

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ ЦНС - КТО ВИНОВАТ И ЧТО ДЕЛАТЬ?

"Мы беззащитны перед натиском литературы, и лишь тот, кто запасся путеводной идеей, не захлебнется в океане книг, журналов и статей".

П. Эрлих

«Голова –предмет темный и обследованию не подлежит
Г. Горин «Формула любви»

Часть 1. Кто виноват?

Аннотация

Представлена гипотеза об основной причине, определяющей характер и механизмы протекания заболевания ковид-19 и последующих негативных последствий в виде постковидного синдрома – энергодефицит, недостаточность митохондриальной энергии. Предлагается понятие энергетического индекса (ЭИ) организма для определения потенциала его резистентности к внешним воздействиям и вирусным атакам. На обеспечение условий выработки аденозинтрифосфата работают все жизненно важные системы организма, поставляя митохондриям все необходимые ресурсы. Конечный результат противостояния болезни зависит от сравнения энергетических потенциалов организма (потенциал здоровья) и патогена (потенциал нездоровья). Центральная нервная система адекватно реагирует на все этапы заболевания и его последствия в направлении мобилизации энергетических ресурсов.

Ключевые слова: энергия, митохондрия, митохондриальная энергия, аденозинтрифосфат, центральная нервная система, ковид-19, постковидный синдром.

Содержание

1. Введение. Постковидный синдром (ПКС)
2. Причины и механизм постковидного синдрома
3. Описание вируса
4. Пути проникновения в клетку
5. Энергетическое обеспечение клетки, роль в гомеостазе
6. Свободные радикалы в клеточных процессах
7. Антиоксидантная защита клеток. Внутриклеточные антиоксиданты
8. Энергетические дисфункции митохондрий - основная причина нейродефицита и проявлений постковидного синдрома ЦНС
9. Дисфункции эндотелия в цепи энергетической недостаточности клетки
10. Дисфункции переноса кислорода
11. Лимфатические сосуды ЦНС
12. Коронавирусная инфекция и питание
13. Проблемы сна
14. Заключение

1. Введение. Постковидный синдром (ПКС)

При всей дифференцированности структуры и функций органов и систем человеческого организма у них есть одно определяющее общее – им всем для работы нужна энергия. И, конечно, информация, но о роли и значении последней в процессах жизнедеятельности мы

сообщали ранее [1-3]. Природа выстроила все живое таким образом, что потенциал резистентности здорового организма позволяет ему противостоять практически всем нападкам в соответствии со своим жизненным циклом. Что обеспечивается необходимыми режимами поступления и потребления энергии. Болезнь можно отнести к состояниям, когда вследствие определенных причин поступление энергии нарушается. «Энергетическая ишемия» способна радикально изменить характер метаболических процессов в зоне болезни и во многом определить направления возврата в норму. Это особенно важно для центральной нервной системы (ЦНС). При упрощенном подходе можно сказать, что любой недостаток энергообеспечения того или иного участка мозга в той или иной степени скажется или на функционировании самой ЦНС или соответствующей части системы управления гомеостазом. Ковид-19 наиболее мощные свои удары наносит по системе энергообеспечения организма, что чрезвычайно опасным образом сказывается на работе нервных клеток. Даже если человек вышел из болезни, это не значит, что энергообеспечение ЦНС и периферических нервов (не только системы, но и конкретных органов) восстановилось полностью. Во многом из-за множественных поражений окончаний кровеносных микрососудов (микротромбозы), а, значит, энергия в необходимом объеме не способна поступить, патологический процесс не закончился. Именно эти явления, как можно полагать, лежат в основе т.н. «постковидного синдрома» (ПКС).

К настоящему времени в мире число заболевших COVID-19 превысило 16 миллионов человек. Количество жертв коронавируса более 600 тысяч, включая детей, пандемия воспринята как катастрофа мировой значимости. Объем публикаций о коронавирусах, а также связанных с ними вопросах, по данным Google Scholar, составляет более 150 тысяч, по теме в день выходит более 10 научных статей [4-6]. Огромное количество специалистов, прежде всего медицинского профиля, заняты в настоящее время проблемами, которые нагромодила болезнь. Во-первых, коронавирус нарушает правильную работу иммунитета. Во-вторых, запускает реакции системного воспаления. В-третьих, наносит существенный удар по детоксикационным системам организма. Отсюда шлейф проблем, который он оставляет за собой после формального излечения, ПКС приобретает все большее значение особенно в аспектах влияния на центральную нервную систему [7-8]. Постковидный синдром (COVID-19 syndrome) - последствия коронавирусной инфекции, при которой до 20 % людей, перенёсших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и более. Классификация постковидных состояний: - острый (симптомы, длящиеся до четырёх недель); - продолжающийся симптоматический (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель); - постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма) [9-10].

2. Причины и механизм постковидного синдрома

Для наибольшего обоснования первостепенной роли энергетических процессов как в гомеостазе организма, так и в патологических процессах, обусловленных ковид-19, далее представлены литературные сведения о наиболее важных метаболических превращениях и участвующих в них субстанциях, определяющих характер и разновидности патологий.

В основе развития заболевания лежат вирусные и аутоиммунные механизмы повреждения различных органов и систем [11-12]. При этом наличие симптомов после острого периода совсем не означает присутствие вируса в организме. Нарушения могут возникать в центральной, вегетативной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и органах дыхания, костно-мышечной системе [13-15].

Возможные причины возникновения: - Самое распространённое объяснение- прямые повреждения органов и тканей во время затяжного течения болезни, а также реанимационных мероприятий (при тяжёлом течении), обострение хронических заболеваний, таких как диабет, венозная недостаточность, гипертония, астма и прочих. - Вирус остаётся в организме (вирусная персистенция). Он может выявляться даже у людей с нормальной иммунной системой, у которых нет симптомов заболевания, в тонком кишечнике и нервной системе. Действие вируса на кровяные сосуды не ограничивается эндотелиитом (воспалением эндотелия) и васкулитом. Вирус

или вирусные антигены можно обнаружить в моноцитах, выделенных из периферической крови больных, и макрофагах. - Далее, тромбы и продукты их лизиса остаются в организме и провоцируют воспаление. Нейтрофилы при апоптозе выбрасывают сеть своей ДНК (нетоз), создавая микротромбы с заключёнными в них вирусными частицами. При лизировании этих тромбов происходит очередное высвобождение антигенов, что вызывает новую волну воспаления. - Наконец, вирус способен провоцировать аутоиммунные реакции и вызывать другие нарушения в организме [16-19].

Механизм постковидного синдрома, предположительно, связан с хроническим тромбоваскулитом, который преимущественно поражает нервную систему (центральную, периферическую, вегетативную), легкие, почки, кожу. Вирус инфицирует эндотелий сосудов, оказывая прямое повреждающее действие и нарушая его антикоагуляционные свойства [20-21]. В результате возникают условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле. Кроме этого, может иметь место иммунокомплексный ответ, связанный с отложением в сосудистых стенках внутренних органов иммунных депозитов, активацией системы комплемента, вызывающих аутоиммунное воспаление. Свою лепту в постковидный синдром, наряду с тромботической микроангиопатией и васкулитом, вносит венозная тромбоэмболия, тканевая гипоксия и ишемия органов. Следует также учитывать нейротропность вируса, который попадая в ЦНС периваскулярно и трансневрално (через обонятельный нерв), напрямую поражает гипоталамус, лимбический комплекс, мозжечок, ствольные структуры. Воздействие на ЦНС сопровождается нарушением терморегуляции, обоняния, слуха, сна, депрессивными состояниями. Поражение вегетативной НС проявляется дизавтономией, которая приводит к лабильности пульса, АД, дыхания, расстройствам пищеварения. Реакция периферической нервной системы выражается нарушениями чувствительности. *Патогенез постковидного синдрома*: цитокиновый шторм, гиперпродукция IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др., тромбообразование, васкулит с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями, аутоагрессия, высокий уровень CD27- IgD- В-клеток (связаны с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз), CD8+ Т клеток; повышенная продукция Th1 и Th17; нарушенный ответ В-клеток вследствие дисбаланса IL-6/IL-10, прямое действие - тропность SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2, которые экспрессируются нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником.

К долгосрочным симптомам постковида относят проблемы, возникающие периодически или на постоянной основе: - парализующая слабость, одышка, неполный вдох, апноэ, тяжесть за грудиной; - головные боли, миалгические боли в мышцах, неврологические и суставные боли; - потеря обоняния, фантомия (возможно, связанные с поражением обонятельного), искажение запаха, вкуса; - потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей; - сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширные крапивницы, капиллярные сетки); - резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии, головокружения; - когнитивные нарушения (потеря памяти, «туман в голове», дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки); - расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты, либо приёма лекарств; - продолжительная субфебрильная температура, либо гипотермия, скачки температуры; - другие специфические симптомы. Обоснованные рекомендации (протоколы) по системному лечению отсутствуют [20-24].

2. Описание вируса

Вирус ковида-19 SARS-CoV-2 является заключенным в оболочку β -коронавирусом с одноцепочечной последовательностью РНК и принадлежит подвиду сарбековирсов семейства коронавирусов [25-28]. К этому же семейству принадлежат вирусы SARS-C-V, MERS-CoV, OC43-CoV. Цепочка РНК состоит из 29891 нуклеотида, которые кодируют 9860 аминокислот. Геном SARS-CoV-2 подобен геному типичных коронавирусов и содержит по крайней мере 14 открытых рамок считывания (open reading frames ORFs), кодирующих 27 белков [29-30]. Около 2/3 вирусной РНК, содержащейся в первых ORFs (ORFs a/b), транслируются в два больших

полипротеина, оставшаяся 1/3 генома вируса SARS-CoV-2 кодирует 4 основных структурных белка: белок шпиков S, белок оболочки E, нуклеокапсид N и мембранные белки M, а также 8 дополнительных белков. Вирион обладает ферментативной активностью за счет геммаглютенинаэстеразы (HE), гомодимерного мембранного белка, который осуществляет адгезию и растворяет специфические рецепторы сиаловой кислоты, находящиеся на мембране клетки-хозяина [31-33].

4. Пути проникновения в клетку

Существует точка зрения, что вирусы являют собой нечто среднее между существом и веществом. С этих позиций проникновение вируса ковид-19 в клетки как нервной системы, так и тканевые мишени можно рассматривать как определенного рода химический процесс. Следовательно, он подчиняется всем законам и правилам, свойственным процессам в химии – имеет свои кинетические и диффузионные характеристики, свою термодинамику. В этой связи ангиотензинконвертирующий энзим 2 (ACE 2), который широко экспрессируется на поверхности клеток многих органов и тканей человека, в том числе и в нервной системе, и который является мишенью для вируса SARS-CoV-2, условно можно рассматривать как «реагент» при вирусной атаке, совершаемой по законам стерических и аллостерических соответствий и необходимости расходования энергии. И немалого количества энергии. Мало этого, в организме начинается воспалительный процесс, энергетически весьма затратный. Все это отнимает значительное количество АТФ у гомеостатических потребностей метаболизма и существенно влияет на защитный баланс организма [34-36].

Пути проникновения вируса SARS-CoV-2 в нервную систему и тканевые мишени могут сильно отличаться друг от друга. Вирус способен вторгаться в нервную систему по механизму трансинаптического переноса (похожего на транспорт нейромедиатора). Он способен инфицировать эндотелий (внутреннюю выстилку) сосудов или мигрировать внутри лейкоцитов сквозь гематоэнцефалический барьер. С помощью серин-протеазы TMPRSS2 происходит слияние мембран клетки энзима ACE 2 и вируса, и вирусный геном РНК оказывается в цитоплазме атакуемой клетки. Далее происходит его трансляция в два полипротеина и структурные белки, начинается репликация вирусного генома. Вновь образованные оболочечные гликопротеины встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума или аппарата Гольджи, и формируется нуклеокапсид из генома РНК и белков нуклеокапсида. Затем вирусные частицы проникают внутрь эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, сливаются с плазматической мембраной и выходят из клетки. SARS-CoV-2 имеет более высокую аффинность к ACE 2 и поэтому обладает более высокой патогенностью и легче проникает в клетку, чем вирусы SARS-CoV и MERS-CoV. Поскольку рецепторы ACE 2 экспрессируются и в центральной нервной системе, можно предположить, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в нервные клетки происходит непосредственно через эти рецепторы, что и приводит к появлению неврологической симптоматики и поражению ткани мозга. Выдвигаются предположения о наличии двух вероятных патогенных механизмов, приводящих к развитию различных неврологических осложнений: прямая инвазия вируса в нервную ткань или неадаптивная воспалительная реакция. Кроме того, поражение нервной системы может происходить за счет гипоксии, сепсиса, мультиорганного поражения и гипервоспалительного ответа иммунной системы - так называемого «цитокинового шторма». Прямая инвазия может осуществляться через инфицирование эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, на которых в больших количествах экспрессируются рецепторы ACE 2. В результате заражения эндотелиальных клеток происходит нарушение целостности ГЭБ и увеличение его проницаемости. В итоге вирус попадает непосредственно в ткань мозга и может атаковать те клетки, на которых экспрессируются рецепторы ACE 2. Эта гипотеза подтверждается в исследованиях с помощью электронной микроскопии - установлено наличие вирусных частиц непосредственно в эндотелиальных и нервных клетках. Такой механизм заражения нервной ткани ранее был показан для коронавирусов SARS-CoV, OC43-CoV. Иной предполагаемый механизм проникновения вируса в ткань мозга – это диссеминация SARS-CoV-2 через решетчатую кость и обонятельные

луковицы. Высказывается предположение, что вирус проникает в ЦНС через терминали обонятельных нервов и благодаря ретроградному аксональному току попадает в тела нейронов, а после репликации атакует другие нейрональные клетки. Следует обратить внимание на то, что вирусные частицы не всегда обнаруживаются в нейрональных клетках зараженных вирусом областей мозга. В связи с этим можно полагать, что поражение мозга может происходить не вследствие прямой инвазии вируса, а быть следствием цитокинового шторма, когда происходит выброс воспалительных цитокинов из инфицированных нейронов и развивается острая неадаптивная воспалительная реакция (maladaptive inflammatory response).

Морфологические изменения головного мозга при COVID-19 инфекции : поражение эндотелия сосудов, васкулит, микротромбозы сосудов, ишемические мелкофокусные некрозы; мелкофокусные множественные периваскулярные и тканевые геморрагии, диффузный гнойный менингит, ишемические поражения нейронов и клеток глии, спонгиоз нейронального, глиального характера, специфические поражения ядерного хроматина эндотелия сосудов, астроцитов и нейронов [35-37].

