

Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений

Щепанкевич Л.А.^{1,2,3}, Грибачева И.А.¹, Попова Т.Ф.¹,

Танеева Е.В.³, Рерих К.В.³, Петрова Е.В.¹, Щепанкевич М.С.¹

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; ³ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск
¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ³Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Развитию деменции предшествуют умеренные когнитивные нарушения (УКН), лечение которых может замедлить трансформацию УКН в деменцию. В статье обсуждаются лекарственные и нелекарственные методы терапии УКН. Проводится анализ множественных фармакологических эффектов цитиколина по влиянию на когнитивные функции у пациентов с УКН и легкой деменцией сосудистого генеза или при болезни Альцгеймера. Актуализируется необходимость длительной терапии цитиколином, повышение приверженности терапии путем назначения удобной формы выпуска препарата Нооцил (флакон 240 мл, жидкая форма цитиколина для приема внутрь).

Ключевые слова: когнитивные нарушения; деменция; цитиколин; нооцил; лечение.

Контакты: Лариса Александровна Щепанкевич; shepankevich@rambler.ru

Для ссылки: Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ и др. Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):110–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

Mild cognitive impairment treatment issues

Shchepankevich L.A.^{1,2,3}, Gribacheva I.A.¹, Popova T.F.¹, Taneeva E.V.³, Roerich K.V.³, Petrova E.V.¹, Shchepankevich M.S.¹

¹Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; ³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk
¹52, Krasny Pros., Novosibirsk 630091, Russia; ²2, Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia; ³130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

The development of dementia is preceded by mild cognitive impairment (MCI), the treatment of which can slow down the transformation of MCI into dementia. The article discusses drug and non-drug therapies for MCI. Multiple pharmacological effects of citicoline on cognitive functions of patient's with MCI and mild vascular dementia or Alzheimer's disease are analyzed. The need for long-term therapy with citicoline is actualized, increasing adherence to therapy by prescribing a convenient form of the drug Noocil (240 ml bottle, liquid form of citicoline for oral administration).

Keywords: cognitive impairment; dementia; citicoline; noocyl; treatment.

Contact: Larisa Alexandrovna Shchepankevich; shepankevich@rambler.ru

For reference: Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, et al. Mild cognitive impairment treatment issues. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):110–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

Актуальность диагностики и лечения умеренных когнитивных нарушений

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) и болезнь Альцгеймера (БА) являются основными причинами, препятствующими пожилому человеку идти по пути здорового старения, а также основными причинами снижения качества жизни пожилых людей. Прогнозируется, что распространенность БА и сосудистых КН в следующие 50 лет увеличится в 4 раза из-за быстрого старения населения разных стран Европы, Японии и США [1, 2]. Экономическое бремя ложится не только на государство, но и на лиц, осуществляющих уход за пациентом. Поддержание когнитивного здоровья, профилактика деменции среди пожилых людей,

а также предупреждение прогрессирования умеренных когнитивных нарушений (УКН) являются важнейшим приоритетом науки и практического здравоохранения.

Одним из предикторов развития деменции могут служить УКН, характеризующиеся ухудшением когнитивных функций (КФ), не достигающим степени деменции и оказывающим минимальное влияние на повседневную жизнь пациента [3]. По сути, УКН представляют собой переходную стадию между естественными возрастными изменениями и деменцией с высокой скоростью прогрессирования: 10–15% за год и 50–70% за 5 лет [3, 4].

Сегодня под КФ понимаются память, внимание, речь, праксис и другие более сложные функции, например

абстрактное мышление, суждения, способность к формированию логических заключений. Это важные функции в повседневных ситуациях. Снижение этих навыков из-за процессов старения или других повреждений головного мозга приводит к ограничению пациента в профессиональной и бытовой жизни. Из-за старения населения проблема КН будет становиться все более распространенной. Следовательно, крайне важно оценивать фармакологические агенты, которые могут препятствовать трансформации УКН в деменцию, являясь одновременно безопасными и универсальными средствами при сосудистых УКН и УКН, связанных с БА [5, 6].

