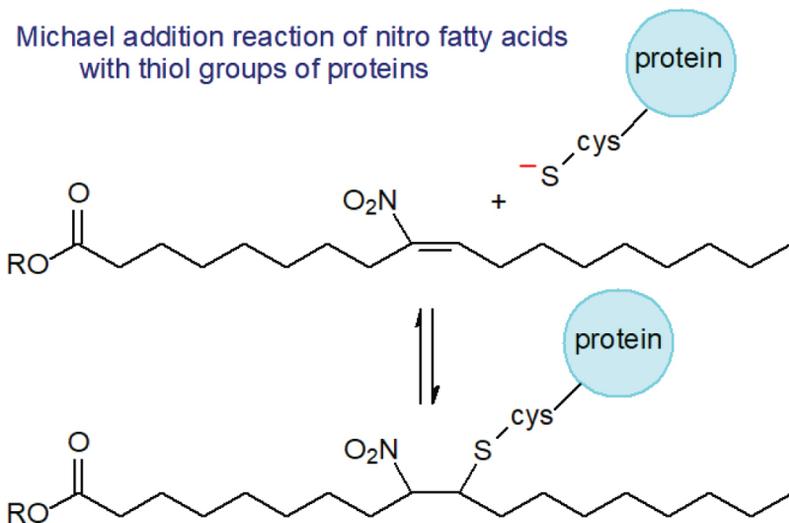


Рис. 7. Реакция Михаэля между молекулой нитролипида и тиоловой группой в молекуле белка

В свете этого применение препаратов холина или ФХ, которые могут служить, с одной стороны, сквенджерами свободных радикалов (активных форм кислорода и азота), а с другой – источниками для образования нитролипидов, оказывающих противовоспалительное, иммуномодулирующее и цитопротективное (в частности, нейро-, кардио- и ангио-, точнее эндотелиопротективное) действие – может оказаться эффективным как в лечении депрессий и тревожных состояний вообще, так и в уменьшении нейропсихиатрических проявлений постковидного синдрома, включая постковидную астению, постковидные депрессивные и тревожные состояния [48].

Холин, арсеналипиды, арсенобетанин и обмен мышьяка в организме

Известно, что мембраны и цитоплазма клеток человека и животных содержат, наряду с фосфолипидами, также небольшое количество так называемых арсеналипидов – веществ, химически весьма сходных с фос-

фолипидами, но в составе которых остатки фосфата (PO_4^{3-}) замещены остатками арсената (AsO_4^{3-}), в том числе – арсенидилхолинов (мышьяковистых аналогов фосфатидилхолинов) [20].

Первоначально предполагалось, что, как и в случае с нитролипидами, существование в нашем организме арсенолипидов наряду с фосфолипидами – это некий нежелательный артефакт, связанный с тем, что специфичность ферментов, участвующих в биосинтезе фосфолипидов – далеко не стопроцентная, а пниктогены мышьяк и фосфор очень похожи по многим своим химическим свойствам, и соответственно очень похожи по свойствам арсенат и фосфат (больше, чем похожи азот и фосфор, нитрат и фосфат – ибо азот, будучи элементом 1-го периода – «атипичный» пниктоген, не похожий по ряду свойств на все остальные пниктогены) [20].

Другая же теория происхождения арсенолипидов в наших клетках постулировала, что арсенолипиды являются всего лишь конечными продуктами обезвреживания и связывания неорганических соединений мышьяка, которые организмы животных и человека получают с водой, воздухом и пищей (прежде всего – при употреблении рыбы, морепродуктов, водорослей, а также растений, выросших на богатой мышьяком почве) [20].

Однако накапливается всё больше данных о том, что арсенолипиды, несмотря на то, что они присутствуют в организмах человека и животных в очень малых количествах, могут играть в наших организмах некую самостоятельную биологическую роль. В частности, показано, что арсенолипиды являются функциональными ингибиторами глицеролкиназы. Тем самым арсенолипиды могут играть роль в регуляции процессов гликолиза и чувствительности тканей к инсулину [20].

Также уже давно было показано, что мышьяк, который в течение длительного времени было принято считать всего лишь загрязнителем окружающей среды, канцерогенным и токсичным химическим элементом из ряда «тяжёлых металлов» – на самом деле в очень малых, микрограммовых количествах – является необходимым для жизни и для нормального функционирования организмов человека и животных микроэлементом, или даже скорее ультра-микроэлементом (*ultra-trace element*) [54, 55, 74].

В контексте нашей статьи, посвящённой роли препаратов холина в лечении астенических состояний – интересно то, что у лабораторных животных искусственно вызываемый дефицит мышьяка (содержание их на специальной синтетической диете, полностью лишённой какого-либо содержания мышьяка) – проявляется, среди прочего, именно симптомами со стороны ЦНС, такими, как повышенная нервозность, нарушения сна,

быстрая утомляемость животных при физической нагрузке (беге в колесе) или выполнении интеллектуальных задач (нахождении пути в лабиринте) [54, 55, 74].

Показано, что выраженность этих явлений у экспериментальных животных больше коррелирует со снижением содержания арсенолипидов в мембранах эритроцитов, чем со снижением содержания общего и неорганического мышьяка в плазме [54, 55, 74].

Возможно, что дефицит мышьяка у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (он развивается по той причине, что мышьяк не добавляется в диализные растворы и не входит в состав обычно принимаемых микроэлементных комбинированных препаратов) – может, наряду с дефицитами таких микроэлементов, как бром, литий и рубидий, частично обуславливать такие симптомы пост-диализного синдрома, как пост-диализная астения, пост-диализная бессонница, пост-диализная депрессия или тревога [54, 55, 74].