4. Энергетическое обеспечение клетки, роль в гомеостазе

Для ответа на вопрос, вынесенный в заголовок настоящей статьи «кто виноват?» в приложении к проблемам коронавируса, необходимо проанализировать влияние всех факторов и механизмов обеспечения гомеостаза человеческого организма. Сюда относятся: - компетентная выработка нужного количества митохондриальной энергии (преимущественно в форме аденозинтрифосфата - АТФ); - для этого - обеспечение доставки в клетки (прежде всего нервные) всех требуемых ресурсов - кислорода, углеводов, жиров, белков, микроэлементов, информационных составляющих процессов и других; - это означает необходимость физиологически здорового функционирования кровеносной системы и крови как комплексного органа большой важности; - обеспечение эффективной работы дренажной системы - своевременное удаление загрязняющих продуктов жизнедеятельности нервных клеток; - максимальное использование ресурсов орального питания, способствующих восстановлению гомеостаза; - восстановление и поддержание оптимальных биоритмов организма, включая режимы отдыха и сна; - реализация условий и программ повышения иммунитета и адаптогенности; - создание и поддержание антивирусного фона в организме.

Как можно заметить, приведенная *структура факторов и механизмов обеспечения гомеостаза человеческого организма имеет на первом месте энергетический фактор, и это принципиально важно, поскольку составляет концептуальную основу изложения, является краеугольным камнем нашей гипотезы о главенствующей роли энергетического содержания организма в аспектах физического и психического здоровья.* В дополнение к индексу IQ, определяющему интеллектуальные возможности человека, полагаем целесообразным ввести индекс IE (IE – индекс энергии), индекс, являющийся индивидуальным для каждого человека, определяющий энергетические возможности конкретного гомеостаза. От его уровня в определяющей степени зависит уровень иммунитета как каждой индивидуальной клетки, основных органов и систем, так и организма в целом. При определенных уровнях «энергонасыщения» гомеостаза, никакая «зараза» (прежде всего паразитарной природы) организму не страшна, поскольку будет просто «сгорать» в энергии иммунитета. Можно полагать, что именно этим объясняются факты отсутствия заражений у определенных групп людей, что могло бы быть основой для исследований с выводами, имеющими хорошие практические перспективы. Сложность вопроса заключается в том, что каждый паразитарный фон (комплекс паразитов) так же имеет свой IE, и результирующая должна выводить на то, чей потенциал окислительно-восстановительного процесса является более высоким. Чей выше, тот одержал победу – или воспаление не состоялось, или человек заболел. Энергию в организме вырабатывают митохондрии - известные энергетические станции клетки. Чрезвычайно важно понимать, что в выработке энергии для использования прямо или косвенно участвуют все органы и системы организма, а не только митохондрии, только тогда митохондрии смогут в полной мере выполнять необходимые функции. На обеспечение «энергетического фронта» работают все без

исключения. И, наоборот, недостаток энергии – основная, как правило, причина дисфункции практически всякого органа и системы живого организма. Генерализирующая роль энергетического фактора позволяет приблизиться к пониманию структуры вопроса «кто виноват?» и ответов на него. Структурные (морфологические) и функциональные изменения органов и тканей, вызываемые ковид-19, чрезвычайно разнообразны по локализации и степени выраженности. При этом наиболее существенную роль играют девиации в работе нервной системы, прежде всего ЦНС, как отвечающей за гомеостаз.

Гомеостаз рассматривается как способность организма поддерживать функционально значимые переменные в пределах, обеспечивающих его оптимальную жизнедеятельность [38-41]. В широком понимании он охватывает реакции компенсации, регулирования и саморегулирования физиологических функций. Живой организм представляет собой пример ультрастабильной системы, которая осуществляет активный поиск наиболее оптимального и наиболее устойчивого состояния, что выражается в адаптации, т. е. в удержании переменных показателей организма в физиологических пределах, несмотря на изменения условий существования. Многие наблюдающиеся дисфункции центральной нервной системы, в том числе имеющие социальное значение (болезни Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и др.), а также неврологические болезненные состояния людей старших возрастов, имеют определенные общие черты, вследствие чего помимо их симптоматического лечения очень важно руководствоваться некой общей методологией, т.е. пониманием генеральных причин этих недугов. Среди немалого числа таких причин на первое место необходимо поставить проблему энергетического обеспечения клетки, от степени решенности которой в первую очередь зависит гомеостаз как отдельной клетки, так и отдельного органа и организма в целом. В клетке основным энергетическим фактором является аденозинтрифосфат (АТФ). Образование его происходит из аденозиндифосфата (АДФ) за счет энергии, высвобождающейся при биологическом окислении глюкозы [42-46]. Молекула АТФ содержит связи (фосфатные связи), при гидролизе которых высвобождается энергия, эквивалентная 12-14 ккал. Скорость ферментативного гидролиза АТФ в нормальных условиях очень мала, то есть молекула обладает высокой химической стабильностью, обеспечивая эффективное запасание энергии. Малые размеры молекулы АТФ позволяют ей легко диффундировать в разные участки клетки, где необходим подвод энергии для выполнения какой-либо работы. И, наконец, АТФ занимает промежуточное положение в шкале высокоэнергетических соединений, что придает ему универсальность, позволяя переносить энергию от более высокоэнергетических соединений к низкоэнергетическим. Таким образом, АТФ – это основная универсальная форма сохранения клеточной энергии, топливо клетки, доступное для использования в любой момент [43-48]. А основным поставщиком энергии в клетку служит глюкоза, получаемая при расщеплении углеводов. “Сгорая” в организме, глюкоза образует двуокись углерода и воду, и этот процесс обеспечивает процессы клеточного дыхания и пищеварения. На первом этапе, протекающем в цитоплазме без участия кислорода, молекула глюкозы распадается на две молекулы пировиноградной кислоты - эта стадия называется гликолизом. При этом высвобождается 50 ккал/моль энергии (то есть 7% энергии, заключенной в глюкозе), часть которой рассеивается в виде тепла, а другая расходуется на образование двух молекул АТФ. Последующее извлечение энергии из глюкозы происходит главным образом в митохондриях- органеллах, которые производят у человека более 95% энергии организма в форме аденозинтрифосфата (АТФ) - силовых станциях клетки. Здесь на каждой стадии отщепляется электрон и ион водорода, и в конечном счете глюкоза разлагается до двуокиси углерода и воды. В митохондриях электроны и ионы водорода вводятся в единую цепь окислительно-восстановительных ферментов (дыхательная цепь), передаваясь от посредника к посреднику, пока не соединятся с кислородом. И на этих этапах для окисления используется не кислород воздуха, а кислород воды и уксусной кислоты [47-51].

Глюкоза является основным, но не единственным субстратом для выработки энергии в клетке. Вместе с углеводами в наш организм с пищей поступают жиры, белки и другие вещества, которые после расщепления также могут служить источниками энергии, превращаясь в вещества, включающиеся в биохимические реакции, протекающие в клетке. Фундаментальные

исследования в области теории информации привели к появлению понятия информационной энергии (или энергии информационного воздействия), как разности между определенностью и неопределенностью. Клетка потребляет и тратит информационную энергию на ликвидацию неопределенности в каждый момент своего жизненного цикла. Это приводит к реализации жизненного цикла без увеличения энтропии. Процесс образования энергии можно разделить на 3 этапа: **1 этап** - получение более простых молекул (в цикле образования энергии) из углеводов (У), жиров (Ж) и белков пищи (Б). Углеводы расщепляются до моносахаров (глюкоза, фруктоза), жиры до жирных кислот, белки до аминокислот. Расщепление Б, Ж, У происходит как в кислородной среде (аэробной), так и в бескислородной (анаэробной) среде, при анаэробном гликолизе из 1 молекулы глюкозы образуется 2 молекулы АТФ, а при аэробном (кислородном) гликолизе - 36 молекул, при аэробном окислении 1 молекулы жирной кислоты - 146 молекул АТФ, жиры и белки в бескислородной среде вообще не расщепляются. **На 2 этапе - из всех молекул (У,Ж,Б) образуется** АцетилКоА - промежуточный метаболит. Особенность этого этапа в том, что количество выработанного АцетилКоА зависит от уровня многих витаминов и микроэлементов (витамина С, группы В, цинка, меди, железа и др). **3 этап - АцетилКоА** поступает в 2 основных биохимических пути выработки АТФ - это цикл Кребса (лимонной кислоты) и цикл окислительного фосфорилирования (передачи электронов, "дыхательная цепь"). Связь между этими двумя биохимическими циклами есть "слабое место" в образовании АТФ. И зависит от **рН среды клетки** : при развитии внутриклеточной гипоксии - внутриклеточного ацидоза ухудшается процесс образования АТФ - организм захлебывается в избытке НАДН, а НАДН сопряжен с «утечкой» кислорода из клетки и образованием **активных (агрессивных)** форм кислорода (свободных радикалов) - повреждающих агентов для клетки. Метаболический ацидоз - это следствие первичного дефицита O₂ в организме (сам ацидоз становится причиной вторичного дефицита O₂ -утечки кислорода). Ацидоз выражается накоплением промежуточного продукта обмена - лактата, избытком H⁺ (иона водорода), митохондрии начинают задыхаться, стареть и гибнуть. А вместе со старением митохондрий стареет организм, вот почему так **молодеют** некоторые заболевания - раньше развиваются атеросклероз, Альцгеймер, сахарный диабет (митохондриальное заболевание), рак, артериальная гипертензия, синдром усталости и др. Особенность энергетического метаболизма головного мозга в значительной степени предопределена объемом потребляемого кислорода (порядка 50% в пренатальном развитии и 25 % в постнатальном развитии организма). В связи с этим головной мозг обладает высокой чувствительностью к недостатку кислорода и, в частности, острой гипоксии. В сутки в организме образуется до 40 кг АТФ. Органы с максимальной выработкой АТФ: мозг 22%, печень 22%, мышцы 22 %, сердце 9%, жировая ткань всего - 4%. В клетках центральной нервной системы наиболее энергоёмким процессом, потребляющим до 40 % производимого АТФ, является функционирование транспортной Na⁺/K⁺-АТФ-азы клеточных мембран [48-56].

Таким образом, внутриклеточная выработка энергии (синтез АТФ) является процессом, определяющим облик гомеостаза организма, его защитные функции на этапе заболевания и потенциал ресурсного обеспечения по ходу патологического процесса. На выработку АТФ влияет множество факторов как со знаком плюс, так и минус. Главной движущей силой синтеза АТФ является кислород (O₂), однако его наличие и характер использования самым кардинальным образом зависят от целого ряда других факторов.

6. Свободные радикалы в клеточных процессах

Самые высокоэнергетические процессы – радикальные. Именно они являются базовыми при внутриклеточной выработке АТФ и именно в них атомарный кислород является главным действующим фактором.

Кислород воздуха является последним акцептором водорода, завершая весь процесс клеточного дыхания, именно поэтому он так необходим для жизни. Как известно, прямое взаимодействие газообразного кислорода и водорода сопровождается взрывом . В живых организмах этого не происходит, так как газообразного водорода там нет, и к моменту

связывания с кислородом запас свободной энергии уменьшается настолько, что процесс образования воды протекает спокойно [57-63].

Кислород принимает участие во всех наиболее важных радикальных процессах в митохондриальных структурах – биологических реакторах по выработке АТФ.

В электрон-транспортной цепи митохондрий, осуществляется восстановление с образованием активных форм кислорода (АФК) по реакции : $O_2(+e^-) \rightarrow \cdot(+e^-, 2H^+) \rightarrow H_2O_2(+e^-) \rightarrow HO\cdot \rightarrow (+e^-, 2H^+) \rightarrow 2 H_2O$. Железо и медь как металлы с переменной валентностью входят в состав ферментов электрон-транспортной цепи митохондрий [58-68].

АФК являются свободными радикалами с неспаренным на валентном уровне электроном. Активные формы кислорода и азота представляют собой высоко реакционно-способные соединения. К ним относятся: $\cdot O_2(-)$ - супероксидный радикал (супероксид анион) ; H_2O_2 -пероксид водорода ; $\cdot OH$ - гидроксильный радикал ; $1O_2$ - синглетный кислород ; $ClO(-)$ - гипохлорит; $ONOO(-)$ -пероксинитрит; $NO\cdot$ - оксид азота; радикалы липидов: $LO\cdot$ (алкоксильный), $LOO\cdot$ (пероксильный). Исходной формой является супероксид анион, представляющий собой побочный продукт функционирования электронтранспортной цепи митохондрий. В случае его образования посредством комплекса I, супероксид анион поступает в матрикс митохондрий, а при генерации $\cdot O_2(-)$ макромолекулярным комплексом III, – как в матрикс, так и на наружную сторону внутренней мембраны .

Мозг человека потребляет 20–25% от общего количества кислорода (50% при максимальной активности) и 70% свободной глюкозы. При этом 85–90% ее аэробно окисляется до углекислого газа и воды, а в ткани мозга образуется 95% всего АТФ организма [64-69],

Перекись водорода является основным видом АФК, образующимся в качестве побочного продукта во время разнообразных клеточных процессов и являющимся конечным продуктом многочисленных метаболических реакций.

Механизм синтеза фагоцитирующими клетками: супероксид-анион взаимодействует с H^+ , в результате чего образуется H_2O_2 , эта реакция протекает в присутствии фермента супероксиддисмутазы. Перекись водорода является сильным двухэлектронным окислителем , более сильным чем хлорноватистая кислота или пероксинитрит, но в отличие от этих высокореактивных веществ H_2O_2 имеет высокий энергетический барьер активации, который необходимо преодолеть для проявления окислительной способности. Переходные металлы, такие, как железо (II) и медь (I), могут расщеплять H_2O_2 с образованием гидроксильных радикалов или комплексных соединений с металлом . Она является продуктом многочисленных метаболических процессов, таких как спонтанная дисмутация супероксидных радикалов, катаболизм полиаминов, тимидина, каталитический цикл цитохрома, метаболизм полиненасыщенных жирных кислот и других. Способна участвовать в окислительных процессах дегградации гемовых белков, выделения железа, инактивации ферментов и окисления ДНК, липидов, селенопротеинов, тиоловых групп и кетокислот . Показано, что добавление экзогенной H_2O_2 способствует активации внутриклеточных процессов, в эндотелиальных клетках низкие дозы H_2O_2 активируют эндоцитоз.