Лечение деменции до сих пор является спорным вопросом, поскольку отсутствуют эффективные методы восстановления КФ. Разработаны стратегии немедикаментозных вмешательств, направленных на улучшение КФ и профилактики деменции. Среди них активная социализация, выполнение различных повседневных и игровых заданий (так называемая тренировка КФ), посильные аэробные нагрузки, соблюдение здорового питания. Существенной стратегией является лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. Профилактика инсульта и контроль сосудистых факторов риска могут снизить риск прогрессирования УКН в деменцию, тактика первичной или вторичной профилактики инсульта включает контроль артериального давления, отказ от курения, назначение статинов, антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию при мерцательной аритмии, лечение сахарного диабета.

Лекарственные и нелекарственные методы лечения УКН

В настоящее время особое внимание уделяется коррекции УКН. Как известно, многофакторность реализации когнитивного дефицита заключается в развитии эксайтотоксичности глутамата, оксидативного стресса, приводящего к апоптозу нейронов, дисфункции гематоэнцефалического барьера, нарушении взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем головного мозга, манифестации неспецифических воспалительных реакций в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 9]. На этапе додементной клинической манифестации вышеперечисленные процессы являются в определенной степени обратимыми, что обосновывает поиск оптимальной по эффективности и безопасности терапевтической стратегии при УКН.

Направления лечения пациентов с УКН заключаются в уменьшении выраженности нарушения КФ, улучшении качества жизни, а также профилактике прогрессирования КН.

Сегодня не существует фармакологических средств, убедительно показавших улучшение КФ либо замедление прогрессирования когнитивного снижения у додементных пациентов.

Пациентам с УКН целесообразно рекомендовать регулярные посильные аэробные физические упражнения (два раза в неделю): несмотря на отсутствие долгосрочных исследований, 6-месячные наблюдения предполагают возможную пользу таких немедикаментозных вмешательств для поддержания и улучшения КФ. Наибольшую пользу приносят комбинированные тренировки, сочетающие аэробные и силовые нагрузки [6].

С целью профилактики прогрессирования нарушения КФ пациентам с УКН рекомендуется придерживаться принципов здорового питания, включающего в себя употребление большого количества свежих овощей и фруктов, рыбы, морепродуктов, кисломолочных продуктов, цельнозерновых продуктов, орехов, растительных масел, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, при одновременном ограничении свободных сахаров и жиров, однако эффект наблюдается только при строгом соблюдении принципов здорового питания [10].

Наблюдательные исследования указывают на целесообразность и эффективность продолжающейся социальной активности, которая может снизить риск прогрессирования нарушения КФ, сохранить память, особенно у лиц с низким уровнем образования (<12 лет) или с сосудистыми заболеваниями [11].

В нескольких небольших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было отмечено, что психотерапия может незначительно повысить принятие пациентами диагноза УКН, улучшить психоэмоциональный статус, значимо не влияя на КФ, но для подтверждения необходимо проведение более крупных РКИ [12].

Для лечения большинства деменций применение базисных противодементных средств, таких как ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), антагониста глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин), не подвергается сомнению. Однако результаты клинических исследований, оценивающих эффективность применения противодементных препаратов, показали отсутствие влияния на выраженность УКН, что, вероятно, связано с ограниченной продолжительностью исследований и качеством протоколов. В систематическом обзоре, включившем 9 исследований с участием 5149 человек с УКН, показано, что применение ингибиторов холинэстеразы не оказывает влияния на уменьшение прогрессирования КН через 1, 2 или 3 года, не было влияния и на результаты когнитивных тестов. Помимо недостаточной эффективности, ингибиторы холинэстеразы часто имеют побочные эффекты, включая желудочно-кишечные симптомы и проблемы с сердцем [13]. Мемантин также не рекомендуется для лечения УКН, поскольку данные метаанализов, оценивающих эффект мемантина при додементных КН, неоднозначны и не доказаны [14].

В настоящее время нет данных о том, что противовоспалительные средства (например, рофекоксиб, целекоксиб и напроксен), препараты гинкго билоба (EGb761), витамин Е или комбинация витаминов Е и С обладают какой-либо пользой для улучшения КФ. Также отсутствие эффекта на КФ продемонстрировало введение тестостерона пожилым мужчинам с УКН [15].