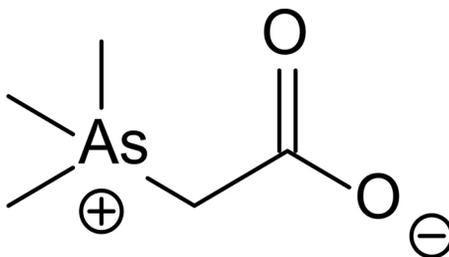


Рис. 8. Молекула арсенобетаина, конечного продукта обезвреживания избытка мышьяка в организме

Не менее интересно отметить и то, что при более детальном изучении метаболизма мышьяка в организме обнаружилось, что конечным продуктом обезвреживания избытка мышьяка, выводимым с мочой, является практически нетоксичный и хорошо растворимый в воде арсенобетаин (изображённый на рисунке № 8), а вовсе не арсенолипиды, как ранее предполагалось [20].

Как и для образования арсенолипидов, для образования арсенобетаина, наряду с неорганическим мышьяком (в виде арсената или арсенита), необходимо также поступление в организм холина, который является прекурсором и для фосфо- и арсенолипидов, и для бетаина. Таким образом, холин, с одной стороны, служит для усвоения неорганического мышьяка и образования из него необходимых нашему организму арсенолипидов, а с другой – защищает организм от избытка мышьяка и проявлений его ток-

сичности при помощи образования арсенобетаина [20].

Интересно отметить также, что положительное влияние дополнительного введения в организм небольших количеств неорганического мышьяка на состояние и функционирование ЦНС (и, в частности, как раз на проявления астении), а также на кроветворную функцию костного мозга (особенно на его красный, эритроцитарный росток) – было известно человечеству ещё со Средних веков, наряду со сведениями о токсичности больших доз препаратов мышьяка [4].

До того, как стало известно о потенциальной канцерогенности препаратов мышьяка, неорганический мышьяк достаточно широко употреблялся в медицине именно в качестве антиастенического («общеукрепляющего»), слабого анаболического и стимулирующего кроветворение средства. В частности, справочник «Лекарственные средства» М. Д. Машковского 1974 года издания упоминает натрия арсенат, калия арсенит («раствор Фаулера») и препарат «Дуплекс» (комплексное соединение стрихнина и натрия арсената в одной ампуле) в качестве средств лечения астении и малокровия [4].

Предполагается, что антиастеническое, анаболическое и стимулирующее кроветворение действие малых доз неорганического мышьяка реализуется именно через образование из него в организме необходимых арсенولیпидов (мышьяковистых аналогов фосфолипидов) [20].

Таким образом, можно констатировать, что холин необходим нашему организму, среди прочего, и для нормального усвоения микроэлементных количеств мышьяка и включения его в состав арсенولیпидов, и для обезвреживания его избытка и выведения его с мочой в виде арсенобетаина.

В контексте именно постковидной астении представляет интерес то, что в транспорте внутрь клеток ЦНС некоторых разновидностей неорганического и органического мышьяка, как в нейтральной, так и в ионизированной форме (в частности, триоксида мышьяка As_2O_3 , моно- и диметилмышьяковистой кислоты) принимает участие аквапорин-9 (AQP-9) [17, 30].

Между тем, функция белков семейства аквапоринов, и не только в отношении транспорта воды, глицерина и других осмолитов и в регуляции водно-электролитного обмена и осмотического давления в клетках, но и в отношении трансмембранного транспорта мышьяка, бора, селена и ряда других микроэлементов – значительно нарушается при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Внутриклеточный дефицит этих микроэлементов, наряду с нарушением осморегуляции и интерстициальным отёком, может играть роль в патогенезе как острой фазы заболевания COVID-19, так и постковидного синдрома [42].

Доказательная база по эффективности и безопасности применения препаратов холина в лечении астенических состояний различного генеза

Холина альфосцерат (он же – L-глицерилфосфорилхолин) – это полусинтетический аналог эндогенно образующегося соединения холина, прекурсор в биосинтезе ацетилхолина и холин-содержащих фосфолипидов [6, 32, 63, 65].

Доклинические исследования показали, что холина альфосцерат, благодаря своей высокой липофильности, легко проникает в ЦНС, облегчает процессы обучения, запоминания и воспроизведения у экспериментальных животных, повышает содержание ацетилхолина в гиппокампе крыс и усиливает холинергическую нейротрансмиссию [32, 63, 65].

Кроме того, холина альфосцерат также повышает содержание в мозгу экспериментальных животных мембранных фосфолипидов и глицерофосфохолинов, что оказывает положительное влияние на пластичность и текучесть мембран нервных клеток и на их устойчивость к вредным воздействиям [6].

Эти доклинические данные послужили основанием для начала клинического изучения препаратов холина и в особенности – холина альфосцерата – в качестве средств лечения когнитивных нарушений различного генеза, астенических и депрессивных состояний.

В 2001-м году исследователи из Северо-Западного Университета в Чикаго провели исследование группы пациентов с алиментарно обусловленным дефицитом холина (подтверждённым как наличием клинических признаков дефицита холина, так и лабораторно, с помощью биохимического анализа крови). Они дали этим людям серию тестов на память и когнитивные функции, и закономерно обнаружили, что результаты тестов у этих пациентов до начала лечения – значительно ниже среднепопуляционных [15].

Затем все эти пациенты были рандомизированы на две группы. Одна получала, дополнительно к своему обычному рациону питания, 2 грамма холина хлорида, а другая – плацебо, на протяжении 24 недель. Через 24 недели тесты памяти и когнитивных функций повторили. При этом было показано, что та группа пациентов, которая получала холина хлорид – продемонстрировала резкое улучшение показателей памяти, когнитивного функционирования и выносливости к интеллектуальным нагрузкам. В то же время группа плацебо – показала, как и ожидалось, плохие результаты, сопоставимые с результатами их собственных тестов до начала лечения [15].