Гидроксильный радикал (OH•). Источники гидроксильного радикала – реакции с переходными металлами (реакция Фентона и подобные реакции), пероксисомы, реакция $HOCl$ и $OH(-)$, метаболизм тимидина . $OH\cdot(-)$ -высокоагрессивный радикал, ответственный за окислительное повреждение большинства биомолекул , может взаимодействовать в месте своего образования с большинством органических и неорганических молекул – ДНК, белков, липидов, аминокислот, сахаров и металлов. Гидроксильный радикал – высокотоксичное вещество для клетки.

Супероксид-анион. Основными источниками супероксид-аниона являются митохондриальная цепь переноса электронов и мембраносвязанная NOX , а также супероксиддисмутазы, каталитический цикл цитохрома, митохондриальные ферменты (глицерол3-фосфатдегидрогеназа, 2-оксоглутаратдегидрогеназа, $NADH$ -цитохром b5 редуктаза и др.), ксантиноксидоредуктаза . После синтеза супероксид подвергается либо быстрой

детоксикации с помощью митохондриальной MnSOD, либо транспорту через митохондриальную мембрану.

Синглетный кислород ($1 O_2$). Это электронновозбужденная форма кислорода, опосредует общую делецию митохондрий (образуются мутации в ДНК митохондрий), связанную с фотостарением. Одним из генерирующих синглетный кислород фотосенсибилизаторов является липофусцин, который образуется в пигментном эпителии сетчатки с возрастом или в связи с генетическими нарушениями. Образование синглетного кислорода в присутствии карбониллов, аминокислот и белков в митохондрии обеспечивает среду для генерации митохондриального озона, который может способствовать разрывам двухцепочечной митохондриальной ДНК.

Пероксинитрит ($OONO\cdot$). Является сильным биологическим окислителем, образуется в результате диффузионно-ограниченной реакции оксида азота ($NO\cdot$) и супероксид-аниона. Его относительно большой период полураспада и высокая реакционная способность позволяют окислять ряд различных мишеней в клетке. В физиологических условиях пероксинитрит может непосредственно реагировать с тиолами, радикальные продукты разложения пероксинитрита могут окислять другие клеточные компоненты, например, липиды, белки и ДНК, стимулирует некроз, апоптоз.

Оксид азота ($NO\cdot$). Молекула с неспаренным электроном, довольно слабый окислитель, вырабатывается из L-аргинина тремя основными изоформами синтазы оксида азота (NOS): эндотелиальной NOS (eNOS), связанной с вазодилатацией и регуляцией сосудов; нейрональной NOS (nNOS), которая связана с внутриклеточной передачей сигналов, а также индуцибельной NOS (iNOS), которая имеет различные функции в зависимости от метаболических потребностей. Взаимодействие NO с окислителями и восстановителями может привести к появлению таких АФА, как нитроксильный анион $NO(-)$ (образуется при восстановлении $NO\cdot$), высшие оксиды азота (NO_2 , N_2O_4 и т.д.), S-нитрозотиолы (RSNO) и динитрозильные комплексы с Fe. Удаление одного электрона $NO\cdot$ приводит к образованию катиона нитрозония ($NO+$), который способен реагировать с нуклеофильными центрами, образуя нитрозосоединения.

Хлорноватистая кислота ($HOCl$). Фермент миелопероксидаза превращает H_2O_2 и хлорид-ионы в $HOCl$, которая в качестве двухэлектронного агента обладает сильной окислительной способностью и ярко выраженными бактерицидными и цитотоксическими свойствами.

Бромноватистая кислота ($HOBr$). Эозинофильная пероксидаза (основной белок) и миелопероксидаза являются металлопротеидами, которые могут катализировать выработку $HOBr$. Реакция $HOBr$ с гликозаминогликанами (гепарансульфатом, гепарином, хондроитинсульфатом и гиалуронатом) дает N-бромпроизводные (бромамины, дибромамины, N-бромсульфонамиды и бромамиды). Реакция $HOBr$ с белками приводит к генерации N-бромпроизводных, а также к фрагментации полипептидного остова. Эти галогенамины и галогенамиды сохраняют окислительную способность и могут генерировать последующие окислительные модификации. $HOBr$ и $HOCl$ также эффективно реагируют с ароматическими кольцами в таких аминокислотах, как тирозин, триптофан и нуклеиновые кислоты.

Гипотиоциановая кислота ($HOSCN$). Вырабатывается из тиоцианата (SCN^-) в биологических системах под действием пероксидазы, также может генерироваться *in vivo* посредством реакции SCN^- с $HOCl$ и $HOBr$. Играет важную роль в защитных механизмах млекопитающих благодаря своим антибактериальным свойствам, присутствует в миллимолярных уровнях в таких биологических жидкостях, как слюна, молоко и слеза, SCN^- является основным субстратом для лактопероксидазы и близкородственной пероксидазы слюны, предпочтительным субстратом для миелопероксидазы и пероксидазы эозинофилов и легко окисляется пероксидазой желудка и пероксидазой щитовидной железы. Тиолы с низкой молекулярной массой, например, восстановленный глутатион GSH, являются важными мишенями для $HOSCN$, что приводит к образованию нестабильных производных сульфенилтиоцианата ($RS-SCN$). При физиологическом pH эти вещества легко реагируют с другими молекулами тиола с образованием дисульфидов. Окисленный глутатион (GSSG) является единственным продуктом, наблюдаемым при обработке GSH с помощью $HOSCN$. Реагирует преимущественно с тиоловыми группами

белков, что приводит к генерации производных белка, содержащих группу RS–SCN. HOSCN называют относительно мягким окислителем, который безвреден для клеток млекопитающих, присутствие SCN– и образование HOSCN пероксидазами является важным механизмом детоксикации, ответственным за удаление потенциально более вредных окислителей, таких как H₂O₂ или HOCl.

Внутриклеточные мессенджеры. АФК способны действовать как внутриклеточные мессенджеры, т.е. изменять внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние, структуру и функцию белка путем модификации аминокислотных остатков, а редокс-состояние ряда белков может влиять на клеточный метаболизм. Наряду с этим определенную роль АФК играют в поддержании когнитивных процессов. Супероксид анион и пероксид водорода являются необходимыми компонентами, обеспечивающими когнитивные функции мозга. Источником АФК в этом случае выступает НАДФН-ксидаза.

Патологические процессы при действии АФК в нервной ткани. Изменения содержания биорадикалов во внутренней среде отмечены при ряде нейродегенеративных заболеваний (болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Шарко (боковой амиотрофический склероз), нарушениях кровоснабжения (ишемии) мозга и сердца, воспалительных процессах. Одной из важнейших гипотез старения организма является свободнорадикальная теория, связывающая процессы постепенного угасания функций с накоплением АФК [64-74].

Радикальные цепные процессы по выработке АТФ как важнейшего энергетического фактора живой клетки характеризуются, с одной стороны, многообразием радикальных частиц, принимающих в них участие, а, с другой, имеют достаточно жесткие ограничения. Во-первых, они протекают в сравнительно узких энергетических пределах, определяемых энергиями межатомных связей реагирующих соединений. Во-вторых, что очень важно с точки зрения возможных патологий, они носят линейный характер. Они могут становиться разветвленными лишь при жестких патологиях, таких, например как онкологические процессы.

Конечная цель - обеспечение нормы, необходимой для гомеостаза, при меньшем количестве вырабатываемой энергии наступает анемия, а при большем могут начаться процессы разрушения стенок «реактора» (мембран и корпуса митохондрий). Следовательно, весьма существенную роль необходимо отвести системам удерживания радикальной внутриклеточной «плазмы» в состоянии физиологических норм.

7. Антиоксидантная защита клеток. Внутриклеточные антиоксиданты

Антиоксидантная защита клеток организма человека сложна и выполняет задачу установления и поддержания физиологически необходимого уровня АФК в клетке, обеспечивающего выработку необходимого количества энергии и клеточной передачи сигналов. В то же время она минимизирует уровни АФК, чтобы не допустить окислительного повреждения. Клеточное окислительно-восстановительное равновесие тщательно поддерживается эндогенной антиоксидантной защитной системой, которая включает эндогенные антиоксидантные ферменты и участников этих реакций, в их числе супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатионпероксидаза (GPx), глутатион (GSH), глутатионредуктаза (GR), частично фермент глутатион-S-трансфераза (GST), белки и неферментативные низкомолекулярные акцепторы (мочевая кислота, коэнзим Q и липоевая кислота) [75-80]. Данными свойствами обладают также экзогенные антиоксиданты. Антиоксидантную защиту в клетке можно разделить на два вида в соответствии с механизмом действия. Первая группа – антиоксиданты, которые снижают возможность образования новых свободных радикалов или предотвращают развитие цепных реакций, они имеют эндогенное и экзогенное происхождение. Вторая группа – ферменты, которые восстанавливают повреждения, вызванные свободными радикалами. Это липазы, протеазы, ферменты репарации ДНК, трансферазы и метионин-сульфоксидредуктазы. Интересно отметить, что в физиологических условиях баланс между прооксидантными и антиоксидантными веществами поддерживается с перевесом в пользу прооксидантных продуктов, что способствует умеренному окислительному стрессу, так как данное состояние необходимо для оптимального функционирования иммунной системы и процессов передачи сигналов в клетке. Установлено,

что нарушения в некоторых или во всех восстановительных системах в большей степени способствуют старению и возникновению возрастных заболеваний, чем умеренные колебания уровня веществ с антиоксидантными свойствами и образование АФК. В стареющих клетках значительно снижается эффективность работы многих систем репарации, накапливаются повреждения клеток, например, происходит накопление липофусцина в цитоплазме. Возрастные окислительные изменения наиболее заметны в непродлиферирующих клетках, таких как нейроны и кардиомиоциты, так как у них не происходит “разбавления” поврежденных структур посредством деления клеток.

Внутриклеточные антиоксиданты. Ферментативные компоненты антиоксидантных систем: 1) *каталаза* — гемовый фермент, содержащий Fe^{3+} , катализирует реакцию разрушения перекиси водорода: $2H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2$, большое количество каталазы содержится в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления; 2) *супероксиддисмутаза (СОД)* катализирует реакцию обезвреживания двух молекул супероксид-аниона, превращая одну из них в молекулярный кислород, а другую - в пероксид водорода (менее сильный окислитель, чем супероксид-анион): $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$. Работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях; 3) *глутатионпероксидаза* — гемовый фермент, восстанавливает H_2O_2 до H_2O , при этом обязательно идет окисление другого вещества - глутатиона. SH-группа цистеина, входящего в состав глутатиона, может отдавать всего 1 атом водорода, а для пероксидазной реакции необходимы 2 атома. Поэтому молекулы глутатиона работают парами: $2H_2O_2 + 2G-SH \longrightarrow 2H_2O + G-S-S-G$, где G-SH - глутатион, -S-S- - дисульфидный мостик. Регенерация глутатиона идет с участием НАДФН и глутатионредуктазы: $G-S-S-G + НАДФН + H^+ \longrightarrow 2G-SH + НАДФ^+$. Глутатион постоянно поддерживается в восстановленном состоянии в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления. Антиоксиданты могут оказывать свое действие на разных стадиях перекисного окисления: (1) ингибировать начальную стадию процесса ПОЛ, то есть отделение аллильного атома водорода от α -метиленового углеродного атома, например, витамин Е; (2) ингибировать образование гидропероксидов, то есть предотвращать цепную реакцию ПОЛ (витамины Е и С); (3) расщеплять образующиеся гидропероксиды, не образуя радикалы (например, глутатион в сочетании с глутатионпероксидазой); (4) действовать как вещества, формирующие хелаты с металлами, например, Д-пеницилламин; (5) удалять свободные радикалы (нейтрализующая активность), например, витамины Е и А. Антиоксидант может действовать сразу по нескольким из этих механизмов, некоторые вещества в зависимости от их концентрации и микросреды, в которой они действуют, могут проявлять себя как антиоксиданты и как прооксиданты (т.е. вещества, облегчающие перекисное окисление) [81-89].

Витамин Е является одним из наиболее распространенных антиоксидантов в природе, его находят как в растительном, так и животном мире. Он — один из самых важных жирорастворимых антиоксидантов в организме, состоит из нескольких производных токоферолов и токотриенолов. Главным его изомером в тканях человека является α -токоферол (α -ТОФ), который к тому же обладает наиболее мощной антиоксидантной активностью, является нейтрализатором широкого круга окислителей, включая $1O_2$, $\bullet OH$, $O_2^{\bullet -}$, пероксильные и алкоксильные радикалы. В связи с тем, что молекулы токоферолов представляют собой жирорастворимые соединения, витамин Е является главным терминатором цепи свободно-радикальных реакций в липофильной среде, например, липопротеинах плазмы. Высокие уровни токоферола найдены в ряде органов млекопитающих (надпочечники, сердце, яички, печень). Внутриклеточно витамин Е связан с мембранами, обогащенными липидами, такими как митохондрии и эндоплазматический ретикулум. Главной антиоксидантной функцией токоферолов является обрыв процесса перекисного окисления липидов на стадии продолжения цепной реакции. В этой ситуации α -ТОФ отдает свой атом водорода гидропероксидам, восстанавливая их. Тем самым предотвращается лавинообразная генерация гидропероксидов, и цепная реакция прекращается.

Каротиноиды защищают липиды от перекисного окисления за счет гашения свободных кислородных радикалов, в особенности агрессивного синглетного кислорода. В природе

каротиноиды содержатся в овощах и фруктах. β -Каротин, α -каротин, β -криптоксантин, ликопин и лютеин являются основными каротиноидами, обнаруживаемыми в плазме крови. Среди них β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин являются провитаминами А, которые частично превращаются в витамин А (в виде ретинольного эфира) в тонком кишечнике. В энтероцитах каротиноиды и ретинольные эфиры включаются в состав хиломикрон и через лимфу поступают в кровь. Каротиноиды являются очень мощными антиоксидантами, их энергетический уровень очень близок с синглетному кислороду (1O_2), поэтому они принадлежат к группе наиболее эффективных гасителей синглетного кислорода. Кроме синглетного кислорода каротиноиды могут нейтрализовывать и другие кислородные радикалы.