Отсутствие эффективной терапии УКН диктует необходимость дальнейшего поиска адъювантных средств с возможным позитивным влиянием на КФ пациентов с УКН. Важно, чтобы эти препараты, воздействуя на патофизиологические процессы развития когнитивного снижения в клинических исследованиях, отражали улучшение качества жизни и функциональной активности пациента.

Ярким примером такого рода терапии является цитиколин, что подтверждается обнадеживающими результатами клинических испытаний.

Применение цитиколина

Цитиколлин (цитидин-5'-дифосфохолина; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение. В организме человека цитиколлин расщепляется до цитидина и холина в ходе гидролиза и дефосфорилирования. Впоследствии цитидин и холин становятся субстратами для синтеза фосфатидилхолина и ЦДФ-холина в нейронах. Препарат обладает комплексными нейропротекторными свойствами. Одним из таких механизмов является повышение уровня SIRT1 (сиртуин-1), благодаря чему регулируется метаболический гомеостаз и предотвращается старение нейронов [16]. Он также может оказывать нейропротекторное действие и оказывать позитивное влияние на течение нейродегенеративных заболеваний, таких как БА [17–19].

Другой механизм связан с влиянием цитиколина на уровни нейротрансмиттеров в синапсах: повышение уровня дофамина и норадреналина в ЦНС [20]. Холин, один из продуктов распада цитиколина, служит субстратом для синтеза ацетилхолина [21, 22]. В исследованиях на животных и людях было доказано, что цитиколлин благотворно влияет на регенерацию нейронов, может повышать уровень нейротрансмиттеров и оказывает положительное влияние на КФ. Цитиколлин повышает уровень серотонина и, вероятно, может быть дополнительным препаратом в терапии депрессии и регуляции настроения [23]. Благодаря снижению уровня глутамата регулируются процессы эксайтотоксичности. ЦДФ-холин является посредником в синтезе фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны нейронов, проявляя нейропротекторные свойства, поскольку большая доступность фосфатидилхолина может стимулировать восстановление и регенерацию поврежденных клеточных мембран нейронов [24].

Другой вероятный механизм действия цитиколина заключается в блокировании воспаления (вызванного, например, ишемией) путем ингибирования фосфолипазы A2 — фермента, участвующего в расщеплении мембранных фосфолипидов до арахидоновой кислоты. Окислительный метаболизм арахидоновой кислоты способствует развитию нейровоспаления и увеличению уровня активных форм кислорода. Блокируя фосфолипазу A2, цитиколлин может способствовать уменьшению процессов неспецифического воспаления и образованию активных форм кислорода — факторов повреждения нейронов [24]. Цитиколлин также может оказывать антиапоптотическое действие. Исследования на животных и клинические испытания показали, что препарат улучшает функции мозга и тормозит развитие когнитивного дефицита [25].

Цитиколлин обладает минимальной токсичностью и быстро метаболизируется. Безопасность цитиколина неоднократно подтверждалась в клинических исследованиях.

Подтверждение реализации множественных фармакологических эффектов цитиколина отражено в клинических исследованиях, изучающих динамику КФ у пациентов с УКН.

В крупном итальянском исследовании IDEALE оценивали влияние цитиколина на КФ пациентов с УКН и легкой сосудистой деменцией (≥ 21 балла по Краткой шкале оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination, MMSE). Пациенты контрольной группы демонстрировали резкое снижение КФ по сравнению с теми, кто принимал цитиколлин. В группе пациентов, принимав-

ших цитиколин на протяжении 9 мес ($n=265$; средний возраст — $79,9 \pm 7,8$ года), КФ оставались стабильными. Несмотря на то что в этом исследовании цитиколлин не улучшал КФ, он предотвращал неуклонную естественную трансформацию УКН в деменцию [26].

