

Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций

И.В. Кукек^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, **Ж.М. Салмаси**², **К.С. Терновой**³, **А.Н. Казимирский**², **Т.Е. Ободзинская**⁴, **В.Г. Лим**³, **П.Б. Глаговский**⁴, **И.С. Мамедов**⁴, **Г.В. Порядин**², **А.С. Савичева**³, **Е.А. Кукек**², **М.С. Птицын**⁴, **А.Д. Андреев**³

¹ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

Резюме

SARS-CoV-2 – это новый коронавирус, который был идентифицирован как причина коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), возникшей в городе Ухань, КНР, в конце 2019 г. и распространившейся по всему миру. По мере роста числа пациентов, выздоравливающих от COVID-19, крайне важно понять, какие проблемы со здоровьем у них могут сохраняться. COVID-19 в настоящее время признан инфекционным заболеванием, вызывающим полиорганные заболевания различной локализации. На основании этого введен новый термин: «постострый постковидный синдром COVID-19», характеризующийся сохранением ряда симптомов, присущих острой фазе заболевания, а также возникновением отложенных и (или) долгосрочных осложнений по истечении 4 нед. с момента начала заболевания. В ходе проведенной работы, отраженной в данной статье, рассматриваются портрет пациента с постковидным синдромом, наиболее распространенные осложнения этого периода, а также механизмы их развития и возникающие в связи с этим метаболические, клеточные, тканевые нарушения, приводящие в итоге к тканной и органной дисфункциям. На примере трех клинических случаев проведен комплексный биохимический и иммунологический скрининг для выявления наиболее значимых нарушений у этих пациентов и корреляции с их клиническим статусом в динамике. В частности, у таких пациентов выявлены факторы сосудистой дисфункции (развитие эндотелиальной дисфункции), факторы метаболической дисфункции (метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот), факторы неврологических нарушений (нейротоксичность образующихся метаболитов), факторы иммунологических нарушений (снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции).

Ключевые слова: постковидный синдром, персонализированная фармакотерапия, COVID-19, метаболические нарушения, неврологические нарушения

Для цитирования: Кукек И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., Казимирский А.Н., Ободзинская Т.Е., Лим В.Г., Глаговский П.Б., Мамедов И.С., Порядин Г.В., Савичева А.С., Кукек Е.А., Птицын М.С., Андреев А.Д. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):72–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions

Ilya V. Kukes^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, **Jean M. Salmasi**², **Konstantin S. Ternovoy**³, **Alexander N. Kazimirskii**², **Tatiana E. Obodzinskaya**⁴, **Vladimir G. Lim**³, **Pavel B. Glagovskiy**⁴, **Ilgar S. Mamedov**⁴, **Gennady V. Poryadin**², **Anastasia S. Savicheva**³, **Evgeniia A. Kukes**², **Maksim S. Ptitsyn**⁴, **Alexandr D. Andreev**³

¹ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

SARS-CoV-2 is a novel coronavirus that has been identified as the cause of the 2019 coronavirus infection (COVID-19), which originated at Wuhan city of PRC in late 2019 and widespread worldwide. As the number of patients recovering from COVID-19 continue to grow, it's very important to understand what health issues they may keep experiencing. COVID-19 is now recognized as an infectious disease that can cause multiple organ diseases of various localization. It is against this background that a new term was introduced: post-acute post-COVID-19 syndrome characterized by several persistent symptoms inherent in the acute phase of the disease, as well as the occurrence of delayed and (or) long-term complications beyond 4 weeks from the onset of the disease. The work reflected in this article revealed a portrait of a patient with post-COVID-19 syndrome, the most common complications of this period, as well as the mechanisms of their development and the resulting metabolic, cellular, tissue disorders leading to the tissue and organ dysfunctions. A comprehensive biochemical and immunological screening was carried out using the example of three clinical cases to identify the most significant disorders in these patients and to correlate with their clinical status over time. In point of fact, such patients were diagnosed with vascular dysfunction factors (development of endothelial dysfunction), metabolic dysfunction factors (metabolic acidosis, mitochondrial dysfunction, carbohydrate metabolism disorder, insulin resistance, altered branched-chain and aromatic amino acid metabolism), neurological disorder factors (neurotoxicity of the resulting metabolites), immunological disorder factors (decreased efficiency of detoxification systems, secondary immunodeficiency, risk of secondary bacterial infection).

Keywords: post-COVID-19 syndrome, personalized pharmacotherapy, COVID-19, metabolic disorders, neurological disorders

For citation: Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S., Kazimirskii A.N., Obodzinskaya T.E., Lim V.G., Glagovskiy P.B., Mamedov I.S., Poryadin G.V., Savicheva A.S., Kukes E.A., Ptitsyn M.S., Andreev A.D. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):72–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка COVID-19, вызванная новым коронавирусом (CoV), сопровождаемая тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), была впервые обнаружена в конце декабря 2019 г. в Ухане, Китай.

На сегодняшний день более 200 стран имеют пациентов как с положительным COVID-19-статусом, так и пациентов, которые уже переболели. В ходе острого воспалительного процесса в ответ на COVID-19 могут происходить мультисистемные дисфункции и развитие или усиление уже имеющегося у пациента патологического процесса. По официальным данным, в России на июнь 2021 г. выздоровело около 5 млн пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19. Поэтому необходимо обратить внимание не только на повышение эффективности лечения пациентов с COVID-19 в острый период заболевания, но и далее – в период после получения отрицательного результата теста на COVID-19.

Согласно данным зарубежных публикаций, у 20% пациентов встречаются такие остаточные эффекты инфекции SARS-CoV-2, как усталость, одышка, боль в груди, когнитивные нарушения, артралгия и снижение качества жизни [1–3]. Нарушение функций клеток и тканей приводит к метаболическим дисфункциям, гиперреакции врожденного иммунитета, которая характеризуется выработкой воспалительных цитокинов, развитию прокоагулянтного состояния, и все это способствует формированию осложнений [4–6]. При этом, по мнению ряда авторов, несмотря на отрицательный результат тестов на COVID-19, воспалительные процессы и метаболиче-

ские нарушения сохраняются еще длительное время [7], что дает основание для введения в клиническую практику термина «постковидное воспаление».

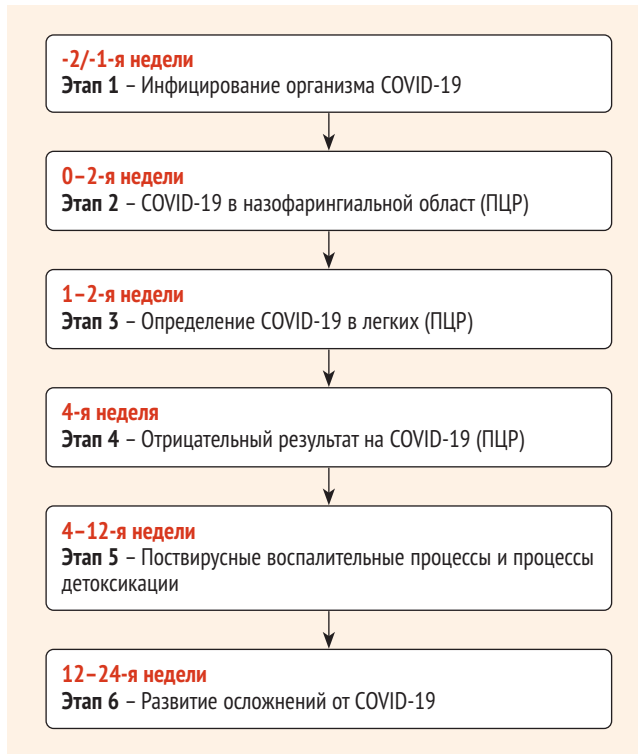
Предполагается, что процесс инфицирования человека COVID-19 может проходить несколько стадий. Характеристика этих стадий представлена на *рис. 1*.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Для профилактики формирования осложнений постковидного синдрома наиболее важна стадия 5, протекающая на 4–12-й нед. от момента инфицирования. Она характеризуется сохранением симптомов и клинико-лабораторных отклонений от нормы, которые были ранее при COVID-19, а также возможным присоединением других патофизиологических процессов. С точки зрения классических подходов к патофизиологии и иммунологии считается, что на фоне протекания вирусной инфекции развивается цепочка последовательных нарушений в организме. Схема представлена на *рис. 2*.

Именно оценка метаболических и клеточных нарушений у пациентов на 4–12-й нед. может стать эффективным инструментом для прогнозирования появления дальнейших осложнений COVID-19, а также помочь сформировать список эффективных мер для ранней реабилитации таких пациентов и предупреждения развития органических и системных дисфункций. Наиболее значимые органические и системные дисфункции, которые, по мнению ряда авторов [8], встречаются при COVID-19, представлены на *рис. 3*.

- **Рисунок 1.** Стадии развития инфекции COVID-19 и ее осложнений у человека
- **Figure 1.** Phases of COVID-19 disease progression and its complications in humans



Таким образом, для прогнозирования и профилактики осложнений COVID-19, которые могут начинать проявляться органной и системными дисфункциями с 12-й нед. заболевания, целесообразно рассмотреть роль скрининга метаболических и клеточно-иммунных нарушений, которые могут присутствовать уже на 4–12-й нед.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАК РЕЗУЛЬТАТ ВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

Ориентируясь на метаболические и клеточные нарушения, а далее тканевые и органные, описанные и представленные на рис. 2, выбраны следующие показатели, которые возможно проводить для скрининга.