В 2013-м году был опубликован систематический обзор и мета-анализ, который констатировал, что холина альфосцерат во всех доступных

авторам исследования либо статистически достоверно улучшал, либо, как минимум, проявлял численный тренд (тенденцию) улучшать память, концентрацию внимания, скорость реакции, переносимость интеллектуальных и физических нагрузок. Авторы этого обзора констатировали, что холина альфосцерат оказывает значительное положительное влияние на память и когнитивные функции, умственную и физическую выносливость, и имеет хороший профиль безопасности и переносимости [72].

В ещё одном исследовании, проведённом в 2015-м году, приняли участие 28 здоровых добровольцев. Они были рандомизированы к получению либо 2 граммов холина битартрата, либо плацебо, в двойном слепом кросс-режиме (то есть, в одном случае одна группа получала холина битартрат, а другая – плацебо, а при повторном эксперименте – наоборот). Через 1 час 10 минут после приёма холина битартрата либо плацебо, всем участникам исследования было предложено принять участие в соревновании по спортивной стрельбе [50].

При этом обнаружилось, что те участники исследования, которые получили холина битартрат, не только гораздо точнее попадали в центр мишени, но и делали это гораздо быстрее (то есть – тратили гораздо меньше времени на прицеливание), и гораздо меньше уставали при повторных стрельбах в разные мишени. Эта разница сохранялась и при кросс-подходе (то есть тогда, когда в рамках повторного эксперимента тому же участнику, который в первом эксперименте получил плацебо, давали холина битартрат и наоборот). То есть – эта разница не могла быть объяснена индивидуальными особенностями участников (случайным попаданием более опытных в стрельбе или более тренированных участников в группу холина битартрата) [50].

Измерив диаметр зрачков у участников исследования, получивших холина битартрат или плацебо, до и после приёма, авторы пришли к выводу, что приём холина битартрата оказывает быстрое непосредственное влияние на параметры холинергической нейротрансмиссии в ЦНС. Они также заключили, что в их эксперименте наблюдалась индуцированная приёмом холина битартрата тенденция к повышению точности, скорости и аккуратности стрельбы и выносливости к длительным нагрузкам [50].

Изучали препараты холина в лечении когнитивных нарушений и астенических состояний также и российские исследователи. Так, в 2018-м году были опубликованы данные одного российского исследования, в котором приняли участие 50 пациентов с возрастными когнитивными нарушениями. Среди участников исследования было 40 женщин и 10 мужчин. Сред-

ний возраст участников составлял 68,8 лет. Все они получали лечение холина альфосцератом в дозе 1200 мг/сут на протяжении 3 месяцев, что привело к значительному улучшению их когнитивного функционирования и выносливости к физическим и интеллектуальным нагрузкам [29].

В свете преобладания женщин в данной выборке интересно отметить, что транспорт холина в кишечнике является эстроген-зависимой функцией, и что у постменопаузальных женщин дефицит холина встречается чаще, чем у мужчин или у молодых (до-менопаузальных) женщин [68].

Из 50 пациентов, получавших лечение холина альфосцератом на протяжении 3-х месяцев, 15 человек согласились продолжить тот же курс лечения в течение 1 года. Авторы исследования сумели показать, что, несмотря на некоторое снижение показателей когнитивного функционирования, памяти и выносливости пациентов к сроку 7-9 месяцев, вследствие закономерного прогрессирования болезни, их когнитивное функционирование, память и выносливость к физическим и интеллектуальным нагрузкам всё равно оставались на более высоком уровне, чем до начала лечения холина альфосцератом [29].

Таким образом, длительный приём холина альфосцерата оказался способен предотвращать или существенно тормозить дальнейшее прогрессирование возрастных когнитивных нарушений и нарастание явлений астенизации на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев) [29].

Представление клинического случая эффективности препаратов холина в составе комплексной терапии лёгкой формы постковидного астено-депрессивного синдрома

Клинический случай. Постковидный астено-депрессивный синдром.

Мужчина Ю. М., 2003 года рождения (19 лет на момент обращения за консультацией к одному из соавторов настоящей статьи). Студент, учится на инженерной специальности. Холост, живёт с родителями. В декабре 2021 года перенёс амбулаторно COVID-19 в лёгкой форме. На протяжении всего периода болезни (около 1,5 месяцев с момента первого положительного теста на COVID-19 до момента, когда результаты теста стали стойко отрицательными) данный пациент оставался на режиме домашней изоляции.

До перенесённого COVID-19 данный пациент психическими расстройствами не страдал, к врачам по этому поводу не обращался. Психические заболевания у родственников также отрицает.

Хотя течение острой фазы COVID-19 у этого пациента было достаточно лёгким, после выздоровления от острой фазы болезни данный пациент

стал предъявлять жалобы на выраженную тахикардию при сравнительно небольших физических нагрузках, быструю утомляемость, физическую слабость, вялость, апатию, трудности с концентрацией внимания, ухудшение академической успеваемости, а также на не свойственную пациенту ранее забывчивость и рассеянность (уровня «забыл и оставил в аудитории шапку или сумку; забыл о необходимости составить отчёт по выполненной лабораторной работе к определённой дате»), повышенную тревожность, поверхностный, не приносящий отдыха сон, сниженный фон настроения.

В феврале 2022 года пациент обратился с этими жалобами к одному из соавторов данной статьи. Показатель шкалы депрессии Бека на момент обращения за консультацией составлял 13 баллов (лёгкая депрессия), показатель шкалы тревоги Шихана – 34 балла (умеренно выраженная тревожность).

Уже в самом начале разговора, ещё до изложения собственно своих жалоб и беспокоящих его симптомов, пациент попросил «по возможности не назначать ему антидепрессанты (АД) или вообще психотропные средства». Он мотивировал это тем, что он живёт с родителями, финансово зависит от них и находится под их контролем. По его мнению, «родители этого не поймут и не одобряют, скажут „ты что, псих?“, и не дадут мне возможности лечиться АД или ещё какими-нибудь психотропными средствами».