Идея ретроспективного исследования случай-контроль CITIRIVAD (CITIColine plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study) заключалась в том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как ривастигмин, вводимые совместно с предшественниками холина, такими как цитиколлин, могут быть эффективны при БА и смешанной деменции, поскольку способны в большей степени повышать внутрисинаптические уровни ацетилхолина, чем принимаемые отдельно ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В группе активного лечения баллы по шкале MMSE оставались стабильными (22,4 в начале исследования и 22,9 через 9 мес), в то время как в контрольной группе результаты по шкале MMSE снизились на 2 балла (с 21,5 до 19,6 через 9 мес). Лечение цитиколином в сочетании с ривастигмином привело к замедлению прогрессирования заболевания, было безопасным и хорошо переносимым [27].

В исследовании Citicholinage цитиколлин комбинировали с ингибиторами ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА. В данном исследовании группа, получавшая цитиколлин ($n=251$), демонстрировала улучшение результатов по MMSE к 3-му месяцу приема комбинированной терапии (16,88 балла против 17,62 балла; $p=0,000$), которое не снижалось через 9 мес лечения (17,62 балла против 17,89 балла; $p=0,000$). Таким образом, цитиколлин может оказывать благотворное влияние на КФ за счет ингибирования апоптоза, потенцирования нейропластичности, синтеза фосфолипидов и ацетилхолина [28].

Прокогнитивные эффекты цитиколина и замедление развития возрастных поражений головного мозга могут быть связаны с его действием на повышение уровня фосфатидилхолина (ФХ) в головном мозге. Известно, что ФХ в мембранах клеток головного мозга уменьшается с возрастом. Данные исследований как на животных, так и в лабораторных условиях показывают, что введение цитиколина может увеличить синтез ФХ. В исследовании принимали участие здоровые пациенты пожилого возраста. Уровень ФХ определяли методом магнитно-резонансной спектроскопии. Через 6 нед приема 500 мг цитиколина перорально наблюдалось увеличение содержания ФХ в головном мозге в среднем на 7,3% (включая глицерофосфохолин и глицерофосфоэтаноламин; $p=0,008$). Продолжение приема цитиколина в течение еще 6 нед не привело к значительному повышению уровня ФХ. Важно, что повышение уровня ФХ коррелировало с улучшением вербального обучения по Калифорнийскому тесту вербального обучения (California Verbal Learning Test, CVLT) [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [24, 30] оценивали влияние цитиколина на КФ и мозговой кровоток в средней мозговой артерии у пациентов с БА (генотипированных по *APOE*). Для оценки КФ использовали Шкалу оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog), оценивающая основные КФ; чем выше оценка, тем хуже функционирование. По сравнению с плацебо цитиколлин улучшал КФ у пациентов с БА, и это улучшение было более

выраженным у пациентов с легкой деменцией. Цитиколин также увеличивал скорость мозгового кровотока по сравнению с плацебо и диастолическую скорость в левой средней мозговой артерии.

Цитиколин почти во всех исследованиях оказался эффективным препаратом с точки зрения его влияния на КФ. На этапе додементных КН применение цитиколина показывает наиболее обнадеживающие результаты, но даже у больных с легкой деменцией различного генеза он тормозил прогрессирование заболевания и улучшал их повседневную активность [29, 30].

Результаты клинических исследований подтверждают гипотезу о необходимости коррекции обратимых патофизиологических состояний в ЦНС на этапе выявления ранних клинических признаков КН, не достигших степени деменции. Цитиколин, обладающий многофакторным влиянием на патогенез КН, несомненно является лучшим выбором для терапии у пациентов с додементными КН. Несмотря на убедительно доказанные в ходе клинических исследований положительные эффекты применения цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Необходимо отметить, что достижение эффекта цитиколина по влиянию на КФ отмечалось не ранее 3 мес, а в некоторых случаях — 9 мес непрерывного приема препарата. Длительный курс терапии предполагает снижение приверженности пациента назначенному лечению, а значит и ухудшение прогноза заболевания. У ряда пациентов снижение приверженности лечению обусловлено неудобством назначенной лекарственной формы. В этом случае предпочтение в выборе среди множества представителей цитиколина на рос-

сийском фармацевтическом рынке отдается препарату Нооцил, который является полным аналогом оригинального цитиколина.