Биохимические показатели:

- **пуриновые азотистые основания:** главными пуриновыми азотистыми основаниями являются аденин и гуанин;
- **маркеры поражения микробиома:** триметиламин (ТМА), триметиламин-N-оксид (ТМАО), соотношение ТМА/ТМАО в крови;
- **метилированные производные аргинина:** монометиларгинин (ММА), асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA) в плазме крови. Расчетные соотношения: (ADMA + SDMA)/ММА, SDMA/ММА, ADMA/ММА, ADMA/SDMA;
- **органические кислоты в моче:** выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей): маркеры углеводного обмена; маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения кле-

- **Рисунок 2.** Схема развития общих патофизиологических процессов при COVID-19
- **Figure 2.** Pattern of development of general pathophysiological processes in COVID-19



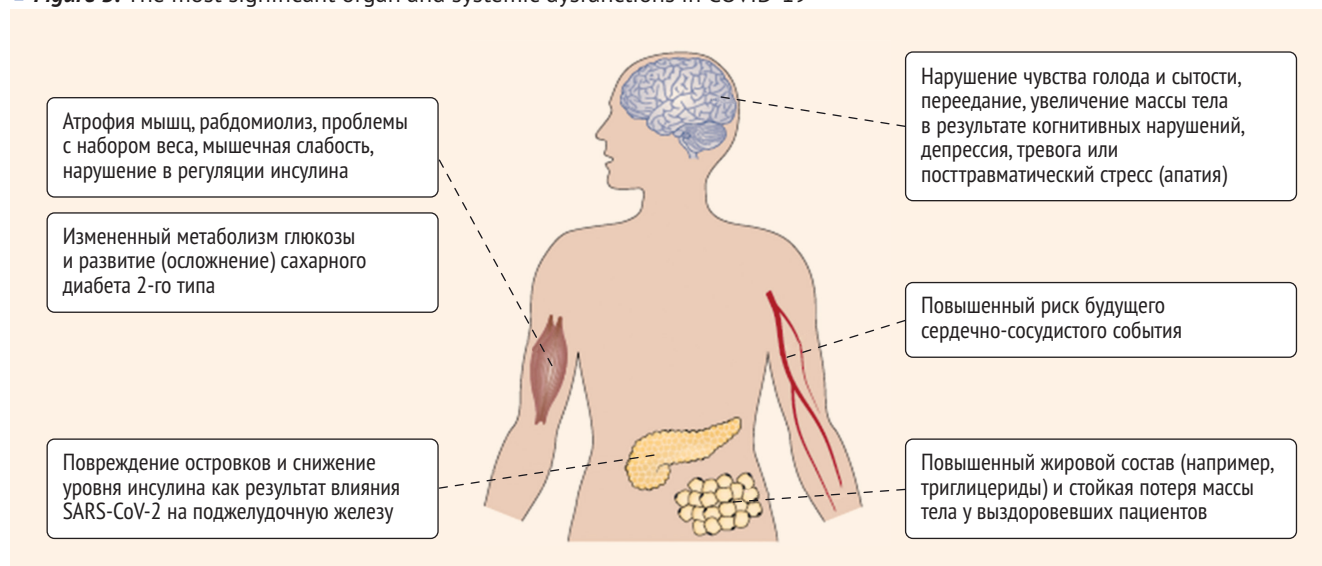
ток, митохондриальной дисфункции, маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот; маркеры метаболизма разветвленных аминокислот; маркеры метаболизма ароматических аминокислот (фенилаланина и тирозина); маркеры метаболизма триптофана; маркеры метаболизма щавелевой кислоты (оксалатов); маркеры достаточности витаминов; маркеры кофакторного метилирования; маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации; маркеры интоксикации производными бензола; маркеры дисбиоза кишечника (моча разовая);

■ **аминокислоты в плазме крови:** экспертное количественное исследование для выявления функциональных метаболических изменений (48 показателей): аргинин (Arg), валин (Val), гистидин (His), метионин (Met), треонин (Thr), лейцин (Leu), лизин (Lys), изолейцин (Ile), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспарагиновая кислота (Asp), глицин (Gly), глутамин (Gln), глутаминовая кислота (Glu), пролин (Pro), серин (Ser), таурин (Tau), тирозин (Tyr), аргинин-янтарная кислота, аргининосукцинат (Ars), гомоцитруллин (Hci), орнитин (Orn), цитруллин (Cit), аденозилгомоцистеин (Agc), гомоцистин (Hcy), цистатионин (Cys), цистеин-сульфат (SSC), цистин (Cys), альфа-аминоадипиновая кислота (Aad), пиперидиновая кислота (PA), сахаропин (Sac), гидроксипролин (Hly), гидроксипролин (Hyp), 1-метилгистидин (1-MH), 3-метилгистидин (3-MH), ансерин (Ans), бета-аланин (Bal), карнозин (Car), саркозин (Sar), альфа-аминоасляная кислота (Abu), бета-аминоизомасляная кислота (bAib), гамма-аминоасляная кислота (gAbu) и др.

■ **оксидативный стресс:** 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG), 8-гидроксигуанозин (8-OHG) и 8-гидроксигуанин (8-OHGua) в моче – маркеры оксидативного повреждения нуклеиновых кислот + коэнзим Q₁₀ общий (убихинон) в крови.

По ранее опубликованным данным исследований установлено, что при инфицировании организма различной вирусной инфекцией происходят изменения в метаболических процессах организма [9–11]. Поэтому анало-

- **Рисунок 3.** Наиболее значимые органые и системные дисфункции при COVID-19
- **Figure 3.** The most significant organ and systemic dysfunctions in COVID-19



гичные нарушения могут встречаться и при новой коронавирусной инфекции, в связи с чем предполагаются множественные нарушения в цикле Кребса.

Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты) – конечный путь окисления углеводов, липидов и белков в митохондриях – является процессом, в котором сходятся все метаболические окислительные пути. При расщеплении углеводов из одной молекулы глюкозы синтезируется две молекулы пировиноградной кислоты (ПВК). С помощью пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса пируват превращается в ацетил-КоА, ацетильная группа которого в дальнейшем метаболизируется для получения энергии (АТФ). Для нормальной работы такого процесса важно наличие кофакторов (витамина V_1 , V_2 , V_3 , V_5 и альфа-липоевой кислоты) [12].

При нарушении в работе митохондрий в результате недостатка кислорода или повышенной потребности в нем, а также при дефиците кофакторов цикла Кребса происходит накопление ПВК (пирувата). Организм в таком случае переключается на менее эффективное производство энергии (анаэробное), а избыток ПВК превращается в таком случае в молочную кислоту (лактат). Накопление же молочной кислоты будет нарушать кислотно-щелочной баланс и приводить к развитию метаболического ацидоза (лактат-ацидоза) и, как следствие, нарушению работы всех ферментных систем организма (так как ферменты – это белки, работа которых в кислой среде нарушается) [13, 14]. В таком случае митохондриальная дисфункция может быть выявлена путем определения пирувата и лактата в плазме и моче, а также их соотношения (лактат/пируват).

Помимо дисфункции митохондрий во время развития интенсивного иммунного ответа организма, а также при длительном повышенном уровне кортизола происходит избыточный синтез квинолиновой кислоты под влиянием IFN- γ . Квинолиновая кислота стимулирует NMDA-рецепторы, приводя к нейротоксичности, а также ингибирует глутаминсинтетазу, увеличивая локальную концентрацию глутамата, который при длительно действующих высоких уровнях

также является нейротоксичным (эксайтотоксичным) и в сочетании с высокими уровнями квинолиновой кислоты действует в синергии как агент, который запускает каскад патологических нейробиологических (нейробиохимических) реакций, вызывающих когнитивные, астенические, эмоциональные нарушения, расстройства сна и др. Кроме того, квинолиновая кислота вызывает развитие окислительного стресса и может оказывать цитотоксичный эффект на митохондрии нейронов [15]. Данные нарушения метаболических процессов отмечались и ранее, при других инфекционных процессах. Общим следствием вирусного инфицирования является активация метаболизма глюкозы, вызывающая усиление аэробного гликолиза в клетках и изменение направления метаболизма липидов [16, 17]. В метаболизме липидов начинают преобладать анаболические процессы.

Помимо потребности в различных источниках энергии со стороны организма, установлено, что энергия необходима и наиболее распространенным вирусам для поддержания своего жизненного цикла (репликации и синтеза белков).

Особенности гликолиза и распространения вирусной инфекции

Глюкоза метаболизируется в пируват в процессе гликолиза. Затем пируват перемещается в митохондрии, преобразуется в ацетил-КоА, входит в цикл трикарбоновых кислот, полностью окисляется, а принадлежащие ему электроны связываются в молекулах NADH и $FADH_2$ и направляются в цепь переноса электронов, функционирование которой требует притока кислорода. В анаэробных условиях глюкоза в основном используется для гликолиза, где она метаболизируется до пирувата, а затем превращается в лактат и выкачивается из клетки.

Хотя многие вирусы активируют гликолиз, его точная роль в репликации вирусов и во время латентных инфекций не совсем ясна. Если потребление и утилизация глюкозы увеличиваются, АТФ может вырабатываться быстрее за счет аэробного гликолиза. Следовательно, вирусы, воз-

можно, эволюционировали, чтобы индуцировать гликолиз как быстрый источник АТФ для репликации. При изучении онкологических процессов было показано, что аэробный гликолиз увеличивает биомассу для растущей клетки [18]. Вирусом может потребоваться эта биомасса для репликации или для поддержания латентно инфицированных клеток. Повышенное потребление глюкозы может также потребоваться для питания других метаболических путей во время вирусной инфекции. Важно отметить, что синтез жирных кислот необходим для репликации многих вирусов, и повышенное содержание глюкозы может поддерживать этот путь во многих инфицированных вирусом клетках [9].

Особенности синтеза жирных кислот и потребность в них вирусов

Синтез жирных кислот лежит в основе синтеза липидов, которые необходимы клетке для увеличения производства мембран, а также для других процессов. В основе синтеза жирных кислот лежит производство пальмитата из ацетил-КоА и малонил-КоА в реакции, которая требует NADPH и катализируется ферментативным комплексом, называемым синтазой жирных кислот. В клетках млекопитающих углеродные субстраты для синтеза жирных кислот обычно получают из цитрата – промежуточного продукта цикла трикарбоновых кислот. После синтеза пальмитат может далее метаболизироваться в ряд длинноцепочечных жирных кислот, которые затем могут использоваться в производстве липидов для биосинтеза мембран, образования везикул и липидных капель. Жирные кислоты также могут расщепляться бета-окислением с образованием энергии. Важно отметить, что многие вирусы индуцируют и требуют синтеза жирных кислот на определенном этапе своего жизненного цикла в организме инфицированных людей [9].

Глутаминолиз и его роль в развитии вирусной инфекции

В то время как глутамин является незаменимой аминокислотой, внеклеточный глутамин часто импортируется для множественных клеточных метаболических путей. Глутамин может быть использован для производства глутатиона, аммиака и синтеза пуринов и, помимо этого, является донором азота в реакциях синтеза. Важно отметить, что глутамин может использоваться при глутаминолизе, при котором глутамин превращается в глутамат, а затем в альфа-кетоглутарат. Альфа-кетоглутарат поступает в митохондрии, где может использоваться в качестве промежуточного метаболита в цикле трикарбоновых кислот. Было показано, что ряду вирусов для репликации требуется глутамин [9]. В результате вирусное инфицирование создает условия для ослабления клеточного энергообеспечения.