Убихинон Q10 (коэнзим Q), играющий важную роль в транспорте электронов в митохондриях, действует как мощный антиоксидант в липопротеинах и других липидных компонентах различных мембран. Липотропность убихинонов объясняется тем, что они являются, как бы, гибридом витаминов К и Е, т.е. наряду с выраженной окислительно-восстановительной (редокс) активностью хинонов (присущих витамину К), они имеют длинную гидрофобную изопрениловую цепь (характерную для витамина Е). Они могут с высокой скоростью реагировать с кислородом, пероксильными и алкоксильными радикалами, предотвращая начальные стадии инициации процесса перекисного окисления липидов. Убихинон может непосредственно взаимодействовать с окисленной формой α -токоферола (α -ТО \bullet), регенерируя его в восстановленную, активную форму (α -ТОФ). *Глутатион*. Восстановленный глутатион (GSH) представляет собой трипептид, γ -глутамил - цистеинил-глицин, из всех низкомолекулярных тиолов в клетках всех органов и тканей млекопитающих он содержится в наибольшей концентрации. При нормальных физиологических условиях его концентрация в клетке составляет приблизительно 0,5 мМ, но иногда она многократно увеличивается и достигает даже 10 мМ. Биологическая активность восстановленного глутатиона обусловлена наличием в его структуре сульфгидрильной группы, а наличие γ -глутамильной связи способствует его устойчивости к действию пептидаз. Биосинтез GSH осуществляется кооперативным действием двух ферментов: γ -глутамилцистеинсинтетазы и GSH-синтетазы. Восстановленный глутатион является главным низкомолекулярным клеточным тиолом (т.е. веществом, содержащим SH-группу), главным резервом цистеина в клетке и веществом, высвобождающимся из клетки при окислительном стрессе. Структура восстановленного глутатиона предопределяет его многогранные химические свойства. Он - прекрасный восстановитель, что позволяет ему взаимодействовать с различными классами электрофильных и окисляющих соединений, такими как H_2O_2 , $O_2 \bullet^-$, 1O_2 , $\bullet OH$, с липидными пероксидами, дисульфидами, аскорбатом и другими, отдавая им атом водорода. Помимо этого, GSH, играет важную роль, являясь субстратом или ко-субстратом многих ферментов, в том числе и антиоксидантных. Продуктом взаимодействия GSH с пероксидами или дисульфидами является глутатион-дисульфид (GSSG-окисленный глутатион) или аддукт GSH с липидами или белками.

Мочевая кислота традиционно рассматривается в качестве конечного продукта обмена пуриновых оснований у человека и высших животных, однако она может выполнять антиоксидантные функции. Показано, что *in vivo* ураты являются компонентами главных внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантных механизмов. Мочевая кислота содержится в плазме в концентрации около 300 мкМ. Она способна взаимодействовать с синглетным кислородом и $\bullet OH$, поэтому она и ее соли являются эффективными ловушками свободных радикалов. В крови мочевая кислота предохраняет гемоглобин от окислительного повреждения, а мембраны эритроцитов – от перекисного окисления липидов [81-98].

Радикальные процессы «горения» питательных веществ в митохондриях для выработки необходимой организму энергии (в форме АТФ) были бы невозможны без эффективной системы удерживания живой «плазмы» в рамках физиологических норм. Соревновательный потенциал процессов окисления, осуществляющих получение АТФ, и потенциал защиты от возможных потоков свободных радикалов, которые могут вырваться из митохондрий и начать разрушительные процессы в клетке весьма высок. Фактически от надежности такой защиты зависит начало многих патологий организма, а в некоторых ситуациях его статус в целом.

8. Энергетические дисфункции митохондрий – основная причина нейродефицита и проявлений постковидного синдрома ЦНС

Это эпицентр изложения. Указывалось ранее на необходимость формирования четкого суждения о генерализованной причине постковидных дисфункций. В природе и науке однозначных суждений не бывает, чаще всего наблюдаемое явление можно объяснить целым набором причин, из которых бывает трудно найти главную. В случае выявления причин синдрома постковидных последствий анализ соблазняется эффективной возможностью их рассмотрения совокупно с причинами болезни Альцгеймера, Паркинсона, возрастных деменций и прочих «темных» дисфункций ЦНС, поскольку в основе всех этих мучений, по нашему принципиальному суждению, заложено одно - недостаток внутриклеточной энергии, иначе говоря, нарушения процесса выработки аденозинтрифосфата (АТФ)- основного переносчика и донатора энергии для всех процессов, протекающих в нервных клетках (и в клетках вообще). *Комплексы отделов ЦНС, которые испытывают недостаток энергии, формируют «рисунок» той или иной патологии на основании своей конкретной органо-функциональной уязвимости, передаваемой как клеткам самой ЦНС, так и периферическим структурам. Разница в этих «рисунках» определяет разницу (специфику) каждого их заболеваний, их специфические обозначения. А их общая первопричина одна- недостаток внутриклеточной энергии. Обеспечение процессов аденозинтрифосфатом есть самая важная функция митохондрий, определяющая облик гомеостаза ЦНС, а в случае недостаточности его выработки – облик ее дисфункций.* Высокая потребность мозга в энергии обусловлена главным образом множеством энергоемких процессов, включая потенциалы действия аксонов, передачу сигналов клетками, пресинаптическое поступление Ca^{2+} , поглощение и рециркуляцию нейротрансмиттеров и высвобождение содержимого синаптических узлов. В областях серого вещества преобладают возбуждающие синапсы по сравнению с ингибирующими синапсами- это позволяет предположить, что возбуждающая нейротрансмиссия отвечает за большую часть энергетических потребностей на уровне коры [99-105]. В зависимости от работы, выполняемой в то или иное время, стимулируется потребление энергии в соответствующей области мозга, по этой причине происходит увеличение притока крови к этой конкретной области, поскольку энергетические субстраты достигают своих целей посредством системы кровообращения. Энергетический дефицит как следствие нарушений клеточного дыхания может рассматриваться как одна из ведущих причин дисфункций головного мозга. В основе нарушений клеточного дыхания могут быть блокада дыхательных ферментов цитотоксическими ядами, анемия, гипоксемия, ацидоз, прекращение или ограничение притока крови к головному мозгу на отдельных участках либо в целом, но главным образом диффузные нарушения кровоснабжения мозга вследствие расстройств микроциркуляции. В условиях гипоксии нарушаются цикл трикарбоновых кислот, окисление глюкозы, снижается содержание в клетках мозга АТФ, повышается содержание АДФ, становится преобладающим анаэробный метаболизм с накоплением в цереброспинальной жидкости молочной кислоты, развитием ацидоза, резко нарушающего обмен электролитов и функциональное состояние клеточных мембран [106-115].

Признаки, симптомы и болезни, ассоциированные с дисфункцией митохондрий :

Система органов:	Возможные симптомы или болезнь :
Мышцы	гипотония, слабость, судороги, мышечная боль, птоз, офтальмоплегия
Мозг	задержка развития, умственная отсталость, аутизм, слабоумие, припадки, нейро-психические нарушения, атипичный церебральный паралич, атипичные мигрени, инсульты и инсультподобные состояния
Нервы	нейропатическая боль и слабость (может быть прерывистой), острая или хроническая полинейропатия, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, нейропатические гастро-интестинальные проблемы

	(гастроинтестинальный рефлюкс, запор), обмороки, нарушение терморегуляции
Почки	дисфункция проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони); возможна потеря белка (аминокислот), магния, фосфора, кальция и других электролитов
Сердце	нарушение проведения в сердце (сердечные блокады), кардиомиопатия
Печень	гипогликемия, нарушение глюконеогенеза, неалкогольное повреждение печени
Глаза	оптическая нейропатия, пигментный ретинит
Поджелудочная железа	диабет, экзокринная недостаточность поджелудочной железы
Системные нарушения	неспособность набирать вес, низкий рост, утомляемость, респираторные проблемы, включая периодическую нехватку воздуха

Механизмы формирования митохондриальных дисфункций определяются разнообразием мутантных белков, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями и комплексностью их негативного воздействия. Универсальным механизмом является стресс, способствующий увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле и процесса митофагии. Ряд мутантных протеинов и их агрегаты (белок-предшественник β -амилоида, α -синуклеин) способны оказывать токсический эффект непосредственно на митохондрии. Данные белки образуют комплексы с митохондриальными структурами, подавляют активность АТФ-синтазы, нарушают процессы импорта в митохондрии белков из цитозоля транслоказами (ТОМ40, ТИМ23) и могут образовывать поры в мембранах [116-128]. Это способствует снижению продукции АТФ, нарушению работы электронтранспортной цепи и падению трансмембранного потенциала митохондрий. *В патогенезе нейродегенеративных заболеваний работоспособность митохондрий (энергообеспеченность клетки, выработка АТФ) является определяющим звеном.* Следует обратить внимание, что нервная и глиальная ткани с физиологической точки зрения обладают уникальными свойствами: - нервная ткань содержит очень немного стволовых клеток, вследствие чего регенераторные и восстановительные способности нейронов чрезвычайно низки; - свидетельства появления новых нейронов во взрослом мозге впервые были найдены в 1960-х годах. Две особенности такого нейрогенеза: - во-первых, гиппокамп - один из двух отделов мозга, где формируются новые нейроны (другая область поставляет новые нейроны обонятельной системе), во-вторых, скорость нейрогенеза может меняться. Процесс обучения, окружающая среда, богатая стимулами, физические упражнения или прием эстрогена увеличивают скорость нейрогенеза, а самые сильные его ингибиторы, идентифицированные до настоящего времени, как и следовало ожидать, глюкокортикоиды и стресс; - жизненный цикл нейронов чрезвычайно стабилен и иногда равен продолжительности жизни человека, в силу чего уровень естественной апоптотической активности нервной ткани мал; - энергетические и пластические процессы в нервной ткани протекают чрезвычайно интенсивно, что требует развитой системы васкуляризации, эссенциальных микронутриентов, микроэлементов и кислорода. Это определяет высокую чувствительность нервной ткани к продуктам оксидативного стресса; - высокая чувствительность мозга к различным токсическим продуктам эндогенного и экзогенного происхождения потребовала в процессе эволюции формирования высокоорганизованных структур гематоэнцефалического барьера, ограничивающего ЦНС от прямого поступления большинства гидрофильных токсических продуктов и лекарственных препаратов [126-138].

Нервная ткань состоит на 96–98 % из воды, свойства которой определяют исключительно важные процессы поддержания объема нейронов, осмолярных сдвигов и транспорта различных биологически активных веществ.

Механизм развития гипоксии, представляющей собой несоответствие между потребностью тканей в кислороде и его доставкой, однотипен для любых форм

цереброваскулярной патологии. Он связан прежде всего с нарушением окисления субстратов в тканях организма в результате затруднения или блокады транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повреждению мембран лизосом с выходом аутолитических энзимов в межклеточное пространство [136-141].

Стресс представляет собой механизм неспецифической адаптации к изменяющимся условиям среды обитания организма. На начальном этапе кислородного голодания в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению синтеза белков и экспрессии генов, снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ), увеличению аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ); уменьшается коэффициент АТФ/АДФ+АМФ. При дальнейшем снижении мозгового кровотока активируется фермент фосфофруктокиназа (ФФК), усиливается анаэробный гликолиз, а потом отмечается окончательный переход на анаэробное дыхание, что адаптирует клетку к гипоксии, однако запасы гликогена истощаются. Это, в свою очередь, влечет за собой накопление недоокисленного лактата, снижение пирувата с развитием лактатацидоза - вплоть до развития отека мозга.

Оксидантный стресс, тесно связанный с ишемическим каскадом, возникает при возбуждении глутаматных рецепторов и заключается в избыточном накоплении свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов и избыточного внутриклеточного накопления их продукции, реакции оксидантного стресса и ишемического каскада взаимодействуют и потенцируют друг друга [140- 148].

Наиболее значимыми нейродегенеративными заболеваниями являются болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС), хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона (БП) . Основной непосредственной причиной развития этих патологических процессов являются мутации различных белков с образованием внутриклеточных агрегатов. К таким белкам относят предшественник β -амилоида (БА)- пресенилин 1 и 2 (БА), т-белок (БП), α -синуклеин (БП), хантингтин (хорея Гентингтона), паркин (БП), супероксиддисмутаза-1 (БАС), убиквитин (БА, БП, БАС), фратаксин (атаксия Фридрейха) и др.

Структурно-функциональные нарушения митохондрий являются одним из основных патогенетических звеньев, связующих нарушение структуры, функций перечисленных белков и накопление их в нейронах с развитием дегенеративных нарушений в нервной ткани . К основным следствиям митохондриальной дисфункции относят снижение синтеза АТФ (снижение энергетического потенциала клетки), продукцию активных форм кислорода, активизацию механизмов запрограммированной гибели клетки (ПГК), включая апоптоз, аутофагию и некрозоподобные изменения. Отсюда подавление энергоемких процессов в нейронах, повреждение свободными радикалами мембранных структур клеток, развитие процесса воспаления в нервной ткани, гибель функциональных нервных клеток, нарушение синаптической передачи сигналов, увеличение высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей, снижение пластичности синаптических контактов, активизация воспаления . Развитие митохондриальной дисфункции под влиянием дефектных белков, специфичных для нейродегенеративных процессов, было установлено в экспериментах in vitro на клеточных линиях, внеклеточных системах, in vivo на трансгенных животных и в опытах с использованием ингибиторов функций митохондрий. Факты характеризуют митохондриальную дисфункцию как главное звено патогенеза нейродегенеративных процессов.

Шизофрения ассоциируется с дисфункцией митохондрий и наличием мутаций и полиморфизмов в митохондриях. Митохондриальная гипоплазия также наблюдалась в дополнение к существенным изменениям ферментативной активности комплекса I, расположенного во внутренней мембране митохондрий, которые вместе указывают на дисфункцию системы окислительного фосфорилирования и снижение производства АТФ. *Депрессия.* Зарегистрировано значительное ухудшение продукции митохондриального АТФ и более низкие уровни активности митохондриальных ферментов по сравнению с контрольной группой пациентов. Кроме того, большое число страдающих большим депрессивным расстройством, обнаруживало делеции в митохондриальной ДНК (мтДНК), что указывает на

наличие митохондриальной дисфункции. *Биполярное аффективное расстройство*. Нарушения в структуре митохондрий, мутации и полиморфизмы в митохондриальной ДНК (мтДНК) зарегистрированы у пациентов с этим психическим расстройством, что может нарушить целостность и функциональность митохондрий, эффективность ОКСФОС, Ca²⁺буферизацию и нейтрализацию активных форм кислорода. *Повреждение нейронов вследствие дефицита энергии*. Дефицит энергии – наиболее частая причина повреждения нейронов. Дефицит энергии может быть: а) первичным – метаболические яды (динитробензол, цианид); б) вторичным – ишемия мозга, отек, травма, увеличение функциональной нагрузки, судороги. Дефицит энергии в нейронах вызывает стандартный набор реакций, ведущих к их повреждению. Причины дефицита энергии (снижения выработки АТФ): 1- дефицит кислорода, гипоксия мозга возникает при нарушении мозгового кровообращения и обескровливания мозга; - повреждение митохондрий; - недостаток глюкозы - в клетках мозга запасы глюкозы минимальны. Глюкоза поступает непосредственно из крови, мозг потребляет 20% всей глюкозы крови; - нарушения в цикле Кребса. Компенсаторная активация анаэробного гликолиза не восполняет дефицит энергии, а увеличение концентрации молочной кислоты в мозге отрицательно влияет на деятельность нейронов.