В то же время пациент в разговоре высказал убеждение в том, что его родители «скорее всего не будут иметь ничего против каких-нибудь биологически активных добавок (БАДов), витаминов, растительных препаратов, или против лекарств от COVID, если только это не какие-нибудь очень серьёзные и токсичные лекарства».

При этом, как выяснилось после уточняющего вопроса, под «лекарствами от COVID» пациент подразумевал лекарства, о возможных иммуномодулирующих, противовоспалительных или противовирусных свойствах которых в контексте COVID-19 он что-то где-то когда-то слышал или читал в материалах прессы для широкой публики (наподобие гидроксихлорохина, или комбинации ритонавир/лопинавир, целесообразность применения которых в контексте лечения COVID-19 либо уже опровергнута, либо, как минимум, сомнительна).

Пациент также высказал утверждение, что «денежная сторона вопроса не является проблемой» для его родителей, и что даже если лечение, состоящее целиком только из природных компонентов, обойдётся его родителям дороже, чем применение АД – оно всё равно более предпочтительно для них, а следовательно, и для него.

Поскольку тревожно-депрессивное состояние у данного пациента было достаточно лёгким и по данным шкалы Бека, и по общему клиническому впечатлению от беседы с ним, и по субъективным ощущениям самого пациента – то мы сочли возможным пойти ему навстречу в вопросе о целесообразности назначения ему психотропных средств.

Вместо этого мы решили, творчески используя в качестве отправных точек для наших размышлений предложенные исследовательской группой из США *Front-Line COVID Critical Care Alliance (FLCCC Alliance)* два протокола – протокол лечения «постковидного синдрома» [23] и протокол лечения поствакцинальных осложнений [24], оба известные под общим названием **I-RECOVER**, а также собранные нами в период работы над книгой «Депрессии и резистентность» данные об эффективности тех или иных витаминов, микроэлементов, антиоксидантов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК), препаратов холина, растительных адаптогенов и других нутрицевтиков в лечении депрессивных состояний [1, 2, 3] – подобрать этому пациенту некую схему терапии из исключительно натуральных компонентов, которая могла бы ему помочь, но которая при этом не вызвала бы возражений со стороны родителей пациента.

С учётом того, что важное место в жалобах данного пациента занимали жалобы именно на нарушения памяти, концентрации внимания и когнитивных функций, на хроническую усталость, быструю утомляемость, физическую слабость и другие проявления астено-депрессивного симптомокомплекса, а также с учётом данных о том, сколь важное место занимают нарушения в работе холинергической системы в патогенезе как когнитивных нарушений, так и синдрома хронической усталости – мы сочли целесообразным включить в схему терапии холина альфосцерат в дозе 400 мг 3 раза в сутки (1200 мг/сут).

Помимо холина альфосцерата, другими компонентами предложенной нами этому пациенту схемы лечения стали:

- 1) Смесь этиловых эфиров омега-3 ПНЖК, являющаяся единственной доступной на российском рынке формой выпуска омега-3 ПНЖК, которая зарегистрирована именно как лекарственное средство, а не как БАД, и поэтому проходит строгий контроль качества, в дозе 1 г 2 раза в сутки;
- 2) Пролонгированная форма мелатонина, которая также является зарегистрированным лекарством, в отличие от обычного, не пролонгированного, мелатонина, являющегося БАДом – в дозе 2 мг на ночь;
- 3) Комплексный препарат Ретинорм, который формально предназначен для улучшения состояния сетчатки глаза, но который оказался

- удобен для наших целей тем, что он содержит в своём составе рекомендованные в протоколе I-RECOVER и во многих других протоколах лечения COVID-19 и постковидного синдрома витамин С, витамин Е, лютеолин, цинк и селен – в дозе 1 капсула 3 раза в день;
- 4) После измерения уровня 25-гидрокси-холекальциферола (25-гидрокси-витамина D) в плазме крови, оказавшегося пониженным (25 нг/мл) – к данной терапии был также добавлен водный раствор холекальциферола в дозе 5 000 IU в день.
 - 5) Учитывая, что дефицит витамина D негативно влияет на всасывание в кишечнике двухвалентных катионов – кальция и магния, и что уровень магния в плазме крови, в отличие от уровня кальция в плазме, может не показать его дефицит в организме, так как магний, в противоположность кальцию, является в основном внутриклеточным катионом – к терапии также был добавлен комплексный препарат магния и витамина В6, в дозе 1 драже 3 раза в день.

Уже в первые дни от начала приёма данной схемы пациент отметил улучшение засыпания и снижение тревожности (что, скорее всего, связано с действием мелатонина и препаратов магния).

Спустя месяц приёма этой комбинации пациент отметил исчезновение постоянного чувства усталости, слабости, улучшение умственной и физической выносливости, улучшение памяти и концентрации внимания. Вместе с тем, по его словам, «к доболезненному уровню яркости и чёткости мышления» он к этому сроку ещё не вернулся. Побочных явлений от приёма комбинации пациент никаких не отметил.

Спустя ещё месяц приёма этой комбинации (то есть суммарно после 2-х месяцев лечения), в конце мая 2022 года, пациент заявил, что все симптомы, которые беспокоили его на момент первого обращения за консультацией, прошли, и что он ощущает, что полностью восстановился, вернулся к доболезненному уровню физического и когнитивного функционирования.

Поскольку у 19-летнего молодого человека, в противоположность людям пожилого возраста, при прочих равных условиях (в отсутствие, скажем, органических повреждений шишковидной железы или биполярного аффективного расстройства) – не должно быть проблем с эндогенной секрецией мелатонина и с налаживанием циркадных ритмов, то после этого заявления пациента мы предложили ему попробовать убрать пролонгированный мелатонин из схемы, одновременно дав рекомендации по гигиене сна. Отмена мелатонина у него прошла гладко и беспроблемно, рецидива бессонницы или тревожности отмечено не было.