Нооцил (отечественный цитиколин для приема внутрь)

Нооцил (цитиколин для приема внутрь) имеет уникальную форму выпуска, позволяющую повысить приверженность пациента проводимой терапии; один флакон содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема — 500–1000 мг (5–10 мл раствора) 1–2 раза в сутки. Принимая во внимание, что упаковки Нооцила хватает на 3 нед терапии, четырех упаковок достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен. Данная лекарственная форма имеет несомненные преимущества в виде удобства дозирования, соответствия объема флакона и курсовой дозы, возможности назначения пациентам с нарушениями глотания (бульбарный или псевдобульбарный синдром), нежеланием (опасением) приема препарата в таблетированной форме.

Благодаря полному циклу производства в Российской Федерации с соблюдением всех правил GMP Нооцил является самым экономически доступным и самым назначаемым генерическим цитиколином. Механизмы развития фармакологических эффектов, удобство применения позволяют широко использовать Нооцил в терапии УКН нейродегенеративного и сосудистого генеза в качестве монотерапии, а также в комбинации с противодementiaльными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meijer E, Casanova M, Kim H, et al. Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Jun 24;20:100445. doi: 10.1016/j.lanep.2022.100445
- WHO, World Health Organization. Methodology for Producing Global Dementia Cost Estimates. 2021. Global status report on the public health response to dementia, Web Annex. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*. 2014 Sep;14(3):196–201. doi: 10.1111/psyg.12053
- Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4–6):219–32. doi: 10.1159/000499763. Epub 2019 Jul 16.
- Han F, Luo C, Lv D, et al. Risk Factors Affecting Cognitive Impairment of the Elderly Aged 65 and Over: A Cross-Sectional Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 16;14:903794. doi: 10.3389/fnagi.2022.903794
- Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Feb. Report No.: 19-05257-EF-1.
- Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132. Epub 2021 May 11.
- Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61–7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive disorders and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic*. 2019;11(3S):61–7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР и др. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):8897. doi: 10.17116/jnevro202112105188
- Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, et al. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyldiphosphocholine on cognitive functions. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):8897. doi: 10.17116/jnevro202112105188 (In Russ.)].
- Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–82. doi: 10.3233/JAD-130830
- Ertel KA, Glymour MM, Berkman LF. Effects of social integration on preserving memory function in a nationally representative US elderly population. *Am J Public Health*. 2008 Jul;98(7):1215–20. doi: 10.2105/AJPH.2007.113654. Epub 2008 May 29.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2
- Smith E. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):490–509. doi: 10.1212/CON.0000000000000304

14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
15. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014 Feb 5;81(3):471-83. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028
16. Xu J, Jackson CW, Khoury N, et al. Brain SIRT1 Mediates Metabolic Homeostasis and Neuroprotection. *Front Endocrinol*. 2018;9:702. doi: 10.3389/fendo.2018.00702
17. Bonda DJ, Lee H-G, Camins A, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: Mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2011;10:275-9. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70013-8
18. Donmez G, Arun A, Chung C-Y, et al. SIRT1 protects against α -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*. 2012;32:124-32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3442-11.2012
19. Secades JJ. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
20. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*. 2019;11:1569. doi: 10.3390/nu11071569
21. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients*. 2017;9:815. doi: 10.3390/nu9080815
22. Roohi-Azizi M, Torkaman-Boutorabi A, Akhondzadeh S, et al. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. *Physiol Behav*. 2018;195:151-7. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002
23. Babb S, Wald L, Cohen B, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: An *in vivo* phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology*. 2002;161:248-54.
24. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2003;73:308-15. doi: 10.1002/jnr.10672
25. Mosharraf AH, Petkov VD. Effects of citicholine and of the combination citicholine + piracetam on the memory (experiments on mice) *Acta Physiol Pharm Bulg*. 1990;16:25-31.
26. Gareri P, Cotroneo AM, Castagna A, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420
27. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:1059-65. doi: 10.1007/s40261-016-0454-3
28. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56:557-65. doi: 10.3233/JAD-160808
29. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharm*. 1999;21:633-44.
30. Amenta F, Battineni G, Traini E, Pallotta G. Choline-containing phospholipids and treatment of adult-onset dementia disorders. In: *Diagnosis and Management in Dementia*. Academic Press; 2020. P. 477-93.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.08.2022/22.11.2022/24.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ozon Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Рерих К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Щепанкевич М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>