Механизмы повреждений и дизрегуляторных воздействий на митохондрии: активация неспецифических механизмов ответа на нарушение нативной структуры белков - unfolded protein response (UPR); утрата функции митохондриальных белков; непосредственные токсические воздействия дефектных белков на митохондрии; активация митохондриальных механизмов ПГК; дизрегуляция процессов утилизации, деления и слияния митохондрий; нарушение транспорта и внутриклеточного распределения митохондрий. Токсический эффект мутантных белков на митохондрии: показана возможность прямого влияния дефектных белков и их депозитов на функции митохондрий. Таким образом, функциональная недостаточность различных митохондриальных белков способствует нарушению в митохондриях систем антиоксидантной защиты, гомеостаза железа, утилизации дефектных протеинов, что способствует развитию структурно-функциональных нарушений митохондрий в условиях развития нейродегенеративных процессов [147-151]. *Становится понятным, что механизмы формирования митохондриальных дисфункций, т.е. снижение выработки АТФ до критических уровней (начала разрушительных воспалительных явлений) как главного фактора нейродегенеративных процессов характеризуются многогранностью и высокой сложностью. Это определяется разнообразием мутантных белков, формируемых условиями дефицита энергии, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями и комплексностью их негативного воздействия, универсальным механизмом развития митохондриальной дисфункции является стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР). В патогенезе нейродегенеративных заболеваний митохондрии являются определяющим звеном, на работу которого влияет большое число факторов, суммарный «рисунок» которых определяет картину энергодифицита тех или иных разделов ЦНС и тем самым форму и содержание протекающих в них патологических процессов.*

9. Дисфункции эндотелия в цепи энергетической недостаточности клетки

Выше отмечено, что эффективная работа митохондрий предполагает ее ресурсное обеспечение всеми системами организма. Среди них наиболее важное место занимает поставка необходимых компонентов кровеносной системой, что требует качественной работы сосудистого эпителия.

Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 является одним из важных механизмов, лежащих в основе поражения разных органов и систем. Развитие эндотелиальной дисфункции при COVID-19 в первую очередь связано с острым респираторным дистресс-синдромом и гипоксией, системной воспалительной реакцией, цитокиновым штормом и может приводить к макро- и микрососудистым осложнениям. Из-за последних когнитивные нарушения при COVID-19 представляют собой часто встречающиеся осложнения [152-159].

В норме эндотелий сосудистого русла является активным эндокринным и паракринным органом, которому принадлежит ведущая роль в регуляции сосудистого тонуса, в первую очередь в микроциркуляторном русле, и в поддержании сосудистого гомеостаза. Дисфункция эндотелия сопровождается нарушением гемостаза со сдвигом его в прокоагулянтную сторону, уменьшением высвобождения сосудорасширяющих и увеличением выделения сосудосуживающих факторов и склонностью к спастическим реакциям в микроциркуляторном русле, повышенной миграцией лейкоцитов через эндотелий с развитием локальных воспалительных процессов. К развитию эндотелиальной дисфункции могут приводить разнообразные причины. Она может быть отражением и фоновым состоянием при ряде хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, генерализованное атеросклеротическое поражение сосудистого русла, сахарный диабет, повышенный индекс массы тела (ИМТ), хронические болезни легких. Функция эндотелия нарушается при курении, что связано с непосредственным влиянием никотина и компонентов табачного дыма на эндотелиоциты. Тяжелые инфекционные, в том числе вирусные, заболевания также могут стать причиной эндотелиальной дисфункции. В этих случаях дисфункция эндотелия может быть вызвана либо непосредственно вирусной атакой, либо косвенно посредством избыточной активации эндотелия вследствие дезадаптивного иммунного ответа. При COVID-19 повреждение эндотелия и его дисфункция чаще всего возникают в результате сочетания ряда причин. Одной из них может быть непосредственное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки. Так, установлено наличие фрагментов вируса SARS-CoV-2 и апоптотических телец в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла легких, миокарда, почек, печени и тонкого кишечника. Особенности вируса SARS-CoV-2 по сравнению с вирусом гриппа H1N1 09 (свиной грипп 2009 г.) являются гораздо более активной воспалительная реакция и более выраженное поражение эндотелиальных клеток [160-168].

Важно отметить, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ 2) экспрессируют не только эндотелиоциты, но и перициты, нейроны и астроциты. Это обуславливает потенциальную уязвимость головного мозга при COVID-19. Основными причинами поражения головного мозга при COVID-19 являются дыхательная недостаточность и гипоксия, синдром СВР и цитокиновый шторм, нарушения гемостаза, непосредственное поражение эндотелия микроциркуляторного русла. Морфологические исследования, показавшие наличие вируса в эндотелии церебральных капилляров и в веществе головного мозга, подтвердили предположение о гематогенном пути распространения как об основном пути проникновения вируса в ЦНС. При аутопсии выявлялось обширное повреждение микрососудов с множественными тромбозами вследствие гиперкоагуляции.

Вирус ковида, тропный к рецепторам АПФ2, широко представленным на клетках эндотелия сосудов, вызывает развитие эндотелиита с увеличением проницаемости сосудистой стенки, обменные нарушения, что способствует длительному персистированию астении и когнитивных нарушений. В условиях эндотелиальной дисфункции повышенный синтез тромбосана увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов, приводя к снижению церебральной перфузии вследствие нарушения микроциркуляции, что также может вносить вклад в патогенез астении и когнитивных нарушений.

Эндотелиальная дисфункция является одним из важных механизмов, лежащих в основе поражения разных органов и систем при COVID-19. Она может нарушить перфузию органов и вызвать прокоагуляционное состояние, приводящее к макро- и к микрососудистым тромботическим осложнениям [165-178].

Генерализованное поражение сосудистого русла может лежать в основе развития цереброваскулярных осложнений, ишемический инсульт у пациентов с COVID-19 диагностировался в 8 раз чаще, чем у больных гриппом.

Тропизм вируса к эндотелию сосудистого русла увеличивает риск неврологических расстройств не только из-за возможного вовлечения различных отделов головного мозга с развитием ишемических и геморрагических осложнений, но потенциально также из-за хронических постинфекционных осложнений, включая продолжительную дисфункцию

гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и активацию провоспалительных цитокинов в головном мозге [175-184]. .

Артериальные и венозные тромбозы. Респираторные нарушения при коронавирусной инфекции сочетаются с артериальными и венозными тромботическими осложнениями. Последние включают инфаркт миокарда, ишемический инсульт, венозную тромбоэмболию. Исследования демонстрируют микротромбозы во многих органах, например, в легких, сердце, почках, поэтому предполагают, что тромбоз является одной из причин полиорганной недостаточности при тяжелом течении COVID-19. Обнаружены повышенные значения маркеров гиперкоагуляции: D-димер (у 100 % исследуемых), фибриноген (74 %), VIII фактор свертывания крови у 100 %. Тромбоэмболия при COVID-19 является следствием гиперкоагуляции, связанной с повышенными концентрациями факторов свертывания, воздействием антифосфолипидных антител и сниженной концентрацией эндогенных белков-антикоагулянтов [183-187].

Внутрисосудистое свертывание крови. Кислород переносят только зрелые эритроциты, которые живут в среднем около 120 дней, к тому же оказалось, что незрелые эритроциты очень восприимчивы к коронавирусной инфекции. Поскольку вирус атакует и разрушает незрелые эритроциты, организм не может заменить отмершие зрелые эритроциты, и способность переносить кислород в кровотоке снижается. Также было установлено, что незрелые эритроциты на самом деле являются мощными иммунодепрессивными клетками - они подавляют выработку антител и подавляют Т-клеточный иммунитет против вируса, что еще больше усугубляет ситуацию.

Внедрение коронавируса в организм и взаимодействие его с рецепторами индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врожденного иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), что носит название «цитокинового шторма». Тяжесть поражения легких коррелирует со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами, а также их большим количеством в периферической крови. При ковид-19 с самого начала имеет место активация гемостаза, внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов. При этом повреждаются не только легкие, а блокада микроциркуляции и ее необратимый характер определяют исход заболевания. Международные организации признали, что коронавирусная инфекция – это сепсис, сочетание сепсиса и коагулопатии – это септический шок. Цитокиновый и тромботический шторм усугубляют состояние больного и определяют степень тяжести. Нейтрофилы и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET) играют огромную роль в развитии так называемых иммунотромбозов. Благодаря избыточному и неконтролируемому формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза, или «иммунотромбоза» [185-191].

Все, что происходит с внутрисосудистым эпителием при ковид-19, все его дисфункции, приводящие к тяжелым патологиям, прямо или косвенно имеют одну первопричину – недостаток митохондриальной энергии. При этом действует жесткая взаимозависимость – снижение функции митохондрий ухудшает работу эпителия, а, значит, происходит ухудшение кровотока и доставки к митохондриям необходимых для выработки энергии веществ. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему ухудшению работы митохондрий и выработки энергии, и так по кругу. В итоге могут происходить резкие изменения в составе крови с накоплением критических количеств различного рода дисрегуляторов гомеостаза и патогенов, результатом являются тяжелые патологии вплоть до летальных исходов.

10. Дисфункции переноса кислорода

Эритроциты являются переносчиками кислорода по всему организму и, как известно, лизируются в случае инфекций. *Исследования показали, что вирус может проникать в эритроциты посредством взаимодействия его шиповидного белка S1 с CD147 эритроцитов и белком полосы 3 [192- 197].* Транспорт кислорода кровью осуществляется в двух формах: растворенным в плазме и связанным с гемоглобином. Преимущественно кислород переносится в

соединении с гемоглобином в эритроцитах: 100 мл крови переносят до 200 мл кислорода. Разные ткани имеют различную потребность в кислороде, наиболее чувствительна нервная ткань. Механизмы, ведущие к гипоксии, различны: ишемия (снижение доставки крови к ткани), отравление углекислым газом, асфиксия, апноэ, тяжелая анемия, высотная болезнь, нарушения соотношения вентиляции и перфузии, в то же время последствия гипоксии для тканей одинаковы. На уровне клетки 80% кислорода используется митохондриями, 20% - другими органеллами. При этом его парциальное давление в митохондриях чрезвычайно мало - 1-3 мм рт. ст. Кислород используется как донор электронов в конце электронной транспортной цепи, в комплексе IV цитохром-С-оксидазы для синтеза аденозинтрифосфата. В случае дефицита кислорода (недостаток электронов) электронная цепь претерпевает компенсаторные модификации - происходит прямой перенос электронов в электронную цепь и таким образом увеличивается количество активных форм кислорода и азота, чьи свободные радикалы чрезвычайно токсичны и приводят к гибели клетки [195- 201].

Клеточный ответ на гипоксию реализуется через фермент, воспринимающий снижение напряжения кислорода в клетке - пролилгидроксилазу, который запускает реакцию другого фермента - индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor - HIF). Последний регулирует транскрипцию генов, ответственных за изменение метаболизма с аэробного на анаэробный. Ферменты, участвующие в окислительном фосфорилировании, блокируются HIF, так пируват вместо гликолиза используется для образования лактата, способствуя ацидозу. HIF увеличивает выработку эритропоэтина и фактора роста эндотелия, активированный местный ангиогенез, ускоряя пролиферацию клеток, увеличивая выработку эндотелиального сосудистого фактора роста, дифференциацию и инвазию. Стимулирует выработку оксида азота, способствуя вазодилатации. Помимо активации генов, стимулирующих ангиогенез, увеличивает выработку ангиопоэтина, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, регулирует метаболизм железа. Гипоксия индуцирует воспалительный ответ, в частности, отмечено увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и рецепторов к ним, фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белк [200- 206]. В свою очередь, воспаление ведет к уменьшению доставки кислорода к тканям. Таким образом, гипоксия и воспаление оказываются взаимно индуцирующими процессами. HIF влияет на иммунный ответ: увеличивает содержание аденозинтрифосфата в миелоидных клетках, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, предотвращает апоптоз нейтрофилов, увеличивая продолжительность жизни нейтрофилов в тканях, испытывающих гипоксию. .

Вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки orf1ab, ORF10 и ORF3a, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из гемоглобина атом двухвалентного железа [204-209]. Один атом железа способен транспортировать 4 молекулы кислорода, таким образом, происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул, возникает гемолитическая и микрогемолитическая анемия. Проявления дыхательной недостаточности связаны прежде всего с возникающим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом. Кроме трех этих неструктурных белков, вытесняющих железо из порфиринового ядра, с гемом способен связываться поверхностный гликопротеин вируса и белок ORF8, что еще более усиливает гемолитический потенциал вируса. Железо оседает в тканях легких, катализируя окислительные процессы. Косвенным подтверждением этому является повышение уровня ферритина и лактатдегидрогеназы, СОЭ в крови у больных, и снижение уровня гемоглобина . Перекисное окисление, гемолиз и гипоксия способны приводить к массовому повреждению сурфактанта, хотя пока этот процесс оценить сложно [210-214].

При COVID-19 возможно изменение цвета эритроцитов, их размеров, количества, а также формы; они могут принимать не только серповидную, но и форму овала, сферы или мишени. Наличие сфероцитов в паренхиме легкого и в просвете кровеносных сосудов свидетельствует о гипергидратированности эритроцита, повышением проницаемости мембраны эритроцитов для ионов Na^+ и Ca^{2+} с последующим приобретением эритроцитом сферической формы и

неспособностью к пластичности и деформации в микроциркуляторном русле, уменьшением продолжительности жизни до 8 -15 суток. При подобных изменениях развивающаяся мембранопатия обусловлена, главным образом, значительным изменением содержания белка спектрина, нарушением связывания его с другими белками мембраны эритроцита. *Важно следующее : так как в эритроцитах ведущим путем ресинтеза АТФ является относительно малоэффективный гликолиз, формирующийся недостаток энергии обуславливает нарушение трансмембранного переноса ионов, снижение активности энзимов.* Развивается их дисбаланс, ведущий к гипергидратации и набуханию эритроцитов. Наличие эритроцитов овальной формы связано с развивающейся железодефицитной анемией. Вовлекающееся в патологический процесс поражение печени характеризуется появлением акантоцитов и эхиноцитов. Интоксикации при вирусемии сопровождаются появлением эритроцитов-мишеней. Токсическое действие оказывают гемоглобин погибающих эритроцитов, трансферрин и железо, а также гемосидерин. Кроме этого, наблюдается склеивание эритроцитов в виде монетных столбиков, либо их агрегация при сдвиге кислотно-щелочного баланса крови от 7,43 до 7,33. Идентифицируются эритроциты макро- и микроциты, количество эритроцитов снижается, иногда в значительной степени, кровь находится в состоянии гиперкоагуляции, что было очевидным у пациентов в критическом состоянии. Структурные патологии, обнаруженные в эритроцитах, могут быть ключевыми причинами в сосудистых изменениях, наблюдаемых во время прогрессирования COVID-19, включая микроангиопатии, диффузную внутрисосудистую коагуляцию и тромбоз крупных сосудов, а также стекловидные помутнения в легких. Многочисленные макрофаги, содержащие фрагменты эритроцитов или продукты распада гемоглобина, эритро- или сидерофаги, свидетельствуют о глубоких нарушениях в жизненном цикле эритроидного ряда [212-219]. *Таким образом, процессы переноса кислорода, как и все другие, существенным образом зависят от их энергетического обеспечения.*

11. Лимфатические сосуды ЦНС

Центральная нервная система подвергается постоянному иммунному надзору, осуществляемому в пространстве твердых мозговых оболочек.