Остальные компоненты первоначально назначенной схемы пациент продолжал принимать до начала сентября, так как, после обсуждения с ним, было признано нецелесообразным отменять их до окончания летней сессии с учётом возможных пересдач. Состояние клинической ремиссии сохраняется у данного пациента и по сей день, после отмены остальных компонентов схемы.

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, достаточное поступление экзогенного холина в организм – критически необходимо для нормального протекания огромного количества жизненно важных биохимических процессов нашего организма.

Среди холин-зависимых биохимических процессов – такие процессы, как биосинтез ацетилхолина (одного из важнейших нейромедиаторов), биосинтез фосфолипидов, необходимых для построения мембран клеток и клеточных органелл, стероидогенез в надпочечниках, половых железах и плаценте плода, трансмембранный транспорт сульфат-ионов, усвоение мышьяка (включение его в состав арсеналипидов) и обезвреживание избытка мышьяка (образование арсенобетаина), участие в трансметилировании и в работе одноуглеродного цикла (за счёт роли холина в образовании бетаина), участие в осморегуляции (за счёт образования бетаина), участие в образовании нитролипидов (нитрозилированных или нитрованных аналогов фосфатидилхолинов), в регуляции воспаления и иммунитета, в обезвреживании свободных радикалов и другие.

Многие из этих биохимических процессов – критически важны для функционирования прежде всего ЦНС, и нарушения в них систематически отмечаются при астенических состояниях, при депрессивных и тревожных расстройствах, в том числе и при постковидной астении.

Вся совокупность представленных в данном обзоре данных, на наш взгляд, позволяет сделать предварительные выводы о возможной перспективности применения препаратов холина (и, в частности, холина альфосцерата) как в монотерапии, так и в составе комплексной терапии астенических и/или астено-депрессивных состояний (особенно сопровождающихся нарушениями памяти, концентрации внимания, повышенной умственной утомляемостью), в том числе – вызванных перенесённым в ближайшем анамнезе COVID-19 (то есть развившихся в рамках постковидного синдрома).

Приведённый нами в статье клинический случай эффективного применения холина альфосцерата в составе комплексной терапии лёгкой фор-

мы постковидного астено-депрессивного синдрома у 19-летнего юноши (в комбинации с омега-3 ПНЖК, мелатонином, препаратом магния, витаминами и антиоксидантами) – на наш взгляд, достаточно хорошо иллюстрирует данный тезис. При этом терапевтический эффект, по-видимому, имеет накопительный характер и развивается постепенно.

Данный клинический случай также иллюстрирует, что в лёгких случаях депрессии или астении, если при этом пациент отказывается от приёма психотропных препаратов по тем или иным причинам, но не возражает против «натуральных компонентов» – то практически тот же эффект может быть достигнут при помощи грамотного подбора терапии, состоящей только из «натуральных компонентов».

Вместе с тем, мы хотели бы отметить, что для того, чтобы можно было сделать окончательные выводы об эффективности и безопасности применения препаратов холина для лечения астенических и/или астено-депрессивных состояний – необходимы организация и проведение крупных, многоцентровых, хорошо продуманных, методологически безупречных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), с заранее чётко определёнными конечными точками, в качестве которых должны быть приняты клинически значимые исходы в лечении астении.

Мы считаем, что наш обзор достаточно убедительно показал, что изучение эффективности и безопасности применения холина альфосцерата в таком формате – может быть перспективным.

Список литературы / References

1. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. 374 с. (Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depression and resistance. Practical guide. M.: RIOR: INFRA-M, 2013, 374 p.)
2. Быкова А.Ю., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне болезни Аддисона у пожилой пациентки: обзор литературы и клинический случай // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13(4). С. 316-351. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-316-351> (Bykova A.Yu., Bykov Yu.V., Bekker R.A. Overcoming drug resistance in depression associated with Addison's disease in an elderly patient: a review of the literature and a clinical case. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021, vol. 13(4), pp. 316-351. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-316-351>)

3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург, 2012. 448 с. (Mazo G.E., Neznanov N.G. Treatment-resistant depression. Saint Petersburg, 2012, 448 p.)
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медгиз, 1974. (Mashkovsky M.D. Medicines. Moscow: Medgiz, 1974.)
5. Резников М.К., Беккер Р.А., Быков Ю.В. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне выраженной гиперкортизолемии: обзор литературы и клинический случай // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016. №6 (78). С. 24-44. (Reznikov M.K., Bekker R.A., Bykov Yu.V. Overcoming drug resistance in depression against the background of severe hypercortisolemia: a review of the literature and a clinical case. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2016, no. 6 (78), pp. 24-44.)
6. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., Casabona G., Scapagnini U., Canonico P.L. Chronic L--glycerylphosphorylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // *Pharmacol. Toxicol*, 1994, vol. 74, pp. 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x>
7. Ameringer S., Smith W.R. Emerging biobehavioral factors of fatigue in sickle cell disease // *J Nurs Scholarsh*, 2011, vol. 43, no. 1, pp. 22-9. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2010.01376.x>
8. Bekdash R.A. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients*, 2019, vol. 11, p. 2995. <https://doi.org/10.3390/nu11122995>
9. Bernhard W., Poets C.F., Franz A.R. Choline and choline-related nutrients in regular and preterm infant growth // *Eur J Nutr*, 2019, vol. 5, no. 3, pp. 931–945. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1834-7>
10. Blacker C.V., Greenwood D.T., Wesnes K.A., Wilson R., Woodward C., Howe I., Ali T. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2004, vol. 292, no. 10, pp. 1195-204. <https://doi.org/10.1001/jama.292.10.1195>
11. Blume J., Douglas S.D., Evans D.L. Immune suppression and immune activation in depression // *Brain Behav. Immun*, 2011, vol. 25, pp. 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.008>
12. Blusztajn J.K., Lopez Gonzalez-Coviella I., Logue M., Growdon J.H., Wurtman R.J. Levels of phospholipid catabolic intermediates, glycerophosphocholine and glycerophosphoethanolamine, are elevated in brains of Alzheimer's disease but not of Down's syndrome patients // *Brain Res*, 1990, vol. 536, pp. 240–244. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90030-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90030-F)
13. Blusztajn J.K., Slack B.E., Mellott T.J. Neuroprotective Actions of Dietary Choline // *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 8, p. 815. <https://doi.org/10.3390/nu9080815>