КЛЕТОЧНО-ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ВАЖНЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОСТВИРУСНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТА

Оценка воспалительного статуса возможна по количеству нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ). Повышенный уровень нейтрофилов в крови является ранним индикатором инфекции SARS-CoV-2, предска-

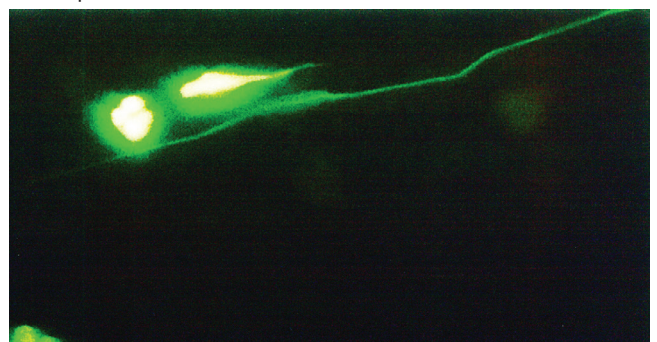
вая тяжелое респираторное заболевание и худшие исходы заболевания [19, 20]. Выявлена патогенетическая роль НЭЛ при различных тромботических процессах, включая сепсис [21–23], тромбоз различной локализации [24, 25] и дыхательную недостаточность [26, 27].

НЭЛ представляют собой внеклеточные сети (нити) ДНК, гистонов, микробицидных белков и окислительных ферментов, которые выделяются нейтрофилами, однако если происходит гиперактивация нейтрофилов, НЭЛ могут провоцировать развитие воспалительного процесса и тромбозы [28, 29]. Сегодня установлено, что высокое количество НЭЛ часто встречается у госпитализированных пациентов с COVID-19 [30]. Так как многие процессы развития системных осложнений COVID-19 связаны с высоким уровнем цитокинов (*рис. 3*), которые, в свою очередь, повышаются ввиду гиперактивации нейтрофилов и формирования НЭЛ, то, вероятно, изучение количества НЭЛ и их морфологии позволит прогнозировать развитие этих осложнений [23, 31–36].

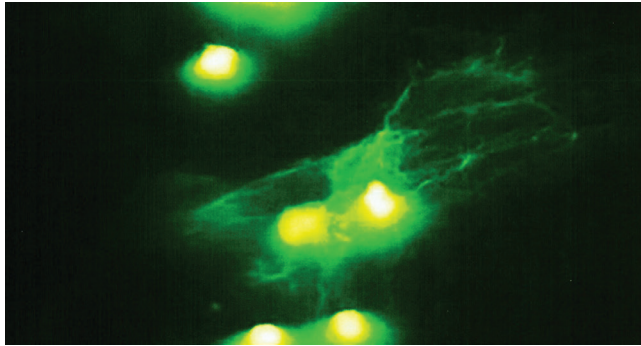
Несмотря на большое количество методик, которые позволяют оценивать количество НЭЛ, оценка морфологии НЭЛ как ключевой параметр для прогнозирования осложнений и оценки текущего воспалительного статуса для большинства методик все же остается недоступной. В 2019–2020 гг. нашим коллективом был разработан инновационный метод, который позволяет оценивать морфологию НЭЛ, а сформированная база знаний к этому моменту позволяет коррелировать эти данные с клинической картиной воспалительного процесса у пациента. Метод описан в серии наших предыдущих работ, а также в заявке на выдачу патента Российской Федерации 2021104936 [37–39]. Оригинальный материал по клиническому значению отдельных морфологических типов НЭЛ будет опубликован в скором времени в отдельной работе. Примеры представлены на *рис. 4–6*.

По имеющимся данным, полученным в ходе проводимых нами работ, установлено, что форма ловушки при инфекционном процессе может указывать на текущий воспалительный статус пациента. Сетевидная форма НЭЛ – это острый инфекционно-воспалительный процесс с благоприятным течением и прогнозом, нитевидная форма НЭЛ часто встречается при асептическом воспалительном процессе, облаковидная форма НЭЛ характерна для некротического процесса с неблагоприятным прогнозом.

- **Рисунок 4.** Экстраклеточные ловушки, которые образовали нейтрофилы в нитевидной форме
- **Figure 4.** Extracellular traps that produced filamentous neutrophils



- **Рисунок 5.** Экстраклеточные ловушки, которые образовали нейтрофилы в сетевидной форме
- **Figure 5.** Extracellular traps that produced reticular neutrophils



Как известно, иммунная система в целом делится на врожденную и адаптивную иммунные системы. Адаптивная иммунная система состоит из трех основных типов клеток: В-клеток, Т-лимфоцитов CD4 и Т-клеток CD8. В-клетки вырабатывают антитела, CD4 Т-клетки обладают рядом вспомогательных и эффекторных функций, CD8 Т-лимфоциты способны распознавать и уничтожать инфицированные клетки. Адаптивный иммунный ответ важен для контроля и уничтожения почти всех вирусных инфекций, вызывающих заболевания у людей, а также для формирования иммунной памяти и присоединения вторичной бактериальной инфекции после SARS-CoV-2.

Мы полагаем, что следующим этапом оценки воспалительного статуса пациента в постковидный период на 4–12-й нед. является оценка клеток адаптивного иммунитета. Определяется содержание в периферической крови и в культуре *in vitro* лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD72, CD38, CD25, CD71, HLA-DR, CD95, CD54. Роль каждого из перечисленных показателей представлена в *таблице*.

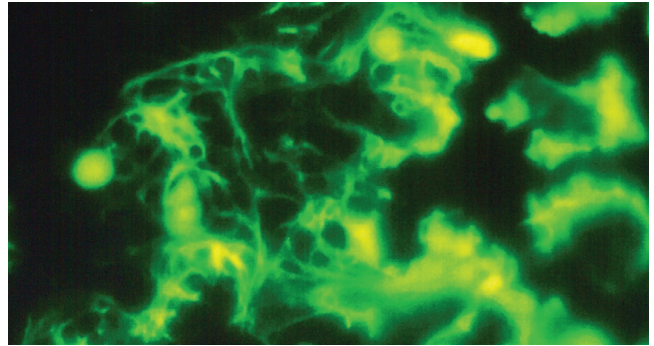
Далее рассмотрим клинические портреты пациентов с постковидным синдромом, наиболее распространенные осложнения этого периода, а также механизмы их развития и возникающие в связи с этим метаболические, клеточные, тканевые нарушения, приводящие в итоге к тканевой и органной дисфункциям.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Г.Л., 57 лет, перенесла двустороннюю вирусную пневмонию, вызванную COVID-19, в конце марта 2021 г. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. В течение ближайшего времени после выписки у пациентки оставались актуальные жалобы на сохраняющуюся общую слабость, одышку, субъективное и объективное снижение мышечной силы, неустойчивость походки, неуверенность, тревожность и нарушения сна. По совокупности жалоб и данным объективного клинического статуса у пациентки преобладают метаболический и неврологический компоненты.

За время пребывания в отделении медицинской реабилитации пациентке был проведен курс реабилита-

- **Рисунок 6.** Экстраклеточные ловушки, которые образовали нейтрофилы в облаковидной форме
- **Figure 6.** Extracellular traps that produced cloud-shaped neutrophils



- **Таблица.** Роль поверхностных антигенов в оценке воспалительного статуса у пациентов
- **Table.** The role of surface antigens in assessing the inflammatory status in patients

Маркеры лимфоцитов	Значение при воспалении
Т-лимфоциты	
CD3	Численность Т-лимфоцитов
CD4	Т-хелперы/индукторы
CD8	Цитотоксические Т-лимфоциты
В-лимфоциты	
CD20	Численность В-лимфоцитов
CD72	В-лимфоциты, способные к высокоинтенсивному синтезу Ig
CD38	Разрешение воспаления (синтез NADP)
Активационные маркеры лимфоцитов	
CD23	Маркер активации В-лимфоцитов
CD25	Часть рецептора к IL-2 на лимфоцитах, маркер ранней активации
CD71	Рецептор трансферрина (отражает пролиферативную активность лимфоцитов)
HLA-DR	Маркер зрелых активированных лимфоцитов
CD95	Индуктор активационного апоптоза
CD54, ICAM-1	Рецептор адгезии (обеспечивает выход клеток в зону воспаления)

онных мероприятий, включающий в себя лечебную физкультуру:

- дыхательную гимнастику для профилактики гипостатических явлений в легких, улучшения подвижности грудной клетки;
- комплекс упражнений ЛФК, направленных на восстановление функции дыхания, профилактики пневмофиброза и дыхательной недостаточности;
- гипо-гипероксическую тренировку;
- физиотерапевтическое лечение: СМТ-терапию шейно-грудного отдела позвоночника, по проекции легких, ручной массаж шейно-грудного отдела позвоночника, игло-рефлексотерапию.

Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на рис. 7.

■ Монреальская шкала – скрининг когнитивных нарушений. Результаты варьируются между 0 и 30 баллами. Оценка в 26 баллов и более считается нормой. В одном исследовании результат людей без когнитивных нарушений составил в среднем 27,4 балла; у людей с умеренными когнитивными нарушениями – 22,1.

■ Шкала Бартела используется для определения начального уровня активности пациента, а также для проведения мониторинга с целью определения самостоятельности пациента. Суммарный балл – 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости от посторонней помощи, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

■ ШАС предназначена для экспресс-диагностики когнитивных нарушений. Результаты теста могут быть интерпретированы следующим образом: 30–50 баллов – отсутствие астении; 51–75 – слабая астения; 76–100 – умеренная астения; 101–120 – выраженная астения.

■ Шкала HADS для определения уровня тревоги и депрессии не вызывает затруднений у пациента: 0–7 баллов – нет отклонений, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия и 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия.

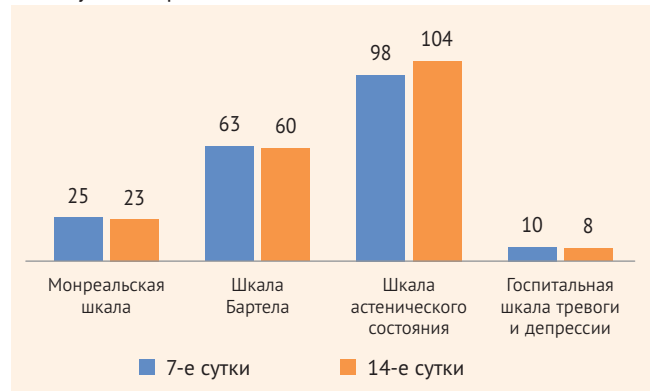
По данным оценки нескольких шкал отмечается нарастание астении и неврологических нарушений у пациента, несмотря на его пребывание в стационаре и оказание комплексной реабилитационной помощи.