В твердой мозговой оболочке обнаружены рабочие лимфатические сосуды классического строения, способные отводить жидкость с иммунными клетками из мозговых оболочек, паренхимы мозга и спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Лимфатическая система мозговых оболочек необходима для эффективного удаления интерстициальной жидкости (ИЖ) мозга и может представлять собой общий путь удаления продуктов метаболизма паренхимы мозга, предварительно выведенных через глимфатическую систему, осуществляющую обмен между СМЖ и ИЖ [220-229].

Лимфатические сосуды мозговых оболочек оказываются ключевым компонентом механизма иммунного ответа на повреждение ЦНС при черепно-мозговой травме или инсульте. Их дисфункция способна иметь множество различных проявлений вплоть до развития неврологических и нейродегенеративных заболеваний. Функциональные лимфатические сосуды, пронизывают синусы твердой мозговой оболочки. Эти структуры имеют все молекулярные метки лимфатических эндотелиальных клеток, способны переносить как жидкости, так и клетки иммунной системы из спинномозговой жидкости, и соединены с глубокими шейными лимфатическими узлами [228-231]. Уникальное расположение этих сосудов, возможно, препятствовало их открытию, тем самым подтверждая в некотором роде давнишнюю концепцию отсутствия лимфатических сосудов в центральной нервной системе. Открытие лимфатической системы в ЦНС может потребовать переоценки основных гипотез в нейроиммунологии и проливает новый свет на этиологию нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний, связанных с дисфункцией иммунной системы. [230-238]. *В дополнение к сердечно-сосудистой системе, лимфатические сосуды представляют собой отдельную и важную сосудистую сеть в организме.*

Два типа афферентных лимфатических сосудов - начальные и собирательные. Они отличаются анатомически (по наличию или отсутствию окружающих гладкомышечных клеток и

лимфатических клапанов), по адгезии молекул, доступности входа жидкостных сред и клеточных элементов. В отличие от синусов менингеальные лимфатические сосуды лишены гладкомышечных клеток. Кроме того, они оказались положительными на хемоаттрактантный белок иммунных клеток CCL21. В отличие от кровеносных сосудов, которые демонстрируют непрерывный паттерн клаудина-5 (из семейства клаудинов – внутренних мембранных протеинов) и сосудистого эндотелиального (VE) кадгерина (семейство кадгеринов – трансмембранные протеины), менингеальные лимфатические сосуды обладают точечным паттерном экспрессии этих молекул аналогично лимфатическим сосудам диафрагмы. Кроме того, экспрессия интегрина- α 9, которая характерна для лимфатических сосудов, не была найдена в менингеальных лимфатических сосудах, но обнаружена в кожной лимфатической сети. В совокупности эти результаты показывают, что менингеальные лимфатические сосуды обладают анатомическими и молекулярными чертами, характерными для инициальных лимфатических сосудов. Кроме того, при электронной микроскопии оболочек выявлены типичные ультраструктурные характеристики лимфатических сосудов, которые представляют собой не сплошную базальную мембрану в окружении якорных нитей. Обладая многими из тех же атрибутов, что и периферические лимфатические сосуды, менингеальная лимфатическая сосудистая сеть имеет уникальные особенности, она, похоже, берет своё начало от обоих глаз и проходит выше обонятельной луковицы, прежде чем выравнивается около синусов и по сравнению с диафрагмой покрывает меньшее количество ткани и образует менее сложную сеть, состоящую из узких сосудов. Сосуды больше и сложнее у поперечных синусов, чем у верхнего сагиттального синуса. Различия в сосудистых сетях может быть обусловлено окружающей средой, в которой обитают сосуды - более высокое давление цереброспинальной жидкости в центральной нервной системе по сравнению с давлением межклеточной жидкости в периферических тканях может повлиять на разветвление сосудов, а также ограничить рост [238-246].

Наличие в ЦНС функционирующей классической лимфатической системы означает необходимость переосмысления существующих взглядов об устойчивости и иммунных привилегиях головного мозга. В свою очередь, дисфункция менингеальных лимфатических сосудов может быть основной причиной многочисленных неврологических заболеваний, где основным игроком является измененная иммунная система – рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и других.

Возрастающее понимание важности лимфатической системы в целом и функционирующей лимфатической системы ЦНС предполагает восприятие основных жизненно важных систем человеческого организма как единого целого, требующего единого комплексного ресурсного обеспечения, прежде всего обеспечения энергией.

Как и другие системы, лимфатические сосуды ЦНС определяющим образом зависят от своевременного и в необходимом объеме поступления АТФ для протекающих процессов вывода метаболитических отходов. При недостаточном количестве получаемой энергии страдают функции отделов мозга с проявлениями различных дисфункций, в том числе весьма тяжелых.

12. Коронавирусная инфекция и питание

В период заболевания организм особенно нуждается в полномасштабном поступлении энергии, получить ее он может исключительно только через продукты питания, других возможностей у него нет. По этим причинам профилактика, диагностика и коррекция нарушений нутритивного статуса имеют все основания рассматриваться в настоящее время как один из основных методов лечения, направленных на разрешение системного воспалительного ответа и коррекцию метаболитических реакций у больных COVID-19.. Системная воспалительная реакция в результате инфекции приводит к выраженным нарушениям обменных процессов, основные проявления которой выражаются сложными нарушениями белкового, липидного и углеводного обмена, повышенным расходом углеводов-липидных резервов [247- 254]. Адекватная коррекция метаболитических нарушений и полноценная нутритивная поддержка больных COVID-19 с учетом клинической картины, тяжести заболевания,

проводимой респираторной и интенсивной терапии является неотъемлемой составляющей лечения инфекции, что определяет его эффективность и снижение летальности. Такой подход к проблеме питания является абсолютно корректным и даже единственно правильным с учетом изложенных ранее сведений о необходимости энергетического обеспечения метаболических процессов при ковид-19.

При данном заболевании чрезвычайно важно правильно питаться, особенно в то время, когда резервы иммунной системы необходимы для борьбы с инфекцией. Согласно рекомендациям ВОЗ пациентам с COVID-19 необходимо придерживаться здорового правильного питания с достаточным потреблением белка, овощей, фруктов, а также продуктов, богатых витаминами А, D, С группы В, полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами, а также такими микроэлементами, как цинк, селен, магний и железо. В сутки человек должен потреблять не менее 90-95 граммов белков (55% животные), 70-80 граммов жиров (20-25% растительные), 400 граммов углеводов. Калорийность пищи должна составлять 2800-2900 ккал. Употреблять пищу необходимо 4-5 раз в день небольшими порциями на один прием. Диета при коронавирусной инфекции должна быть механически, химически и термически щадящей, температура холодных блюд - не ниже 15°C, горячих - не выше 65°C. При кулинарной обработке продуктов используется варка в воде или на пару, тушение, запекание в духовке, запрещены жареные продукты. Пища предпочтительно подается в измельченном виде, особенно людям пожилого возраста, важно выстроить питание таким образом, чтобы в составе были все необходимые продукты из разных групп. В разгар коронавирусной инфекции необходимо ограничить употребление грубой клетчатки и продуктов, усиливающих брожение в кишечнике. Кроме того, заболевшим COVID-19 не следует употреблять острую пищу, пряности, жирное мясо, соленую и копченую рыбу, мясные копчености, консервы. Из рациона надо убрать свежий хлеб и булочки, вместо этого предлагают подавать к столу вчерашний пшеничный хлеб. Любителям сладкого придется обойтись без шоколада, сахар, грубые фрукты и ягоды в сыром виде надо заменить на печеные яблоки, ограничить потребление соли. Предпочтительными блюдами должны стать овсяная каша молочная, паровой омлет, протертые овощные супы, измельченное мясо на пару, нежирная рыба с овощами, овощные запеканки, тушеные овощи, творог, кефир и достаточное количество овощей и фруктов. Животные жиры поступают в организм больного в составе молочных продуктов и сливочного масла, причем сливочное и растительное (до 10 г) масла следует добавлять в готовые блюда, а не использовать для жарки. При повышении температуры тела целесообразно увеличить потребление жидкости (кипяченой воды, соков, отваров шиповника, киселей, компотов, чая с медом, лимоном, имбирем, а также минеральной воды комнатной температуры). Очень важно принимать достаточно количество жидкости с целью дезинтоксикации, увлажнения слизистых оболочек и облегчения отхождения мокроты. При легкой и среднетяжелой форме заболевания настоятельно рекомендуется обильное питье в теплом виде из расчета 30 мл/кг веса. Необходимо следить за работой желудочно-кишечного тракта, при запорах включать в пищевой рацион продукты, действующие послабляющим образом (сахар, мед, соки, сырые овощи, фрукты и ягоды), а при диареях исключать молоко в чистом виде, холодные напитки, сырые овощи и фрукты. При острых инфекциях значительно возрастает потребность организма в витаминах, прежде всего витамине С. Наиболее богаты витамином С шиповник, черная смородина, киви, цитрусовые, облепиха. Пищевые источники витамина D: жир из печени рыб и морских животных, лосось, сельдь, скумбрия, икра, тунец, яйцо, сливки, сметана. Среди микроэлементов важнейшим для иммунной системы является цинк, который в большей степени содержится в таких продуктах, как грибы, яичный желток, печень, мясо, бобовые, кунжут, арахис [253- 257].

Здоровье кишечника - более 2300 лет назад Гиппократ (460 г. до н.э. .) заявил: «Все болезни начинаются в кишечнике». Сосредоточение внимания на здоровье кишечника имеет решающее значение, если хотите улучшить состояние здоровья, особенно здоровье мозга, желателен регулярно употреблять пробиотики .

Оптимизация использования антиоксидантов - необходимо на повседневной основе перейти на «разноцветный» рацион, состоящий из самых разнообразных фруктов и овощей,

целью должно стать до восьми порций в день. Фрукты и овощи, а также добавки, содержащие селен, N-ацетилцистеин (НАС), ресвератрол и витамин [256-258].

Обеспечение достаточного количества кислорода в ночное время - все более распространенным явлением становится апноэ во сне, чаще всего причиной его возникновения является лишний вес. Человек, у которого наблюдаются усталость в дневное время суток, частые головные боли и храп, должен получать достаточное количество кислорода во время сна.

Следует дополнительно подчеркнуть важность энергетического обеспечения, оптимизации функции митохондрий - основных энергопроизводящих клеток организма. При повреждении они не могут генерировать энергию, чтобы быть эффективными, нервные клетки мозга нуждаются в митохондриях :

Ключевые питательные вещества, необходимые для функционирования митохондрий :	Железо, сера, витамины (витамин В1), рибофлавин (витамин В2), пантотеновая кислота (витамин В5), Цистеин, магний, марганец и липоевая кислота, коэнзим Q10 и L-карнитин
Необходимые для цикла ТКК:	Синтез гема для гемозависимых ферментов цикла ТКК требует нескольких питательных веществ (железо, медь, цинк, рибофлавин, и пиридоксин (витамин В6)) Синтез L-карнитина требует аскорбиновой кислоты (витамина С)
Необходимые для комплекса ПДГ:	Рибофлавин, никотиновая кислота, тиамин, пантотеновая кислота и липоевая кислота
Необходимые для комплекса ЦПЭ:	Убихинон (CoQ10), рибофлавин, железо, сера, медь
Необходимые для переноса электронов между компонентами комплекса ЦПЭ:	Убихинон, медь, железо

Ключевые ферменты и питательные вещества, необходимые для окислительного фосфорилирования:

Ферменты	Марганец-супероксиддисмутаза (Mn-СОД), медь/цинк- супероксиддисмутаза (Cu/Zn- СОД), глутатионпероксидаза (ГП), пероксидредоксин III (ПР III)
Питательные вещества	Марганец, СОД, медь, цинк, глутатион (глутамин, глицин и цистеин), селен

Использование хелаторов металлов позволяет элиминировать избыток железа из тканей мозга. Объективно доказано позитивное значение обеспеченности полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), особенно омега-3, для профилактики кардиоэмболических инсультов. В плане нейропротекторных эффектов исследуются вещества с потенциальным воздействием на разные звенья ишемического каскада: бета-интерферон, препараты магния, хелаторы железа и други [237-266].

В целом важно отметить, что система питания, обеспечивающая организм необходимым количеством энергии путем создания оптимальных условий работы митохондриальных циклов (обеспеченность макроэлементами, микроэлементами, витаминами и пр.) является основным модифицирующим фактором программы оздоровления.

13. Проблемы сна

COVID-19 может повлиять на сон, могут возникать бессонница, изменения в цикле сна – бодрствования, прерывистый сон, кошмарные сновидения, синдром беспокойных ног, связанный с бессонницей, апноэ [267-269].

Нарушения сна могут пройти самостоятельно в течение месяца после выздоровления, а могут остаться. В таком случае качество жизни заметно ухудшается, становится трудно выполнять повседневные задачи, человек чувствует усталость на протяжении дня.

Проблемы со сном требуют внимания, от сна зависит психоэмоциональное и физическое здоровье человека. Сон – важная составляющая здорового образа жизни.

Основная причина нарушений сна во время и после COVID-19 – стресс.

Согласно мировым данным до 88 % пациентов с COVID-19 страдают от бессонницы.

Если говорить о бессоннице на фоне COVID-19, то можно выделить две ее причины: **первая** - психологическая - стресс, тревога, страх перед заболеванием, одиночество и отсутствие поддержки близких во время изоляции. **Вторая** - связана непосредственно с вирусным поражением центральной нервной системы. Одна из составляющих этого поражения - воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, которая вырабатывает гормоны, защищающие от стресса. Кроме того, вирус поражает структуры, отвечающие за сон - ретикулярную формацию, подкорковые ядра, ядра ствола мозга [268- 271].