14. Böckmann K.A., Franz A.R., Minarski M., Shunova A., Maiwald C.A., Schwarz J., Gross M., Poets C.F., Bernhard W. Differential metabolism of choline supplements in adult volunteers // *Eur J Nutr*, 2022, vol. 61, no. 1, pp. 219-230. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02637-6>
15. Buchman A.L., Sohel M., Brown M., Jenden D.J., Ahn C., Roch M., Brawley T.L. Verbal and visual memory improve after choline supplementation in long-term total parenteral nutrition: a pilot study // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2001, vol. 25, no. 1, pp. 30-5. <https://doi.org/10.1177/014860710102500130>
16. Bynke A., Julin P., Gottfries C.G., Heidecke H., Scheibenbogen C., Bergquist J. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients - A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts // *Brain Behav Immun Health*, 2020, vol. 7, p. 100107. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100107>
17. Chau D., Ng K., Chan T.S., Cheng Y.Y., Fong B., Tam S., Kwong Y.L., Tse E. Azacytidine sensitizes acute myeloid leukemia cells to arsenic trioxide by up-regulating the arsenic transporter aquaglyceroporin 9 // *J Hematol Oncol*, 2015, vol. 8, pp. 46. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0143-3>
18. Cohen D.E. Hepatocellular transport and secretion of biliary phospholipids // *Semin Liver Dis*, 1996, vol., 16, no. 2, pp. 191–200. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007231>
19. Cohen E.L., Wurtman R.J. Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration // *Life Sci*, 1975, vol. 16, no. 7, pp. 1095–102. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90194-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(75)90194-0)
20. Dembitsky V.M., Levitsky D.O. Arsenolipids // *Prog Lipid Res*, 2004, vol. 43, no. 5, pp. 403-48. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2004.07.001>
21. Duarte S., Melo T., Domingues R., Alché J.D., Pérez-Sala D. Insight into the cellular effects of nitrated phospholipids: Evidence for pleiotropic mechanisms of action // *Free Radic Biol Med*, 2019, vol. 144, pp. 192-202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.003>
22. Elsaïs A., Wyller V.B., Loge J.H., Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol*. 2013, vol. 13, pp. 132. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-132>
23. FLCCC Protocol on Long-COVID Treatment (I-RECOVER). Available at: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-long-covid-treatment/>
24. FLCCC Protocol on Post-Vaccine Problem Treatment (I-RECOVER). Available at: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-post-vaccine-treatment/>

25. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Panthothenic Acid, Biotin, and Cholin. National Academy Press; Washington, DC, USA: 1998.
26. Freeman B.A., Valerie B O'Donnell V.B., Schopfer F.J. The discovery of nitro-fatty acids as products of metabolic and inflammatory reactions and mediators of adaptive cell signaling // *Nitric Oxide*. 2018, vol. 7, pp. 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.05.002>
27. Gamus D. Cholinergic anti-inflammatory pathway of some non-pharmacological therapies of complementary medicine: possible implications for treatment of rheumatic and autoimmune diseases // *Harefuah*, 2011, vol. 150, no. 8, pp. 660-663.
28. Gandasegui I.M., Laka L.A., Gargiulo P.A., Gómez-Esteban J.C., Sánchez J.V. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Neurological Entity? // *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 57, no. 10, p. 1030. <https://doi.org/10.3390/medicina57101030>
29. Gavrilova S. I., Kolykhalov I.V., Ponomareva E.V., Fedorova Ya.B., Selezneva N.D. [Clinical efficacy and safety of choline alfoscerate in the treatment of late-onset cognitive impairment]. [Article in Russian] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, vol. 118, no. 5, pp. 45-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145>
30. Geng X., McDermott J., Lundgren J., Tsai K.J., Shen J., Liu Z. Role of AQP9 in transport of monomethylselenic acid and selenite // *Biomaterials*, 2017, vol. 30, no. 5, pp. 747-755. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0042-x>
31. Gennaro M.M., Mariagrazia P., De Lorenzo R., Magnaghi C., Poletti S., Furlan R., Ciceri F., Rovere-Querini P., Benedetti F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav. Immun*, 2021, vol. 94, pp. 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
32. Govoni S., Lopez C., Battaini F., Longoni A., Trabucchi M. Effetti di GFC sul comportamento di evitamento passivo del ratto e sui livelli di acetilcolina // *Basi. Raz. Ter*, 1990, vol. 20, pp. 55–60.
33. Hartwig J., Sotzny F., Bauer S., Heidecke H., Riemekasten G., Dragun D., Meisel C., Dames C., Grabowski P., Scheibenbogen C. 5IgG stimulated β 2 adrenergic receptor activation is attenuated in patients with ME/CFS // *Brain Behav Immun Health*, 2020, vol. 3, p. 100047. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100047>
34. Hoel F., Hoel A., Pettersen I.K., Rekeland I.G., Risa K., Alme K., Sørland K., Fosså A., Lien K., Herder I., Thürmer H.L., Gotaas M.E., Schäfer C., Berge R.K., Sommerfelt K., Marti H.S., Dahl O., Mella O., Fluge O., Tronstad K.J. A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chron-