В результате комплексного скрининга, проведенного пациенту в двух точках на 7-й и 14-й день госпитализации в постковидный период, отмечается тенденция к развитию метаболического ацидоза, преимущественно лактацидоза, с прогрессирующим увеличением выделяемой молочной кислоты в моче, постепенным повышением пировиноградной кислоты и нарушением дальнейшей митохондриальной функции. Данные приведены на рис. 8.

На фоне сохраняющейся гипоксии остается тенденция к анаэробному распаду глюкозы – гликолизу, что дополнительно провоцируется нарушением аминокислотного обмена, в особенности превалирование кинуренинового пути обмена триптофана с накоплением ксантуреновой кислоты. В физиологических условиях метаболизм триптофана реализуется в печени с участием фермента триптофан-диоксигеназы (TDO) через образование кинуренинов, однако в процессе и результате воспалительной реакции экспрессируется фермент индоламин-диоксигеназа (IDO) за пределами печени, а именно в легких, почках, кровеносной системе и ЦНС. При этом внепеченочный путь обмена триптофана начинает превалировать над печеночным. Экспрессия фермента IDO усиливается провоспалительными цитокинами (интерфероном γ (IFN- γ)) и блокируется противовоспалительным интерлейкином 4 (ИЛ-4) [40].

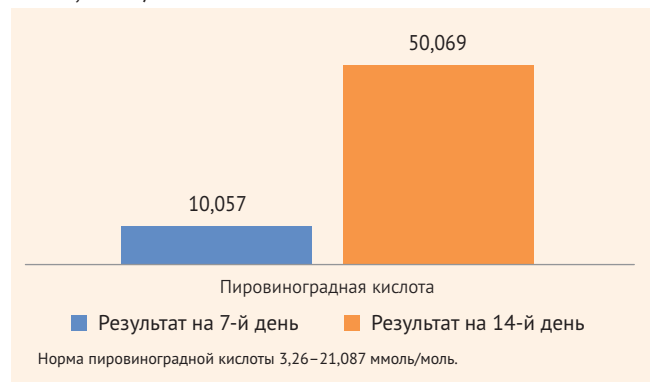
● **Рисунок 7.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 7.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



● **Рисунок 8.** Уровень пировиноградной кислоты у пациента в клиническом случае 1, ммоль/моль

● **Figure 8.** The pyruvic acid level in a patient in clinical case 1, mmol/mol



Кинурениновый путь обмена триптофана играет значительную роль в метаболизме глюкозы, активируя гликолиз [41], в результате чего гликоген утилизируется и образуется побочный продукт – молочная кислота. Хинолиновая кислота блокирует глюконеогенез [42], что может нарушать получение клетками глюкозы из аминокислот после их дезаминирования. Ксантуреновая кислота образует с инсулином комплекс, который не способен взаимодействовать с инсулиновым рецептором. Образование подобного комплекса затрудняет углеводный обмен и существенно увеличивает скорость развития метаболического синдрома [40, 42] и сахарного диабета [43]. С учетом значимости метаболического синдрома в развитии осложнений после перенесенной вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, потребность в коррекции развивающихся изменений выходит на передний план. Данные по хинолиновой и ксантуреновой кислотам представлены на рис. 9.

Стоит отметить, что биодоступность триптофана для центральной нервной системы зависит главным образом от конкуренции с аминокислотами – тирозином, валином, лейцином, изолейцином и фенилаланином за связывание с белком-переносчиком [44]. По результатам нашего наблюдения концентрации разветвленных аминокислот (лейцина,

● **Рисунок 9.** Уровень хинолиновой и ксантуреновой кислот у пациента в клиническом случае 1, ммоль/моль
 ● **Figure 9.** The quinolinic and xanthurenic acid levels in a patient in clinical case 1, mmol/mol



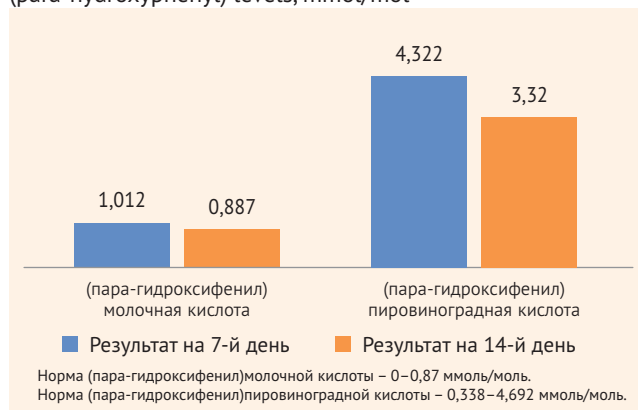
изолейцина и валина) в период после выписки из стационара снижаются, что связано с вовлечением мышечной ткани в гиперкатаболические процессы. Обмен фенилаланина также значительно изменяется, т.к. на фоне воспалительного процесса и роста концентрации провоспалительных цитокинов частично блокируется метаболизм фенилаланина и образуются побочные продукты – (пара-гидроксифенил)молочная и (пара-гидроксифенил)пировиноградная кислоты, оказывающие нейротоксическое действие. Данные по модифицированному фенилаланину представлены на *рис. 10*.

Некоторые метаболиты кинуренина также непосредственно способствуют нейродегенеративным изменениям в головном мозге, хинолиновая кислота – сильный агонист N-метил-D-аспартатных глутаматных рецепторов (NMDA-R), избыточная стимуляция которых вызывает вход ионов кальция внутрь клетки, активацию внутриклеточных протеаз и генерацию активных форм кислорода и азота [15, 45, 46]. Каскад патологических реакций эксайтотоксичности совместно с нарушением обмена глюкозы в нейрональной ткани может приводить к гибели нервных клеток и появлению неврологических симптомов в структуре постковидного синдрома.

Осложняет реабилитационный процесс у исследуемой пациентки текущее нарушение обмена коэнзима Q₁₀, отмечается значительное накопление 3-гидрокси-3-метил-глутаровой кислоты (меглутол), нарушение кофакторного метилирования и прогрессирующего иммунодефицитного состояния с развитием синдрома избыточного бактериального роста. Данные по меглутолу представлены на *рис. 11*.

Увеличивает риски сердечно-сосудистых и метаболических осложнений накопление в крови гиперметилованных форм аргинина – асимметричного диметиларгинина (АДМА) и симметричного диметиларгинина (СДМА). Значение этих соединений в организме состоит в их влиянии на продукцию оксида азота – основного фактора релаксации эндотелия и поддержания интимы сосудов и сосудистого эндотелия в функциональном состоянии. В нормальных физиологических условиях синтезированный в эндотелиоцитах NO мигрирует в лежащие ниже миоциты стенок сосудов и активирует растворимую гуанилатциклазу, что повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), понижа-

● **Рисунок 10.** Уровень (пара-гидроксифенил)молочной и (пара-гидроксифенил)пировиноградной кислот, ммоль/моль
 ● **Figure 10.** Lactic (para-hydroxyphenyl) and pyruvic acid (para-hydroxyphenyl) levels, mmol/mol



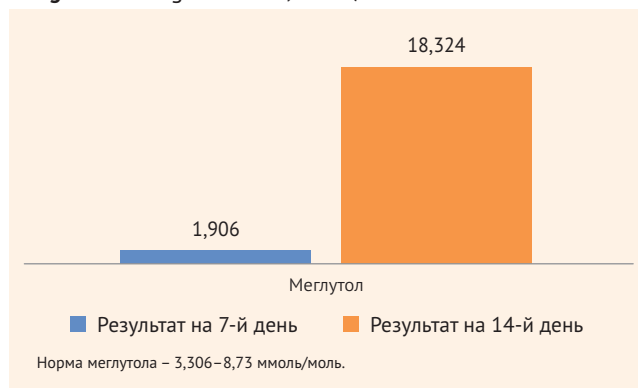
ет концентрацию ионов кальция и расслабляет гладкомышечные клетки, обеспечивая кровоснабжение тканей.

Кроме того, эта цепь реакций предупреждает тромбообразование за счет блокирования агрегации тромбоцитов, окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), экспрессии молекул адгезии, адгезии тромбоцитов и моноцитов на стенке сосудов. Нарушение нормальной продукции NO затрагивает практически все процессы, связанные с функционированием сосудистой системы организма.

Важным процессом, детерминирующим продукцию NO, является транспорт L-аргинина из кровотока в эндотелиальные клетки. В число причин снижения биодоступности оксида азота для клеток входит и повышенный уровень АДМА. При этом наблюдается снижение активности фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы (ДДАГ), катализирующего деградацию АДМА. Кроме того, этот фермент чувствителен к окислительному стрессу. Состояние гипергликемии увеличивает продукцию активных форм кислорода и тем самым вносит вклад в снижение активности ДДАГ и накоплению АДМА [47–49]. Взаимосвязь между окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией отражается в уровне АДМА [50, 51]. Данные представлены на *рис. 12*.