Одна из главных причин развития бессонницы - снижение синтеза мелатонина.

В современных условиях этому способствуют искусственное освещение, посменная работа, смена часовых поясов в течение суток, прием некоторых лекарственных средств, различные заболевания. Функции мелатонина не ограничиваются снотворным действием, гормон обеспечивает регуляцию биоритмов, нормализацию АД, снижает энергетические затраты миокарда, нормализует моторику и секрецию желудка, регулирует работу эндокринной системы, оказывает антидепрессивный эффект, обладает противораковыми свойствами, а также способствует укреплению иммунной системы [270-276].

Сон необходимо рассматривать как необходимый и мощный фактор рекреации и укрепления всех без исключения функций человеческого организма, при этом особое значение имеют функции накопления энергии, восстановление и развитие энергетического потенциала организма как универсального фактора жизнеутверждения организма в циклах Природы.

Заключение

Наступает пора ответить на вопрос, вынесенный в название работы - действительно, кто же «виноват» в наличии синдрома последствий ковида-19 во всех его проявлениях, в особенности значительных и коварных в приложении к центральной нервной системе.

*Изучение огромного массива научных данных, касающихся функционирования основных жизненно важных органов и систем человеческого организма в процессе заболевания ковид-19, позволило прийти к принципиально важному заключению о том, что **главным фактором, определяющим облик патологического процесса, является энергетический фактор.***

Как мы стремились показать в представленном материале, недостаточная обеспеченность энергией деятельности ЦНС, кровеносной, сердечно-сосудистой, лимфатической систем, системы дыхания и т.д. лежит в основе их дисфункций и осложнений. Это никоим образом не умаляет значения других факторов гомеостаза и патологии, как кинетических, так и диффузионных, тем более потенциала (в т.ч. окислительно-восстановительного) вирусного паразитоза. Все это действует, действует очень развернуто и мощно. Однако в тех случаях, когда возможности митохондриальных процессов по выработке АТФ сопоставимы, а лучше, если превосходят энергетические характеристики патологического процесса, болезненные проявления выражены слабо или вовсе отсутствуют.

Предлагая ввести понятие энергетического индекса (ЭИ), индивидуального для каждого человека (человеческого организма), мы используем возможность показать направление будущих исследований и разработок для обеспечения условий повышения ЭИ до того уровня,

являющегося индивидуальным для каждого из нас, при котором никакая «зараза» не пристанет, поскольку сгорит в огне иммунитета.

Энергетический индекс надо рассматривать не только как продукт обязательного совместного труда всех органов и систем организма, но и принять определяющим смыслом систем питания, сна, оздоровления, лечения и всех других без исключения деяний во имя долговременного и качественного пребывания человека на этом свете.

Существенное значение будут иметь методы и схемы определения ЭИ, в особенности при условии задаваемых требований предсказательности, в соответствии с которыми могут быть выстроены схемы использования ингредиентов питания и оздоравливающих (в т.ч. лекарственных) препаратов.

Заключение было бы неполным, если не коснуться информационной составляющей рассматриваемых процессов. Энергии без информации не бывает, так что по сути речь идет о процессах энерго-информационных. В изложении это безусловно подразумевается, но не рассматривается, поскольку достаточно подробно изложено в наших предыдущих работах.

Подобно тому, как в вопросе «кто виноват?» выявлен определяющий фактор - клеточный энергодефицит, проблема «что делать?», по нашему суждению, точно так же должна иметь свою максимально однозначную персонификацию. Этому посвящена следующая часть работы.

Литература:

1. Промоненков В.К., Парадигма информации // «Академия Тринитаризма», М., Эл № 77-6567, публ.20589, 16.05.2015.
2. Промоненков В.К., Вирус в законе // «Академия Тринитаризма», М., Эл № 77-6567, публ.26326, 21.04.2020.
3. Промоненков В.К., Опричники Разума // «Академия Тринитаризма», М., Эл № 77-6567, публ.26432, 30.05.2020.
4. Zsuzsanna V, Andreas J., Lancet, 2020, 05, т. 395, вып. 10234, с. 141.
5. Arinjay B., Infectious Diseases, 2020-9, т.6, вып. 9, с. 2054.
6. Yu. Zuo, Science Translational Medicine, 11 18, 2020, т. 12, вып. 570.
7. Desheva A., Mamontov P., Allergy and Immunology, 2020, т. 4, вып. 3, с. 509.
8. Nechipurenko A., Anashkina O., Biophysics, 2020, т.65, вып. 4, с. 703.
9. Fengyu Hu, Fengjuan Chen, Nature, 2020.
10. Baig A.M., Journal of Medical Virology, 2020, Vol. 93, no. 5, p. 2555–2556.
11. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В., РМЖ. - №9. – 2020.
12. Fietsam J, Bryant J, Brain Sci., 2020, №10.
13. Klitzman R, // The American Journal of Bioethics, 26 Oct., 2020.
14. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р., Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2021;13(3) :93–98.
15. Lai MM, Cavanagh D.. Adv. Virus Res., 1997;48:1–100.
16. Geng M, Peng Y, et al., Pharm. Analysis, 2020;10 (2):102–108.
17. Gralinski L.E, Baric R.S., J Pathol. 2015 ;235 (2):185–195.
18. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S., Clin. Immunol., 2020; 215:108427.
19. Bosch B.J, et al., J. Virol., 2003; 77 (16):8801–8811.
20. Yang N, Shen H.M, Int. J Biol. Sci. 2020;16 (10):1724–1731.
21. Walls A.C, Park YJ, Cell. 2020;181:281–292.
22. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al., Science. 2020;367 (6483):1260–63.
23. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al., J. Pathol., 2004;203 (2):631–637.
24. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z., J. Pathol., 2003;200:282–289.
25. Kallegos A., Medscape Medical News.; Accessed: January 31, 2020.
26. Zou L, Ruan F, Huang M, et al., J. Med., 2020, Feb. 19.
27. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, et al., J. Med. 2020, Jan. 29.
28. Li Zhang J, Zhuo J., Pharmacol Res., 2017; 125: 21-38.

29. Симбирцев С.А., Беляков Н.А., Микроэмболии легких, Л. Медицина, 1986, 216 с, 35.
30. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А., Клиническая патофизиология, 2018, т. 24, № 2, с. 32-41.
31. Галкин А.А., Демидова В.С., Успехи современной биологии, 2014, т. 134. № 4, с. 377-394.
32. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Канус И.И., Экстренная медицина, 2018, т. 7, № 4, с. 564-569.
33. Авдеев С.Н., Пульмонология, 2010, № 1, с. 32-46.
34. Kampf G, Todt D, Pfaender S, J. Hosp. Infect, 2020, Mar; 104(3):246-251.
35. Xiaobo Y., Yuan Yu et al., Lancet, 2020, Mar. 8; 397 (10371): 1164.
36. Zhou F, Yu T., Lancet, 2020, Mar. 8; 395 (10229): 1054-1062.
37. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К., Коронавирусы человека, ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ РФ, Москва, 2019.
38. Романовский Ю.М., Тихонов А.Н., (2010), Успехи физических наук, 9, 931.
39. Терёшина Е.В., (2007), Успехи геронтологии. 20, 59.
40. Ржешевский А.В. (2014), Биохимия, 10, 1300.
41. Roger H. Unger, (2003), Endocrinology, 144, 5159.
42. С. Ху, (2005), Journal of Clinical Investigation, 115, 2656.
43. Иллариошкин С.Н., (2012), Нервные болезни, 1, 34.
44. Бабенко Н.А., Семенова Я.А., Харченко В.С. (2009), Нейрофизиология. 41, 309.
45. Davie C. A., (2008), British Medical Bulletin, 86, 109
46. Francis O., (2007), Lancet, 3659, 218.
47. Gunter U. et. al., (2005), J. Neurochem., 95, 930. .
48. Smith W. W., (2005), Human Molecular Genetics, 14, 3801.
49. Судаков Н.П., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б., Сороковиков В.А., Клименков И.В.,
50. Константинов Ю.М., (2010), Журнал неврологии и психиатрии, 9, 87.
51. Atamna K. , (2006), Proceedings of the National Academy of Sciences, 103, 3381.
52. Devi V., (2008), Journal of Biological Chemistry, 283, 9089.
53. Sandra M., (2005), Brain Research, 1050, 1.
54. Francis C. et al., (2005), Neurobiology of Disease, 20, 918.
55. Куликов В.А, Беляева Л.Е., 2013, Вестник Витебского госуд. мед. ун-та, 2, 316.
56. Melanie Meyer-Luehmann, et al., (2008), Nature, 451, 720.
57. Сидоров А.В., Новости медико-биологических наук, 2011, т.4, №4, 224.
58. Владимиров Ю.А, Азизова О.А. и др., Свободные радикалы в живых системах, Итоги науки и техники, серия Биофизика, том.29, Москва, ВИНТИ, 1992: 3- 250.
59. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, Москва, Наука, 1972.
60. Владимиров Ю.А., Биофизика, 1987; 32(5):830.
61. Harman D., J. Am. Geriatrics Society, 1972, Vol. 20, no. 4, p.145.
62. Halliwell B., Nutrition reviews, 2012, Vol. 70, no. 5, p. 257.
63. Halliwell B., The Biochemical journal, 2007, Vol. 401, no. 1, p. 11.
64. Cui H., Kong Y., Zhang H., Journal of signal transduction, 2012, Vol. 2012, p. 646.
65. Dizdaroglu M., Jaruga P., Free radical research, 2012, Vol. 46, no. 4, p. 382.
66. Bamm V. V., Tsemakhovich V. A., Shaklai N., The international journal of biochemistry & cell biology, 2003, Vol. 35, no. 3, p. 349.
67. Carocho M., British Industrial Biological Research Association, 2013, Vol. 51, p.15.
68. Лобачев А. Н., Биогенез митохондрий при дифференциации и старении клеток, ВИНТИ, 19.09.85, № 6756, Деп., 1985, с. 28.
69. Miquel J, Economos AC, Fleming J, et al., Exp Gerontol, 15, 1980, с. 575.
70. Huemer R. P., Lee K. D., Experimental gerontology, 1971, Vol. 6, no. 5, p. 327.
71. Murphy M.P., The Biochemical journal, 2009, Vol. 417, no. 1, p. 13.
72. Schriner S. E., Science, 2005, Vol. 308, no. 5730.

73. Harman D, 1992, Vol. 275,
74. Кольтовер В., Успехи геронтологии, 2002, т. 3, №4, с. 273.
75. Узбеков М.Г., Социальная и клиническая психиатрия, 2016, № 2 .
78. Азизова О.А., Осипов А.Н., Савов В.М. и др., Биофизика, 1985, т. 30, с.36.
79. Анисимов В.Н. , Арутюнян А.В., и др., Росс. физиол. журн. 1999, вып.85, №4, с. 502.
80. Гончарик И.И., Акт. проблемы теорет. и клинич. медицины, Минск, 1973, с 227.
81. Деев А.И., Осис Ю.Г., Формазюк В.Е. и др., Биофизика, 1987, т. 32, с. 629. .
82. Зенков Б. , Меньшикова Е.Б, Успехи современной биологии, 1993, т.113, вып.3, с.286.
83. Каган В.Е., Азизова О.А., Архипенко Ю.В. и др., Биофизика, 1977, т. 22, с. 625.
84. Каган В.Е., Сербинова А.Е., Минин А.А. и др., Биохимия, 1985, т. 50, с. 986.
85. Кульберг А.Я. ,Елистратова и др., Иммунология, 1986, №2, с.14-18.
86. Маянский А.Н., Маянский Д.Н., Очерки о нейтрофиле и макрофаге, Новосибирск, Наука, 1983, 264 .
87. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В., Успехи биол.химии, 1990, т.31, с. 180.
88. Обухова Л.К., Эммануэль Н.М., Успехи химии, 1983, т.52, с.353.
89. Петяев И.М., Кульберг А.Я, Иммунология, 1988, №5, с.12.
90. Подколзин А.А., Донцов В.И., Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции , М.,1995.
91. Ченеев С.Б., Вестник РАМН, 1999, №2, с.10.
92. Ambruso D.R., Johnston R.B, J.Clin. Invest., 1981, Vol.67, p.350.
93. Segal A.W., Jones O.T., Nature, 1978, Vol.276, p.515.
94. Sies H., Amer. J. Med., 1991, Vol. 9, p.31.
95. Suthanthiran M., Solomon S.D., Williams P.S. etc., Nature, 198., Vol.307, p. 276.
96. Yu.A., Olenev V.I., Suslova N.B., Cheremissina Z.P., Adv.Lipid.Res., 1980, Vol.17, p.173.
97. Ward P.A., Till G.O., Kunkel R. etc., J. Clin.Invest., 1983, Vol.72, p.789.
98. Yunis J.J, Science, 1983, Vol.221, p . 227.
99. Лукьянова Л.Д., В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты, М- Воронеж, Истоки, 2004, 8-50.
100. Altshuler L.L., Curran J.G., Hauser P. et al., Am. J. Psychiat., 1995; 152, 1139.
101. Barkovich A.J., Good W.V., Koch T.K., Berg B.O., Am. J. Neuroradiol., 1998, 14, 1119.
102. Ben-Shachar D., J. Neurochem., 2002; 83: 1241.
103. Ben-Shachar D., Zuk R., Gazawi H., Biochem. Pharmacol., 2004; 67, 1965.
104. Boles R.G., Adams K., Ito M., Li B.U., Am. J. Med. Genet., 2003; 120, 474.
105. Brown F.W., Guelfi J.D., Psychopathology, 2000; 33, 307.
106. Coulehan J.L., Schulberg H.C., J. Nerv. Ment. Dis., 1988; 176, 284.
107. Curti C., Mingatto F.E., Polizello A.C. et al., Mol. Cell Biochem., 1999; 199, 103.
108. Dror N., Klein E., Karry R. et al., Mol. Psychiat., 2002; 7, 995.
109. Fattal O., Budur K., Vaughan A.J., Franco K., Psychosomatics, 2006; 47,1.
110. Gardner A., Pagan M., Wibom R. et al., Acta Psychiat. Scand., 2003; 107, 233.
111. Gentry K.M., Nimgaonkar V.L., Psychiat. Gen., 2000; 10, 27.
112. Ghribi O., Herman M.M., Spaulding N.K., J. Neurochem., 2002; 82, 137.
113. Goldstein W.D., Marin-Garcia J., et al., J. Child. Neurol., 2000; 15, 357.
114. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A., Nature, 1988; 331, 717.
115. Norby S., Lestienne P., Nelson I. et al., J. Med. Genet., 1994; 31, 45.
116. Kawanishi C., et al., Biol. Psychiat., 1997; 41, 1137.
117. Prince J.A., Blennow K., et al., Neuropsychopharmacology, 1999; 21, 372.
118. Rathman S.C., Blanchard R.K., Badinga L. et al., J. Nutr., 2003; 133, 2119.
119. Ritsner M. , J. Clin. Psychiat., 2003; 64, 1370.
120. Saijo T., Naito E., Ito M. et al., Neuropediatrics, 1991; 22, 166.
121. Seeman P., J. Clin. Psychopharmacol., 1988; 8, 3.
122. Bialer M.G., Pavlakis S.G. et al., Neurology, 1995; 45, 286.
123. Starkov A.A., Simonyan R.A., et al., Biochim. Biophys. Acta., 1997; 1318, 173.