- ic fatigue syndrome // JCI Insight, 2021, vol. 6, no. 16, p. e149217. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.149217>
35. Hunt J., Blease C., Geraghty K.J. Long Covid at the crossroads: Comparisons and lessons from the treatment of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // J Health Psychol, 2022, 13591053221084494. <https://doi.org/10.1177/13591053221084494>
36. Johnston S., Staines D., Klein A., Marshall-Gradisnik S. A targeted genome association study examining transient receptor potential ion channels, acetylcholine receptors, and adrenergic receptors in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis // BMC Med Genet, 2016, vol. 17, no. 1, p. 79. <https://doi.org/10.1186/s12881-016-0342-y>
37. Joseph P., Pari R., Miller S., Warren A., Stovall M.C., Squires J., Chang C.J., Xiao W., Waxman A.B., Systrom D.M. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in ME/CFS: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine // Chest, 2022, p. S0012-3692(22)00890-X. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.04.146>
38. Kanczkowski W., Beuschlein F., Bornstein S.R. Is there a role for the adrenal glands in long COVID? // Nat Rev Endocrinol, 2022, vol. 18, no. 8, pp. 451-452. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00700-8>
39. Li Z., Vance D.E. Phosphatidylcholine and choline homeostasis // J Lipid Res, 2008, vol. 49, no. 6, pp.1187-94. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700019-JLR200>
40. Loebel M., Grabowski P., Heidecke H., Bauer S., Hanitsch L.G., Wittke K., Meisel C., Reinke P., Volk H.D., Fluge O., Mella O., Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome // Brain Behav Immun. 2016, vol. 52, pp. 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013>
41. Mariajoseph-Antony L.F., Kannan A., Panneerselvam A., Loganathan C., Anbarasu K., Prahalathan C. Could aquaporin modulators be employed as prospective drugs for COVID-19 related pulmonary comorbidity? // Med Hypotheses, 2020, vol. 143, p. 110201. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110201>
42. Marshall-Gradisnik S., Johnston S., Chacko A., Nguyen T., Smith P., Staines D. Single nucleotide polymorphisms and genotypes of transient receptor potential ion channel and acetylcholine receptor genes from isolated B lymphocytes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients // J Int Med Res, 2016, vol. 44, no. 6, pp. 1381-1394. <https://doi.org/10.1177/0300060516671622>
43. Meck W.H., Williams C.L. Simultaneous temporal processing is sensitive to prenatal choline availability in mature and aged rats // Neuroreport, 1997, vol. 8, pp. 3045–3051. <https://doi.org/10.1097/00001756-199709290-00009>

44. Meena H., Pandey H.K., Arya M.C., Ahmed Z. Shilajit: A panacea for high-altitude problems // *Int J Ayurveda Res*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 37-40. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.59942>
45. Miller A.H. Depression and immunity: A role for T cells? // *Brain Behav. Immun*, 2010, vol. 24, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.09.009>
46. Mirza S.A., Sheikh A.A., Barbera M., Ijaz Z., Javaid M.A., Shekhar R., Pal S., Sheikh A.B. COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Information and Misinformation // *Infect Dis Rep*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. 184-197. <https://doi.org/10.3390/idr14020023>
47. Montero O., Balgoma D., Gil-De-Gómez L. *Advances in Lipidomics: Biomedicine, Nutrients and Methodology*. Mdpi AG, 2021. 248 pages. ISBN 978-3036511863.
48. Mowbray J.F., Yousef G.E. Immunology of postviral fatigue syndrome // *Br Med Bull*, 1991, vol. 47, no. 4, pp. 886-94. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072518>
49. Naber M., Hommel B., Colzato L. S. Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study // *Scientific Reports* 2015, vol. 5, pp.13188. <https://doi.org/10.1038/srep13188>
50. Nag N., Berger-Sweeney J.E. Postnatal dietary choline supplementation alters behavior in a mouse model of Rett syndrome // *Neurobiol. Dis*, 2007, vol. 26, pp. 473–480. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.02.003>
51. Natelson B.H. Brain dysfunction as one cause of CFS symptoms including difficulty with attention and concentration // *Front Physiol*, 2013, vol. 4, p. 109. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00109>
52. Neves B., Pérez-Sala D., Ferreira H.B., Guerra I.M., Moreira A.S., Domingues P., Rosário Domingues M., Melo T. Understanding the nitrolipidome: From chemistry to mass spectrometry and biological significance of modified complex lipids // *Prog Lipid Res*, 2022, vol., 87, p. 101176. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101176>
53. Nielsen F.H. How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? // *J Nutr*, 1996, vol. 126, no. 9, p. 2377S-2385S. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_9.2377S
54. Nielsen F.H. Ultratrace elements of possible importance for human health: an update // *Prog Clin Biol Res*, 1993, vol. 380, pp. 355-376.
55. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? // *J. Neurol. Sci.* 2007, vol. 257, pp. 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>

56. Paul T., Ledderose S., Bartsch H., et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19 // *Nat Commun*, 2022, vol. 13, no. 1, p. 1589. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29145-3>
57. Poly C., Massaro J.M., Seshadri S., Wolf P.A., Cho E., Krall E., Jacques P.F., Au R. The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort // *Am. J. Clin. Nutr*, 2011, vol. 94, pp.1584–1591. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.008938>
58. Pynn C.J., Henderson N.G., Clark H., Koster G., Bernhard W., Postle A., D. Specificity and rate of human and mouse liver and plasma phosphatidylcholine synthesis analyzed in vivo // *J Lipid Res*, 2011, vol. 52, no. 2, pp. 399–407. <https://doi.org/10.1194/jlr.D011916>
59. Ross P. M. Chemical sensitivity and fatigue syndromes from hypoxia/hypercapnia // *Med Hypotheses*, 2000, vol. 54, no. 5, pp. 734-8. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0942>
60. Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 2017
61. Rumsby G, Farrow S. *Molecular Endocrinology: Genetic Analysis of Hormones and their Receptors*. Garland Science, 2020, 280 p.
62. Schettini G., Florio T., Ventra C. Effetto del trattamento in vivo con -GFC (colina alfoscerato) sull'attivita` dei sistemi di trasduzione a livello cerebrale // *Basi. Raz. Ter.*, 1990, vol, 20, pp. 23–30.
63. Shivani F., Kumari N., Bai P., Rakesh F., Haseeb M., Kumar S., Jamil A., Zaidi M., Shaukat F., Rizwan A. Long-Term Symptoms of COVID-19: One-Year Follow-Up Study // *Cureus*, 2022, vol., 14, no. 6, p. e25937. <https://doi.org/10.7759/cureus.25937>
64. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P., Casolini P., Missale C., Spano P. L-alpha-glycerylphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // *Eur. J. Pharmacol*, 1992, vol. 21, pp. 351–358. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90392-h](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90392-h)
65. Skripuletz T., Manzel A., Gropengießer K., Schäfer N., Gudi V., Singh V., Tejedor L.S., Jörg S., Hammer A., Voss E., Vulinovic F., Degen D., Wolf R., Lee D.H., Pul R., Moharregg-Khiabani D., Baumgärtner W., Gold R., Linker R. A., Stangel M. Pivotal Role of Choline Metabolites in Remyelination // *Brain*, 2015, vol.138, pp. 398–413. <https://doi.org/10.1093/brain/awu358>
66. Song G.J., Suk K. Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases // *Front. Aging Neurosci*, 2017, vol. 9, p. 139. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00139>
67. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge university press, 2013. 626 p.