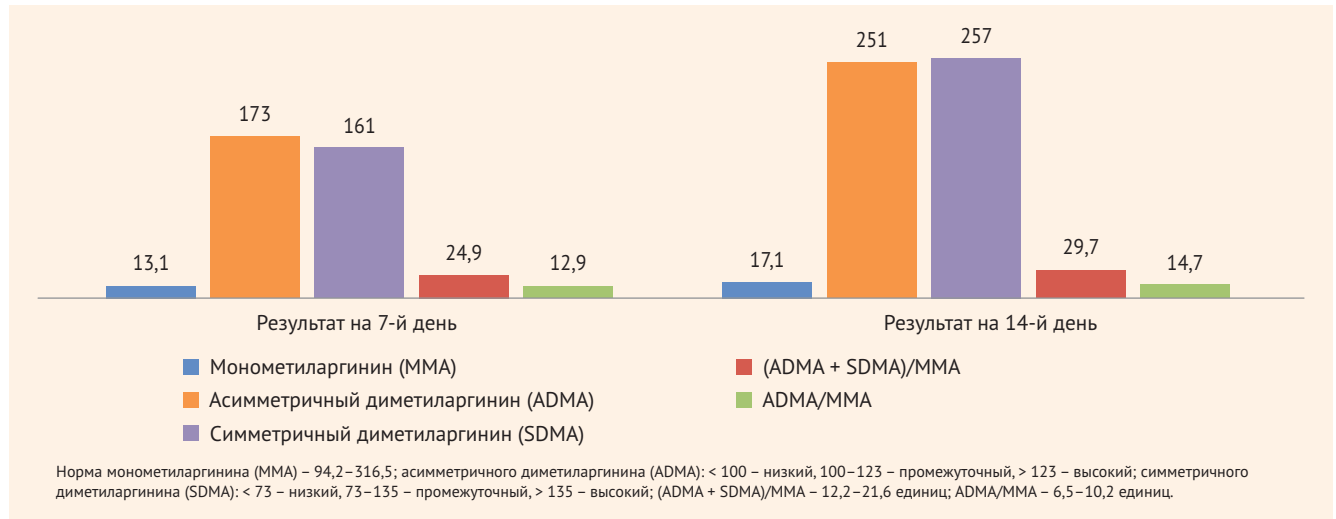
Факт того, что SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, вызывает развитие повреждение эндотелия, повышение проницае-

● **Рисунок 11.** Уровень меглутола, ммоль/моль
 ● **Figure 11.** Meglutol level, mmol/mol



● **Рисунок 12.** Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA и ADMA/MMA, нг/мл

● **Figure 12.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



мости, нарушение микроциркуляции, развитие сосудистой тромбофилии и тромбообразование, дополнительное повреждение эндотелия и устойчивая вазоконстрикция, опосредованная АДМА, приводят к потенцированному и быстрому развитию эндотелиальной дисфункции, что в дальнейшем опосредует развитие сердечно-сосудистых осложнений и появление новых жалоб в период после перенесенной инфекции COVID-19.

На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. У больного регистрируются НЭЛ в нитевидной форме, как показано на рис. 4. НЭЛ на 7-й день не определяются, а при исследовании на 14-й день обнаруживается 0,5% НЭЛ от общей численности нейтрофилов. Все это указывает на сохраняющийся асептический воспалительный процесс. Его клиническая оценка – вопрос дальнейших исследований с точки зрения корреляции показателей численности НЭЛ нитевидной формы, длительности их присутствия, а также биохимических и клинических показателей пациента.

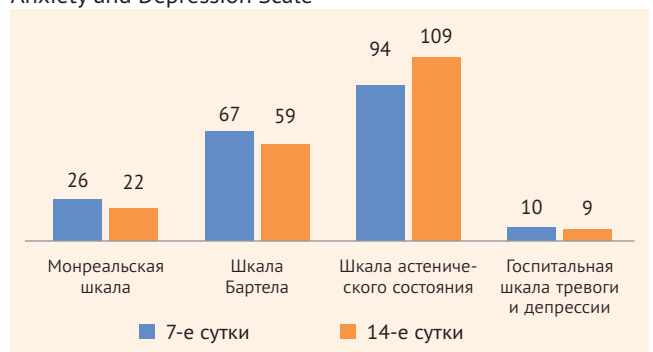
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Г.А., 76 лет, поступил в стационар после перенесенного COVID-19 с сопутствующей двусторонней пневмонией. Из сопутствующих заболеваний у пациента артериальная гипертензия 3-й степени 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, атеросклероз брахиоцефальных артерий, сахарный диабет 2-го типа.

После перенесенной пневмонии у пациента наблюдались ухудшение соматического состояния, резкая слабость в нижних конечностях, иммобилизация, грубое снижение мышечной силы в кистях, нижний вялый парез, парестезия по типу носков и перчаток. Лечебные мероприятия проводились аналогично лечению пациента в клиническом случае 1. Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на рис. 13.

● **Рисунок 13.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 13.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



По данным оценки нескольких шкал у пациента отмечается нарастание астении и неврологических нарушений, несмотря на пребывание в стационаре и получение комплексной реабилитационной помощи.

В период наблюдения и проводимых исследований на 7-й и 14-й дни госпитализации у пациента наблюдалось выраженное нарастание метаболического ацидоза с повышением уровня молочной кислоты в моче до 332,983 ммоль/моль креатинина (при норме до 28,79 ммоль/моль креатинина). Данные представлены на *рис. 14*.

Также обращает на себе внимание рост концентрации пировиноградной кислоты до 126,496 ммоль/моль креатинина (при норме до 21,087 ммоль/моль креатинина), появление в моче высокой концентрации 8-гидроксигуанина (99,21 ммоль/моль креатинина при норме до 63,6 ммоль/моль). Появление 8-гидроксигуанина свидетельствует о развитии каскада реакций оксидативного стресса и вследствие повреждения ДНК и РНК. Данные представлены на *рис. 15*.

Следует отметить прогрессирующее нарастание концентрации АДМА и СДМА в крови в период госпитализации, а также развитие нарушения синтеза коэнзима Q₁₀ и выраженного снижения кофакторного метилирования и обмена глутатиона в процессе второй фазы детоксикации в печени. Данные представлены на *рис. 16*.

У пациента Г.А. на первый план в клинической картине постковидного синдрома выходит неврологический компонент за счет катастрофически быстрого прогрессирования эндотелиальной дисфункции, нейротоксичности метаболитов кинуренинового пути, неконтролируемого развития оксидативного стресса и метаболического ацидоза с последующим развитием пареза нижних конечностей.

В одной из работ [52] авторы показывают, что симптомы и признаки тяжелого течения вирусной инфекции COVID-19 соответствуют клинической картине, наблюдаемой при эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать вирусную инфекцию как компонент патофизиологической цепи, приводящей к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, ранее выдвинутые предположения о том, что инфекция, в т. ч. и коронавирусная, может запускать и ускорять процессы, повреждающие эндотелий, подтверждается на примере описываемого пациента [53, 54]. При этом повреждения эндотелия могут быть следствием как прямого воздействия вируса через сигнальные пути, так и в результате гиперпродукции провоспалительных медиаторов и компонентов системы свертывания крови. Для пациентов с острым респираторным синдромом была отмечена склонность к тромбозам (тромбоцитоз и увеличение времени активации тромбопластина) [55].

● **Рисунок 14.** Уровень молочной кислоты, пировиноградной кислоты, 8-гидроксигуанина

● **Figure 14.** Lactic acid, pyruvic acid, 8-hydroxyguanine levels

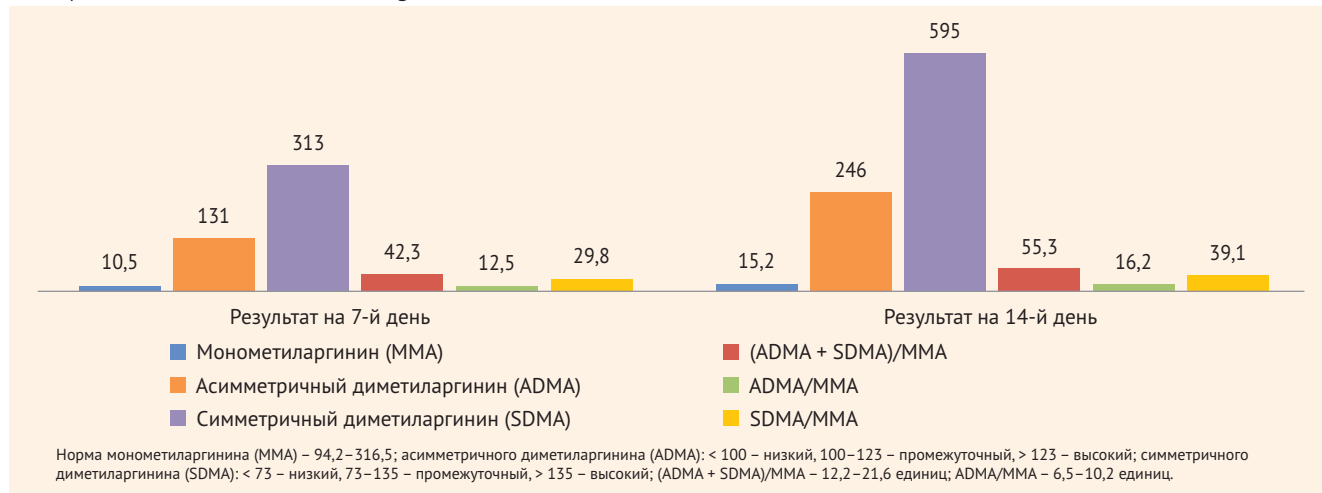


Для рассмотрения возможна и противоположная ситуация: наличие у человека клинической картины эндотелиальной дисфункции можно считать фактором риска тяжелого течения инфекционного заболевания [56]. Так, у описываемого пациента значительно ярче выявляется вторичный иммунодефицит и отмечается развитие вторичной грибково-дрожжевой флоры, а также накопление продуктов обмена условно-патогенной флоры кишечника.

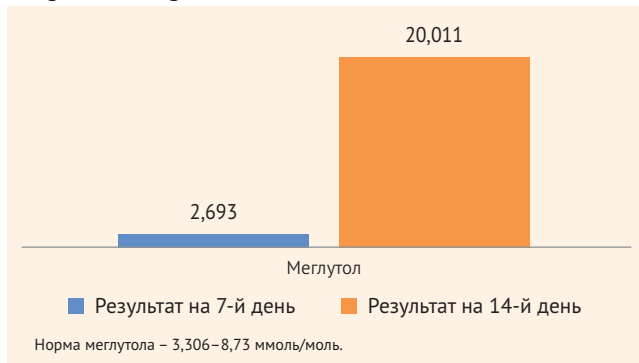
Для рассмотрения возможна и противоположная ситуация: наличие у человека клинической картины эндотелиальной дисфункции можно считать фактором риска тяжелого течения инфекционного заболевания [56]. Так, у описываемого пациента значительно ярче выявляется вторичный иммунодефицит и отмечается развитие вторичной грибково-дрожжевой флоры, а также накопление продуктов обмена условно-патогенной флоры кишечника.

● **Рисунок 15.** Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA, ADMA/MMA и SDMA/MMA, нг/мл

● **Figure 15.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



● **Рисунок 16.** Уровень меглутола, ммоль/моль
 ● **Figure 16.** Meglutol level, mmol/mol



На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

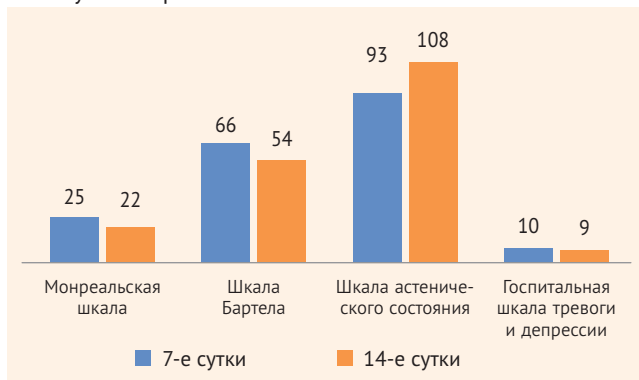
- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. У больного регистрируются НЭЛ в нитевидной форме (как показано на *рис. 4*). Количество НЭЛ на 14-й день исследования достигает 2,0% от общей численности нейтрофилов. Аналогично клиническому случаю 1 у пациента сохраняется асептический воспалительный статус, что требует дополнительного проспективного лабораторного и клинического мониторинга пациента.

● **Рисунок 17.** Сводная оценка баллов, набранных по Монреальской шкале, шкале Бартела, шкале астенического состояния, по госпитальной шкале тревоги и депрессии

● **Figure 17.** Evaluation summary of scores determined using the Montreal Scale, Bartel Scale, Asthenic State Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Г.Г., 83 года, поступил под наблюдение после перенесенной коронавирусной инфекции с сопутствующей двусторонней пневмонией. У пациента имеется сопутствующая соматическая патология в виде артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Лечебные мероприятия проводились аналогично лечению пациента в клиническом случае 1.

Также оценивалась динамика на 7-й и 14-й дни пребывания в стационаре по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале оценки базовой функциональной активности Бартела, шкале астенического состояния (ШАС), по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Сводные данные представлены на *рис. 17*.

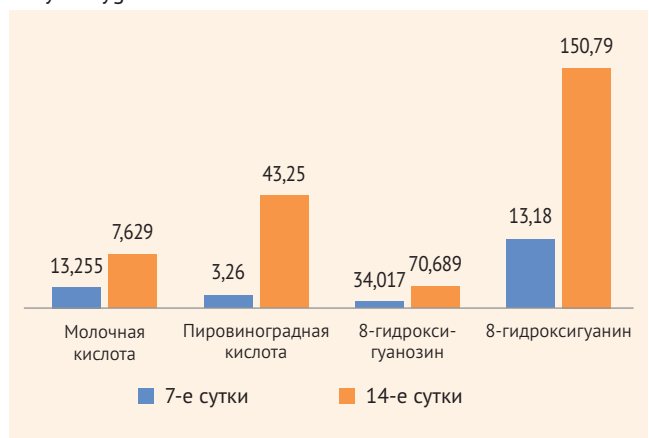
По данным метаболического скрининга отмечается митохондриальная дисфункция с выраженным повышением пировиноградной и молочной кислот. Также в условиях стационара отмечается нарастание концентрации 8-гидроксигуанозина в моче и 8-гидроксигуанина. У данного пациента отмечаются уже характерное для постковидного синдрома нарушение обмена разветвленных и ароматических аминокислот, накопление продуктов кинуренинового пути, а также грубое нарушение систем детоксикации, что обуславливает затяжную астеноневротическую симптоматику, нестабильность артериального давления и гликемического статуса пациента. Данные представлены на *рис. 18*.

Коронавирусная инфекция при тяжелом течении относится к мультисистемным заболеваниям, т. к. поражает не только респираторный тракт, но и другие системы органов. В первую очередь страдает сердечно-сосудистая система, но не исключается поражение центральной нервной (ЦНС), выделительной и эндокринной систем [57].

Генерализованный характер поражения организма и лавинообразное нарастание тяжести симптоматики часто маскируют основной патологический триггер тяжелого состояния пациента. ADMA как маркер эндотелиальной дисфункции и показатель дефицита продукции NO может использоваться для оценки и прогнозирования течения заболевания, а также риска развития осложнений со сторо-

● **Рисунок 18.** Уровень молочной кислоты, пировиноградной кислоты, 8-гидроксигуанина и 8-гидроксигуанозина

● **Figure 18.** Lactic acid, pyruvic acid, 8-hydroxyguanine and 8-hydroxyguanosine levels



ны сердечно-сосудистой и нервной систем [58]. Поражение эндотелия, дефицит продукции NO и (или) аргинина в клетках могут рассматриваться как основные мишени для разработки терапевтических средств. Оценка эффективности подобных препаратов может производиться с помощью выявления изменений уровня ADMA [59].

Кроме того, отдаленные последствия перенесенной коронавирусной инфекции все еще являются предметом исследований, проводимых в масштабах целых стран и регионов. В разработке национальных программ, позволяющих отслеживать состояние здоровья переболевших людей, в особенности приближенных по возрасту к группе риска повторного инфицирования и возрастных заболеваний, измерение ADMA также может оказаться крайне полезным и эффективным способом мониторинга [60]. Данные представлены на *рис. 19*.

На основании данных скрининга можно сделать следующие клинически значимые выводы о развитии органических и системных дисфункций по описанным метаболическим маркерам:

- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Данные выводы сделаны на основании проведенного комплексного скрининга и полностью соответствуют динамике состояния пациента по результатам клинической оценки с помощью нескольких шкал.

Также заслуживает внимания оценка воспалительного статуса на основании оценки НЭЛ и их морфологии. Текущие данные указывают на отсутствие у пациента асептического воспалительного процесса, однако предполагается, что он может протекать за счет активации других экстраклеточных ловушек, например, формируемых моноцитами.

РОЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РАЗРЕШЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Исходя из предложенного нами комплексного скрининга пациента выделяется комплекс метаболических нарушений, среди которых на основании описанных клинических случаев доминируют следующие факторы:

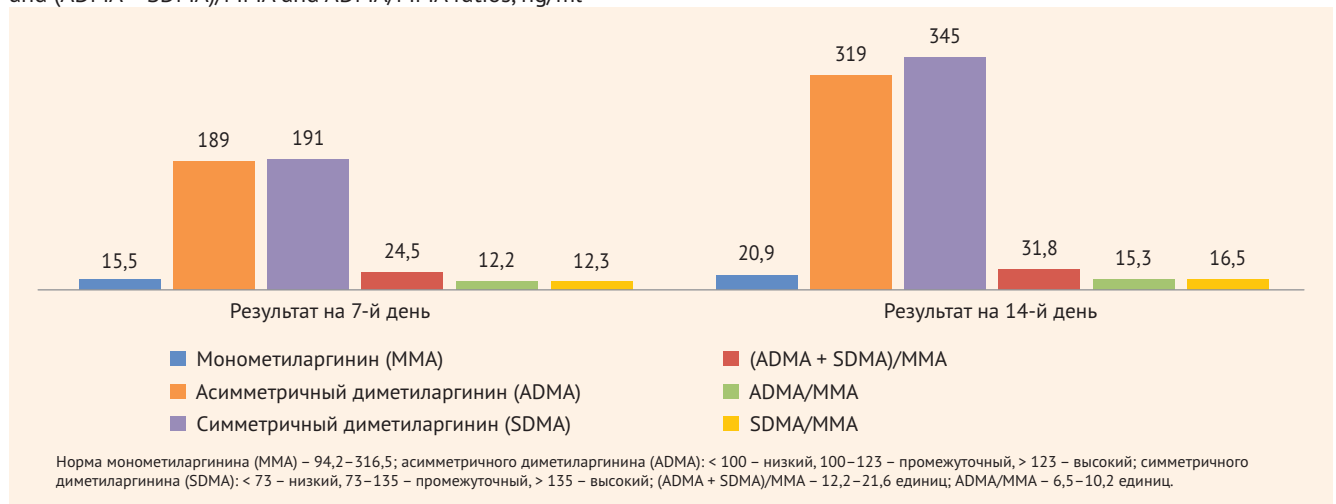
- сосудистый: развитие эндотелиальной дисфункции;
- метаболический: метаболический ацидоз, митохондриальная дисфункция, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, нарушение обмена ароматических и разветвленных аминокислот;
- неврологический: нейротоксичность;
- иммунный: снижение эффективности работы систем детоксикации, вторичный иммунодефицит, риск вторичной бактериальной инфекции.

Таким образом, справедливо встает вопрос о назначении сопутствующей фармакотерапии препаратами, имеющими фармакодинамические свойства, связанные с нормализацией и восстановлением описанных процессов. Согласно списку зарегистрированных в России лекарственных средств и имеющейся информации об их фармакодинамических свойствах, можно выделить следующие препараты.

Этилметилгидроксипиридиналат (Этоксидол). Препарат является ингибитором свободнорадикальных процессов, оказывает мембранопротекторное, антишемическое, антигипоксическое, ноотропное, некоторое противосудорожное и анксиолитическое действия, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения). Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение «липид – белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Препарат улучшает кровоснабжение головного мозга, улучшает реологию крови, микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов. *У пациентов с постковидным синдромом отмечается нарушение нескольких типов метаболических процессов, поэтому известные свойства Этоксидола, с одной стороны, по инактивации токсических метаболитов, с другой стороны, по восстановлению соотношения «липид – белок» могут иметь большое клиническое значение у пациентов с выраженными метаболическими нарушениями, сочетанными с неврологическими нарушениями. Стоит сказать и о фактически адаптогенных свойствах Этоксидола, что крайне важно в условиях развития ацидоза у таких пациентов и выброса большого количества аргинин-содержащих токсических метаболитов.*

Полидигидроксифенилентиосульфат натрия (Гипоксен). Препарат относится к классу антигипоксантов, которые снижают потребление кислорода и увеличивают работоспособность организма в экстремальных ситуациях. Препарат оказывает антигипоксическое действие за счет повышения эффективности тканевого дыхания в условиях гипоксии, особенно в органах с высоким уровнем обмена веществ (головной мозг, сердечная мышца, печень). Он обеспечивает снижение потребления кислорода при значительных физических нагрузках, улучшение тканевого дыхания, уменьшение умственного и физического утомления, успешное выполнение трудоемких физических операций. *Исходя из известных фармакологических свойств препарата Гипоксен, можно предположить, что его назначение может улучшить биохимические показатели пациентов с метаболическими нарушениями, связанные с нарушением функций митохондрий и образованием большого количества токсических для организма метаболитов. В результате это может сказаться на положительной динамике клинического состояния пациентов.*

- **Рисунок 19.** Уровни монометиларгина (MMA), асимметричного диметиларгина (ADMA), симметричного диметиларгина (SDMA) и соотношений (ADMA + SDMA)/MMA, ADMA/MMA и SDMA/MMA, нг/мл
- **Figure 19.** Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and (ADMA + SDMA)/MMA and ADMA/MMA ratios, ng/ml



ПРЕПАРАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Левокарнитин (например, Л-Карнитин Ромфарм) – средство для коррекции метаболических процессов. Оказывает метаболическое, анаболическое, антигипоксическое и антиреоеидное действия, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. Является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А (КоА). Снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Мобилизует жир (наличие трех лабильных металлических групп) из жировых депо. Конкурендно вытесняет глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие от аэробного гликолиза), в связи с чем левокарнитин эффективен в условиях острой гипоксии (в т. ч. мозга) и при других критических состояниях. Вызывает незначительное угнетение ЦНС, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, уменьшает степень лактат-ацидоза и восстанавливает работоспособность после длительных физических нагрузок. При этом способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах. *Препарат левокарнитин имеет важные фармакодинамические свойства, направленные на нормализацию метаболических процессов, что особенно выражено у пациентов в наших клинических случаях. Оценка степени влияния препарата на нормализацию этих процессов является важной клинической задачей.*

Группа препаратов, улучшающих метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы (например, Кокарнит). У большой части пациентов отмечается выраженная полинейропатия в различных ее проявлениях. Особой категорией пациентов с полинейропатией являются пациенты с сопутствующим сахарным диабетом (СД). Как известно, COVID-19 имеет более тяжелое течение у пациентов с СД, а также приводит к нарушению метаболических процессов, связанных с глюкозой. Известны фармакологические свойства комбинированных препаратов, содержащих в составе:

- трифосаденин – стимулирует метаболические процессы, улучшает энергообеспечение тканей, улучшает проведение нервных импульсов;
- кокарбоксилазу – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамина В₁). Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы, улучшает трофику нервной ткани;
- цианокобаламин (витамин В₁₂) – участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований;
- 5-дезоксадезилкобаламин – служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов;
- никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

Обоснование применения препарата у таких пациентов заключается в том, что эта комбинация действующих веществ направлена на восстановление метаболических и клеточных нарушений, которые были продемонстрированы у описанных выше пациентов. Оценка клинического вклада данной комбинации также является важной научно-практической задачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция стала серьезным испытанием для глобальной системы здравоохранения. Это связано с тяжелым течением острой фазы заболевания и формированием постковидного синдрома. Существующие алгоритмы оказания медицинской помощи в острый период инфекции повысили эффективность и безопасность лечения таких пациентов, однако в настоящее время все острее встает вопрос разработки алгоритмов оказания помощи пациентам с постковидным синдромом.

Таким образом, предложенный в данной статье комплексный скрининг пациентов с постковидным синдромом на 4–12-й нед. после инфицирования новой корона-

вирусной инфекцией поможет точнее определять степень клеточных, метаболических и тканевых нарушений у таких пациентов, что позволит делать прогноз течения постковидного синдрома, а также персонализированно подбирать фармакотерапию для профилактики развития органических дисфункций.

Дальнейшее применение скрининга и оценка эффективности и безопасности фармакотерапии определенными лекарственными средствами помогут повысить результат оказания комплексной медицинской помощи и улучшить длительный прогноз для таких пациентов.

Поступила / Received 02.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2021

Принята в печать / Accepted 16.07.2021

Список литературы

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
2. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
4. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M. et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
5. Sungnak W., Huang N., Bécaivin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells together with Innate Immune Genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
8. Ayres J.S. A Metabolic Handbook for the COVID-19 Pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572–585. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2>.
9. Sanchez E.L., Lagunoff M. Viral Activation of Cellular Metabolism. *Virology*. 2015;479–480:609–618. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.038>.
10. González Plaza J.J., Hulak N., Kausova G., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Role of Metabolism during Viral Infections, and Crosstalk with the Innate Immune System. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):90–96. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01008>.
11. Moreno-Altamirano M.M.B., Kolstoe S.E., Sánchez-García F.J. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00095>.
12. Melkonian E.A., Schury M.P. *Biochemistry, Anaerobic Glycolysis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/>.
13. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive Review on Lactate Metabolism in Human Health. *Mitochondrion*. 2014;17:76–100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>.
14. Ikawa M., Okazawa H., Yoneda M. Molecular Imaging for Mitochondrial Metabolism and Oxidative Stress in Mitochondrial Diseases and Neurodegenerative Disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(3):129832. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129832>.
15. Guillemin G.J. Quinolinic Acid: Neurotoxicity. *FEBS J*. 2012;279(8):1355. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08493.x>.
16. Ritter J.B., Wahl A.S., Freund S., Genzel Y., Reichl U. Metabolic Effects of Influenza Virus Infection in Cultured Animal Cells: Intra- and Extracellular Metabolite Profiling. *BMC Syst Biol*. 2010;4:61. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-61>.
17. Heaton N.S., Perera R., Berger K.L., Khadka S., Lacount D.J., Kuhn R.J., Randall G. Dengue Virus Nonstructural Protein 3 Redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication and Increases Cellular Fatty Acid Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(40):17345–17350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010811107>.
18. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008;7(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>.
19. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>.
20. Song C.Y., Xu J., He J.Q., Lu Y.Q. COVID-19 Early Warning Score: A Multi-Parameter Screening Tool to Identify Highly Suspected Patients. *medRxiv*. 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
21. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H., Yalavarthi S., Vreede A.P., Estes S.K. et al. Adenosine Receptor Agonism Protects against NETosis and Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
22. Meng H., Yalavarthi S., Kanthi Y., Mazza L.F., Elfline M.A., Luke C.E. et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. <https://doi.org/10.1002/art.39938>.
23. Yadav V., Chi L., Zhao R., Tourdot B.E., Yalavarthi S., Jacobs B.N. et al. Ectonucleotidase tri(d)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) Disrupts Inflammasome/Interleukin 1 β -driven Venous Thrombosis. *J Clin Invest*. 2019;129(7):2872–2877. <https://doi.org/10.1172/JCI124804>.
24. Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>.
25. Ward P.A., Fattahi F. New Strategies for Treatment of Infectious Sepsis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):187–192. <https://doi.org/10.1002/jlb.4mir118-425r>.
26. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the Initiation and Resolution of Acute Pulmonary Inflammation: Understanding Biological Function and Therapeutic Potential. *J Pathol*. 2019;247(5):672–685. <https://doi.org/10.1002/path.5221>.
27. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212–225. <https://doi.org/10.1159/000453002>.
28. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge R., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774–782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012>.
29. Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol*. 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00311>.
30. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
31. Liberale L., Holy E.W., Akhmedov A., Bonetti N.R., Nietlispach F., Matter C.M. et al. Interleukin-1 β Mediates Arterial Thrombus Formation via NET-Associated Tissue Factor. *J Clin Med*. 2019;8(12):2072. <https://doi.org/10.3390/jcm8122072>.
32. Meher A.K., Spinosa M., Davis J.P., Pope N., Laubach V.E., Su G. et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):843–853. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>.
33. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu X., Voisin M. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Macrophage Inflammation and Impair Atherosclerosis Resolution in Diabetic Mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>.
34. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R., Raymond W., Looney M.R., Peters M.C. et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular

- Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1076–1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869OC>.
35. Merza M., Hartman H., Rahman M., Hwaiz R., Zhang E., Renström E. et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1920.e8–1931.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 36. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
 37. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;27(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
 38. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский совет*. 2018;(21):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.
 39. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядин Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2019;(8):76–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.
 40. Lardy H.A. The Role of Tryptophan Metabolites in Regulating Gluconeogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(7):764–765. <https://doi.org/10.1093/ajcn/24.7.764>.
 41. Quagliariello E., Papa S., Saccone C., Alifano A. Effect of 3-Hydroxyanthranilic Acid on the Mitochondrial Respiratory System. *Biochem J*. 1964;91(1):137–146. <https://doi.org/10.1042/bj0910137>.
 42. Kotake Y., Ueda T., Mori T., Igaki S., Hattori M. Abnormal Tryptophan Metabolism and Experimental Diabetes by Xanthurenic Acid (XA). *Acta Vitaminol Enzymol*. 1975;29(1–6):236–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1244098/>.
 43. Buczko P., Stokowska W., Górska M., Kucharewicz I., Pawlak D., Buczko W. Tryptophan Metabolites via Kynurenine Pathway in Saliva of Diabetic Patients. *Dent Med Probl*. 2006;43(1):21–25. Available at: https://www.dbc.wroc.pl/Content/1892/DMP_2006431021_Bucz.pdf.
 44. Fernstrom J.D. Effects on the Diet on Brain Neurotransmitters. *Metabolism*. 1977;26(2):207–223. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90057-9).
 45. Myint K., Jacobs K., Myint A.M., Lam S.K., Henden L., Hoe S.Z., Guillemin G.J. Effects of Stress Associated with Academic Examination on the Kynurenine Pathway Profile in Healthy Students. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252668>.
 46. Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, An Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70(1):299–307. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>.
 47. Abbasi F., Asagami T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M. et al. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–1203. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02063-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02063-x).
 48. Lin K.Y., Ito A., Asagami T., Tsao P.S., Adimoolam S., Kimoto M. et al. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987–992. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027109.14149.67>.
 49. Toutouzas K., Riga M., Stefanadi E., Stefanadis C. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Other Endogenous Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibitors as an Important Cause of Vascular Insulin Resistance. *Horm Metab Res*. 2008;40(9):655–659. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083814>.
 50. Riccioni G., Scotti L., D’Orazio N., Gallina S., Speziale G., Speranza L., Bucciarelli T. ADMA/SDMA in Elderly Subjects with Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Values and Site-Specific Association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391–6398. <https://doi.org/10.3390/ijms15046391>.
 51. Zsuga J., Torok J., Magyar M.T., Valikovic A., Gesztelyi R., Kéki S. et al. Serum Asymmetric Dimethylarginine Negatively Correlates with Intima-Media Thickness in Early-Onset Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5–6):388–394. <https://doi.org/10.1159/000101461>.
 52. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
 53. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C. et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>.
 54. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L. et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>.
 55. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological Manifestations in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: Retrospective Analysis. *BMJ*. 2003;326(7403):1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
 56. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 Infection and Thrombotic Microangiopathy: Success Does Not Come Easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e227–e230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 57. DeKosky B.J. A Molecular Trap against COVID-19. *Science*. 2020;369(6508):1167–1168. <https://doi.org/10.1126/science.abe0010>.
 58. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>.
 59. Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., Moore A., Clark C.H., Clementel E. et al. Organ at Risk Delineation for Radiation Therapy Clinical Trials: Global Harmonization Group Consensus Guidelines. *Radiother Oncol*. 2020;150:30–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
 60. Gąsecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):215–229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.