68. Stefano G. B. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID // *Med Sci Monit*, 2021, vol. 27, p. e931447. <https://doi.org/10.12659/MSM.931447>
69. Sun Y., Liang C., Zheng L., Liu L., Li Z., Yang G., Li Y. Anti-fatigue effect of hypericin in a chronic forced exercise mouse model // *J Ethnopharmacol*, 2022, vol. 284, p. 114767. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114767>
70. Thomas J.D., La Fiette M.H., Quinn V.R., Riley E.P. Neonatal choline supplementation ameliorates the effects of prenatal alcohol exposure on a discrimination learning task in rats // *Neurotoxicol. Teratol*, 2000, vol. 22, pp. 703–711. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(00\)00097-0](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(00)00097-0)
71. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline- containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent // *Curr Alzheimer Res*, 2013, vol. 10, no. 10, pp. 1070-9. <https://doi.org/10.2174/15672050113106660173>
72. Turan T., Izgi H.B., Ozsoy S., Tanrıverdi F., Basturk M., Asdemir A., Beşirli A., Esel E., Sofuoglu S. The effects of galantamine hydrobromide treatment on dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels in patients with chronic fatigue syndrome // *Psychiatry Investig*, 2009, vol. 6, no. 3, pp. 204-210. <https://doi.org/10.4306/pi.2009.6.3.204>
73. Uthus E. O., Nielsen F.H. Determination of the possible requirement and reference dose levels for arsenic in humans, *Scand J Work Environ Health*, 1993, vol. 19, no. 1, pp. 137-138.
74. Vernon S.D., Funk S., Bateman L., Stoddard G.J., Hammer S., Sullivan K., Bell J., Abbaszadeh S., Lipkin W.I., Komaroff A.L. Orthostatic Challenge Causes Distinctive Symptomatic, Hemodynamic and Cognitive Responses in Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // *Front Med (Lausanne)*, 2022, vol. 9, p. 917019. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.917019>
75. Villacorta L., Gao Z., Schopfer F.J., Freeman B.A., Chen Y.E. Nitro-fatty acids in cardiovascular regulation and diseases: characteristics and molecular mechanisms // *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, vol. 21, no. 4, pp. 873-889. <https://doi.org/10.2741/4425>
76. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A., Klatt K.C., Natker E., Zelman K.M. Choline // *Nutr Today*, 2018, vol. 53, no. 6, pp. 240–253. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000302>
77. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J., Xu Z., Innis S.M., Kitts D.D. Dietary choline intake: current state of knowledge across the life cycle // *Nutrients*, 2018, vol.10, no.10, p.1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
78. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Lee Y.L., Wetmur J.G., Teitelbaum S.L., Bradshaw P.T., Neugut A.I., Santella R.M., Chen J. Choline metabolism and

- risk of breast cancer in a population-based study // FASEB J, 2008 vol. 22, pp. 2045–2052. <https://doi.org/10.1096/fj.07-101279>
79. Yamamoto S., Ouchi Y., Nakatsuka D. Reduction of [11C](+)-3-MPB binding in brain of chronic fatigue syndrome with serum autoantibody against muscarinic cholinergic receptor // PLoS One, 2012, vol. 7, no. 1, p. e51515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051515>
80. Yang Y., Liu Z., Cermak J.M., Tandon P., Sarkisian M.R., Stafstrom C.E., Neill J.C., Blusztajn J.K., Holmes G.L. Protective effects of prenatal choline supplementation on seizure-induced memory impairment // J. Neurosci, 2000, vol. 20, p. RC109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-22-j0006.2000>

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Магомедова Камила Шамхаловна, врач-терапевт

*Степновская районная больница
ул. Додонова, 52А, с. Степное, Ставропольский край, 357930, Рос-
сийская Федерация
kamilla.2017@bk.ru*

Быков Юрий Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, врач пси-
хиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи,
педиатрический факультет
*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский уни-
верситет Минздрава России»
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация
yubykov@gmail.com*

Беккер Роман Александрович, независимый исследователь в области
психофармакологии
romanbekker2022@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Kamila Sh. Magomedova, General Practitioner

*Stepnovskaya District Hospital
52A, Dodonova Str., Stepnoye village, Stavropol region, 357930, Russian
Federation
kamilla.2017@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1167-9074>*

Yuriy V. Bykov, Anesthesiologist, Psychiatrist, Addiction Medicine Specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics

Stavropol State Medical University

310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation

yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Roman A. Bekker, independent researcher in psychopharmacology

romanbekker2022@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Поступила 25.10.2022

После рецензирования 13.11.2022

Принята 20.11.2022

Received 25.10.2022

Revised 13.11.2022

Accepted 20.11.2022