References

1. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
2. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.J., Files D.C. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
4. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M. et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
5. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells together with Innate Immune Genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
8. Ayres J.S. A Metabolic Handbook for the COVID-19 Pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572–585. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0237-2>.
9. Sanchez E.L., Lagunoff M. Viral Activation of Cellular Metabolism. *Virology*. 2015;479-480:609–618. <https://doi.org/10.1016/j.viro.2015.02.038>.
10. González Plaza J.J., Hulak N., Kausova G., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Role of Metabolism during Viral Infections, and Crosstalk with the Innate Immune System. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):90–96. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01008>.
11. Moreno-Altamirano M.M.B., Kolstoe S.E., Sánchez-García F.J. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00095>.
12. Melkonian E.A., Schury M.P. *Biochemistry, Anaerobic Glycolysis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/>.
13. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive Review on Lactate Metabolism in Human Health. *Mitochondrion*. 2014;17:76–100. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>.
14. Ikawa M., Okazawa H., Yoneda M. Molecular Imaging for Mitochondrial Metabolism and Oxidative Stress in Mitochondrial Diseases and

- Neurodegenerative Disorders. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(3):129832. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129832>.
15. Guillemain G.J. Quinolinic Acid: Neurotoxicity. *FEBS J*. 2012;279(8):1355. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08493.x>.
 16. Ritter J.B., Wahl A.S., Freund S., Genzel Y., Reichl U. Metabolic Effects of Influenza Virus Infection in Cultured Animal Cells: Intra- and Extracellular Metabolite Profiling. *BMC Syst Biol*. 2010;4:61. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-61>.
 17. Heaton N.S., Perera R., Berger K.L., Khadka S., Lacount D.J., Kuhn R.J., Randall G. Dengue Virus Nonstructural Protein 3 Redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication and Increases Cellular Fatty Acid Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(40):17345–17350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010811107>.
 18. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008;7(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>.
 19. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>.
 20. Song C.Y., Xu J., He J.Q., Lu Y.Q. COVID-19 Early Warning Score: A Multi-Parameter Screening Tool to Identify Highly Suspected Patients. *medRxiv*. 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
 21. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H., Yalavarthi S., Vreede A.P., Estes S.K. et al. Adenosine Receptor Agonism Protects against NETosis and Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
 22. Meng H., Yalavarthi S., Kanthi Y., Mazza L.F., Elfline M.A., Luke C.E. et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. <https://doi.org/10.1002/art.39938>.
 23. Yadav V., Chi L., Zhao R., Tourdot B.E., Yalavarthi S., Jacobs B.N. et al. Ectonucleotidase tri(diphosphohydrolase-1 (ENTPD-1) Disrupts Inflammation/Interleukin 1 β -driven Venous Thrombosis. *J Clin Invest*. 2019;129(7):2872–2877. <https://doi.org/10.1172/JCI124804>.
 24. Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>.
 25. Ward P.A., Fattahi F. New Strategies for Treatment of Infectious Sepsis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):187–192. <https://doi.org/10.1002/jlb.4mir1118-425r>.
 26. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the Initiation and Resolution of Acute Pulmonary Inflammation: Understanding Biological Function and Therapeutic Potential. *J Pathol*. 2019;247(5):672–685. <https://doi.org/10.1002/path.5221>.
 27. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212–225. <https://doi.org/10.1159/000453002>.
 28. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774–782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012>.
 29. Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol*. 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00511>.
 30. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
 31. Liberale L., Holy E.W., Akhmedov A., Bonetti N.R., Nietlispach F., Matter C.M. et al. Interleukin-1 β Mediates Arterial Thrombus Formation via NET-Associated Tissue Factor. *J Clin Med*. 2019;8(12):2072. <https://doi.org/10.3390/jcm8122072>.
 32. Meher A.K., Spinosa M., Davis J.P., Pope N., Laubach V.E., Su G. et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):843–853. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>.
 33. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu X., Voisin M. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Macrophage Inflammation and Impair Atherosclerosis Resolution in Diabetic Mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>.
 34. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R., Raymond W., Looney M.R., Peters M.C. et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammation Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1076–1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869OC>.
 35. Merza M., Hartman H., Rahman M., Hwaiz R., Zhang E., Renström E. et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1920.e8–1931.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 36. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
 37. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirsky A.N., Danilov A.N., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern Knowledge of Inflammatory Diseases of Various Localization and Etiology: New Possibilities of Pharmacotherapy. *Farmateka*. 2020;27(14):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/farmateka.2020.14.37-46>.
 38. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Mechanisms of Benzydamine Action against Local Inflammatory Process. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(21):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.
 39. Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Antonova E.A., Poryadin G.V. Evaluation of Influence Several Drugs with Local Antimicrobial Activity against Local Immunity Cells. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.
 40. Lardy H.A. The Role of Tryptophan Metabolites in Regulating Gluconeogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(7):764–765. <https://doi.org/10.1093/ajcn/24.7.764>.
 41. Quagliariello E., Papa S., Saccone C., Alifano A. Effect of 3-Hydroxyanthranilic Acid on the Mitochondrial Respiratory System. *Biochem J*. 1964;91(1):137–146. <https://doi.org/10.1042/bj0910137>.
 42. Kotaka Y., Ueda T., Mori T., Igaki S., Hattori M. Abnormal Tryptophan Metabolism and Experimental Diabetes by Xanthurenic Acid (XA). *Acta Vitaminal Enzymol*. 1975;29(1–6):236–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1244098/>.
 43. Buczko P., Stokowska W., Górska M., Kucharewicz I., Pawlak D., Buczko W. Tryptophan Metabolites via Kynurenine Pathway in Saliva of Diabetic Patients. *Dent Med Probl*. 2006;43(1):21–25. Available at: https://www.dbc.wroc.pl/Content/1892/DMP_2006431021_Bucz.pdf.
 44. Fernstrom J.D. Effects on the Diet on Brain Neurotransmitters. *Metabolism*. 1977;26(2):207–223. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90057-9).
 45. Myint K., Jacobs K., Myint A.M., Lam S.K., Henden L., Hoe S.Z., Guillemain G.J. Effects of Stress Associated with Academic Examination on the Kynurenine Pathway Profile in Healthy Students. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252668>.
 46. Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. 5-Hydroxykynurenine, An Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region selectivity. *J Neurochem*. 1998;70(1):299–307. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>.
 47. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M. et al. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–1203. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02063-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02063-x).
 48. Lin K.Y., Ito A., Asagami T., Tsao P.S., Adimoolam S., Kimoto M. et al. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987–992. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027109.14149.67>.
 49. Toutouzas K., Riga M., Stefanadi E., Stefanadis C. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Other Endogenous Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibitors as an Important Cause of Vascular Insulin Resistance. *Horm Metab Res*. 2008;40(9):655–659. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083814>.
 50. Riccioni G., Scotti L., D'Orazio N., Gallina S., Speziale G., Speranza L., Bucciarelli T. ADMA/SDMA in Elderly Subjects with Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Values and Site-Specific Association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391–6398. <https://doi.org/10.3390/ijms15046391>.
 51. Zsuga J., Torok J., Magyar M.T., Valikovics A., Gesztelyi R., Kéki S. et al. Serum Asymmetric Dimethylarginine Negatively Correlates with Intima-Media Thickness in Early-Onset Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5–6):388–394. <https://doi.org/10.1159/000101461>.
 52. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
 53. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C. et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>.
 54. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L. et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>.
 55. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological Manifestations in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: Retrospective Analysis. *BMI*. 2003;326(7403):1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
 56. Gavriilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 Infection and Thrombotic Microangiopathy: Success Does Not Come Easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6):e227–e230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 57. DeKosky B.J. A Molecular Trap against COVID-19. *Science*. 2020;369(6508):1167–1168. <https://doi.org/10.1126/science.abe0010>.
 58. Wijeratne T., Gillard Cretwher S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>.
 59. Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., Moore A., Clark C.H., Clementel E. et al. Organ at Risk Delineation for Radiation Therapy Clinical Trials: Global Harmonization Group Consensus Guidelines. *Radiation Oncol*. 2020;150:30–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
 60. Gašević A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):215–229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.

Информация об авторах:

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач – клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1; ORCID: 0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Салмаси Жан Мустафаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-8524-0019; profjms@yandex.ru

Терновой Константин Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-2378-8163; ternovoy@hotmail.com

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-3079-4089; alnica10@mail.ru

Ободзинская Татьяна Евгеньевна, медицинский директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0003-3371-7537; dr.obodzinskaya@gmail.com

Лим Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Клиники медицинской реабилитации Университетской клинической больницы № 2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-7134-5370; lim_vg@yahoo.com

Глаговский Павел Борисович, MBA, директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8622-7008; glagovsky@gmail.com

Мамедов Ильгар Салехович, к.м.н., директор научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0003-0783-2873; is_mamedov@mail.ru

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-2010-3296; poryadin_GV@rsmu.ru

Савичева Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1002-114X; Assavicheva96@yandex.ru

Кукес Евгения Александровна, научный сотрудник кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0002-2275-6875; dr.antonova.ea@gmail.com

Птицын Максим Сергеевич, менеджер научных проектов научно-лабораторного комплекса Хромолаб, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9446-5332; m2907@mail.ru

Андреев Александр Денисович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-2655-1615; alex10_97@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ORCID: 0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8524-0019; profjms@yandex.ru

Konstantin S. Ternovoy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-2378-8163; ternovoy@hotmail.com

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (BioL), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-3079-4089; alnica10@mail.ru

Tatiana E. Obodzinskaya, Medical Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0003-3371-7537; dr.obodzinskaya@gmail.com

Vladimir G. Lim, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Clinic of Medical Rehabilitation, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-7134-5370; lim_vg@yahoo.com

Pavel B. Glagovskiy, MBA, Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0002-8622-7008; glagovsky@gmail.com

Ilgar S. Mamedov, Cand. Sci. (Med.), General Director of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0003-0783-2873; is_mamedov@mail.ru

Gennady V. Poryadin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2010-3296; poryadin_GV@rsmu.ru

Anastasia S. Savicheva, Resident of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1002-114X; Assavicheva96@yandex.ru

Evgeniia A. Kukes, Researcher, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2275-6875; dr.antonova.ea@gmail.com

Maksim S. Ptitsyn, Manager of Scientific Projects of the Research and Laboratory Complex Chromolab, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy proezd, Moscow, 117246, Russia; ORCID: 0000-0001-9446-5332; m2907@mail.ru

Alexander D. Andreev, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-2655-1615; alex10_97@mail.ru