124. Stone K.J., Viera A.J., *Am. Fam. Physician.*, 2003; 68, 498.
125. Suzuki T., Koizumi J., Shiraishi H. et al., *Neuroradiology*, 1990; 32, 1, 74.
126. Thomeer E.C., Verhoeven W.M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1998; 64, 692.
127. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al., *Science*, 1988; 242, 1427.
128. Wang Q., Ito M., Adams K. et al., *Am. J. Med. Genet.*, 2004; 131, 50.
129. Washizuka S., Kakiuchi C., et al., *Am. J. Med. Genet.*, 2003; 120, 72.
130. Whatley S.A., Curti D., Marchbanks R.M., *Neurochem. Res.*, 1996; 21, 995.
131. Whatley S.A., Curti D., Das Gupta F. et al., *Mol. Psychiat.*, 1998; 3, 227.
132. Wolyniec P.S., Pulver A.E., McGrath J.A., *J. Psychiat. Res.*, 1992; 26, 17.
133. Yovell Y., Sakeim H.A., Epstein D.G. et al., *J. Neuropsychiat.*, 1995; 7, 82.
134. Судаков Н.П., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б., Сорокиков В.А., Клименков И.В., Константинов Ю.М., *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010; 110(9): 87-91.
135. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al., *Cell*. 2020; 181(2):271.
136. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al., *Science*, 2020; 367(6483):1260-1263.
137. Hamming I., Timens W., *J. Pathol.* 2004; 203(2):631- 637.
138. Thangavel J, Nishigaki Y, et al., *J. Biol Sci.* 2013; 9(10):1057.
139. Babior B.M., *N.Eng.J.Med.* ,1978, Vol.298, p . 659.
140. Bachur N.R., Gordon S.L., Ggee M.V. , *Mol.Pharmacol.*, 1977, Vol.13, p. 901.
141. Badway J.A.,Karnovsky M.L., *Annu.Rev. Biochem.* ,1980, Vol.49, p. 695.
142. Beyer W.F., Fridovich I.//*Anal.Biochem.* 1987. Vol.161. P.566-599.
143. Bhuyan K.C., Bhuyan D.K., *Biochim. et biophys.acta*, 1977, vol.497, p. 641.
144. Bielsky B.H., Arudi R.L.,Sutherland M.W., *J.Biol.Chem.*, 1983, Vol.258, p.4759.
145. Goth L., Nemeth H., Meszaros I. , *Clin.Chem.*, 1983, Vol. 29, p. 741
146. Ioshikawa Y., Yokoo T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* , 1997, Vol. 240, p. 496.
147. Khan A.U., *Science*,1970, Vol.168, p. 476.
148. Marcuse R., Johnston L.. *J.Amer. Chem. soc.* 1973, Vol.50, p. 387.
149. Mello Filho A.C., Hoffman M.E., Meneghini R., *Biochem. J.*, 1984, Vol.218, p . 273.
150. Mercel P.B., Kearns D.R , *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972.,Vol.94, p.7244..
151. Roschupkin D.I., Pelenitsin A.B. , *Photochem.and Photobiol.* 1975, Vol.21, p .63.
152. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция, Под ред. Петрищева Н.Н. СПб.: Издательство СПбГМУ; 2003.
153. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н., *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2021; 121(6): 93.
154. Теплова Н.В., Гришин Д.В., *Медицинский алфавит*, 2020;(22),56.
155. Snezhko I.V., Ryabikina E.V., *South Russian Journal of Therapeutic Practice*, 2021; 2(2):6-15.
156. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al., *N. Engl. J. Med*, 2020;382:727-733.
157. Chen N, Zhou M, Dong X, et al., *Lancet*, 2020; 395:507-513.
158. Katzenstein A.L, Bloor C.M, Leibow A.A., *Am .J. Patho.*,1 1976; 85:209-228.159. Nicholls J.M, Poon L.M, Lee K.C et al.,*Lancet* , 2003; 361:1773-1778.
160. Barton L.M, Duval E.J., *Am. J. Clin. Pathol*, 2020;153:725-733.
161. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, *J. Thorac. Oncol.*, 2020;15: 700-704.
162. Zhu J, Ji P, Pang J, et al., *J. Med. Virol .*, 2020, April 15 .
163. Gu J, Gong E, Zhang B, et al, *J. Exp. Med* , 2005; 202: 415-424
164. Mentzer S.J, Konerding M.A., *Angiogenesis*, 2014 ;17:499-509.
165. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, *Science*, 2020; 367:1444-1448.
166. Varga Z, Flammer A.J, Steiger P et al.,*Lancet*, 2020; 395: 1417-1418.
167. Hoffmann M, Kleine-Weber H, et al., *Cell*, 2020;181(2):271.
168. Barrot L., Asfar P., Mauny F. et al.,*N. Engl. J. Med.*, 2020; 382(11): 999–1008.
169. Scaravilli V., Grasselli G., Castagna L. et al, *J. Crit Care*, 2015;30(6): 1390–1394.
170. Ding L., Wang L., Ma W., *Crit Care*, 2020; 24(1): 28.
171. Zhao H., Wang H., Sun F. et al., *Crit Care*, 2017; 21(1):184.

172. Thompson B.T, Chambers C, Liu K.D., N. Engl. J. Med., 2017; 377, 562.
173. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J., J. Thromb. Haem., 2020;1,1094.
174. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P., J. Clin. Virol., 2020, 127.
175. Han H., et al., Clin. Chem. Lab. Med., 2020, 10, 151.
176. Lillicrap D., J. Thromb. Haemost., 2020;18(4):786-787.
177. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Медицина в Кузбассе, 2019; 18, 5.
178. Попкова О.В., Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б. Современная лаборатория, 2012; 4, 59 .
179. Яворовский А.П., Карлова Е.А., Шейман Б.С, Сердце и сосуды. 2015; 3(51), 92.
180. Анохина И.П., Клименко Т.В., Вопросы наркологии., 2020; 1(184), 39.
181. Ермолаева Е.Е., Гончаров Н.В., Радиллов А.С., Токсикологический вестник, 2008; 2(89), 2.
182. Василюк В.Б., Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2008; 1(21), 218.
183. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Артериальная гипертензия , 2020; 26(2), 124.
184. Терентьева Н.Н., Попова М.А., Клиническая медицина, 2015; 2(24), 36-39.
185. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др., Нефрология. 2007; 11(4), 28.
186. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П., Казанский медицинский журнал. 2015; 96(4), 659.
187. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г. и др., Гороховская Т.Н., Рос. Мед. журнал. 2005;10(4):94-98.
188. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н. Ешева Л.А., Сиб. Мед. журнал. 2014; 29(4), 52.
189. Аксенова А.Ю., Экологическая генетика, 2020;18(2),135.
190. Guzik T.J., Harrison D.G, Drug Discovery Today, 2006;11-12, 524
191. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016;10(2):210-214.
192. Zhu et al., N. Engl. J. Med., vol. 382, no. 8, p. 727, 2020.
193. Driggin et al., J. Am. Coll. Cardiol., vol. 75, no. 18, p. 2352, 2020.
194. Bangash J., Lancet. Gastroenterol. Hepatol., vol. 5, no. 6, p. 529, 2020.
195. Mehta et al., Lancet , vol. 395, no. 10229, p. 1033, 2020.
196. Chan et al., Clin. Infect. Dis., Mar. 2020, 12,1093.
197. Fischer K. et al., Blood, vol. 109, no. 9, p. 3812, 2007.
198. You et al., Lancet Oncol., vol. 21, no. 5, p. 619, 2020.
199. Guan M. et al., Engl. J. Med., vol. 382, no. 18, p. 1708, 2020.
200. Huang M. et al., Lancet , vol. 395, no. 10223, p. 497, 2020.
201. Chen M. et al., , Lancet, vol. 395, no. 10223, p. 507–513, 2020
202. Wang M. et al., Am. J. Hematol., vol. 95, no. 6, p.131, 2020.
203. Lee et al. , N. Engl. J. Med., vol. 348, no. 20, p. 1986, 2003.
204. Zheng M. et al., Cell. Mol. Immunol., vol. 17, no. 5, p. 541, 2020.
205. Bhatraju M. et al., N. Engl. J. Med., vol. 382, no. 21, p. 2012, 2020.
206. Quet M., J. Med. Virol., Mar. 2020, 10,1007.
207. Plebani M., Clin. Chim. Acta., vol. 505, p. 190, 2020.
208. Hanet A., Clin. Chem. Lab. Med., vol.10, no.12, Mar. 2020.
209. Lippi E. J., Thromb. Haemost., vol. 120, no. 5, p. 876 (2020).
210. Wpet J., Thromb. Haemost., 2013,10,111.
211. Choudhury R., Int. J. Gen. Med., 2018, 1,431.
212. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J. et al., Lancet , 2018, 391(10131),1693.
213. Barrot L., Asfar P., Mauny F. et al., N. Engl. J. Med., 2020,382 (11), 999.
214. Мицилеско А.Е. , Звягинцев Д.А. и др., Дальневост. Фед. Ун-т, (2019), 12, с. 17.
215. Yuan X., Huang W., Ye B., Int. J. Hematol. 2020, 112(4),553.
216. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. J., Med. Virol., 2020, 92(6), 552.
217. Lu G., Wang J., Clin. Chim. Acta, 2020 , 508, 98.
218. Xu X.P., Zhang X.C., Hu S.L. et al., Crit Care Med. 2017;45(7): 727.
219. Lyons C., Callaghan M., Anaesthesia, 2020; 75(7), 843.
220. Дюпон Г. и др., 2019, Клиническая анатомия, 32 ,(1), 117.

221. Moreno-Zambrano D., Santana D., 2018, Неврология, 90 (15).
222. Földi, M. и др., (1966), Acta Anatomica, 64 ,(4), 498.
223. Да Мескита С., Фу З, Кипнис Дж., 2018, Нейрон. 100, (2), 375.
224. Илифф Дж.Дж., Ван М. и др., Sci Trans Med., 4 (147), 111.
225. Cserg, H.F. et al., (1992), Brain Pathol., 2, 269.
226. Андреева И.А., Платонов Т.А., Вестник нов. Мед. технологий, 2006, т. XIII, №4, с. 52.
227. Малашиха Ю.А. и др., Журнал невропатологии и психиатрии, 1999, №9. с. 62.
228. Louveau A. et al., Nature, 2015., 337.
229. Foldi M. et al., Z. Ges. Exp. Med., 1963, 137, p. 483.
230. Zhang N., Oppenheim J.J., J. Leukoc. Biol., 2005, 78, p. 1210.
231. Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y. et al., J. Autoimmun., 2000, 15, p. 331.
232. Whitton P.S., Br. J. Pharmacol., 2007, Vol. 150, №8, p. 963.
233. Felger J.C., Lotrich F.E., Neuroscience, 2013, 246, p. 199.
234. Theije C. et al., Eur. J. Pharmacol., 2011, 668, p. 70. .
235. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al., Biol. Psychiatry, 2010, 67, p. 446.
236. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M., Neuropsychopharmacology, 2011, 36, p. 2452.
237. Iosif R.E., Ekdahl C.T., Ahlenius H. et al., J. Neurosci., 2006, 26, p. 9703.
238. Гомазков О.А., Нейрогенез как адаптивная функция мозга, М., 2014, 30.
239. Malashkhiya Yu.A., Nadarsishvili Z.G., Malashkhiya N.Yu., Malashkhiya V.Yu., Zhurnal nevroptologii i psikhiatrii, 1999, no. 9, p. 62.
240. Louveau A. et al., Nature, 2015, 523, p. 337.
241. Aspelund A. et al., J. Exp. Med, 2015, 212, p. 991.
242. Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y. et al., J. Autoimmun, 2000, 15, p. 331.
243. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R., Trends Neurosci, 2002, 25, p. 154.
244. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al., Nat. Rev. Neurosci, 2008, 9, p. 46.
245. McCusker R.H., Kelley K.W., J. Exp. Biol, 2013, 216, p. 84.
246. Zoppo G.J., N. Engl. J. Med, 2006, vol. 354, no. 6, p. 553.
247. Питание при COVID-19, Ж. лечащий врач, 3,03, 2021.
248. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией, 2020.
249. Карамнова Н. С., Драпкина О. М., КВТиП, 2020, №3.
250. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., и др., Клиническое питание и метаболизм, 2020, т. 1, №2, с. 56.
251. Методические рекомендации под ред. В.А.Тутельяна, М.В.Никитина, Москва, 2021, 52 Fedele, D., Nutrition 2021, 81, 11101.
252. Ochoa, J.B.; Cárdenas, D.; Goiburu, J. Parenter. Enter. Nutr. 2020, 44, 1369.
253. Palmer, K., Monaco, A., Aging Clin. Exp. Res. 2020, 32, 1189.
254. Zhao, X., Li, Y., et al., J. Parenter. Enter. Nutr. 2021, 45, 32.
255. Zhang, P., He, Z.; Yu, G., Clin. Nutr., 2021, 40, 534.
256. Ali, A.M.; Kunugi, H., Int. J. Environ. Res. Public. Health, 2021, 18, 2772.
257. Zinellu, A.; Mangoni, A.A., Front. Med. 2021, 8, 14.
258. Alexander J, Tinkov A., Nutrients, 2020, 12, 2358.
259. Mechanick, J.I.; Carbone, S., J. Parenter. Enter. Nutr. 2021, 45, 13.
260. Sawood, A.L.; Walters, E.R., Nutrients 2020, 12, 3230.
261. Cheung, K.S., Gastroenterology, 2020, 159, 81.
262. Bottari, B.; Castellone, V.; Neviani, E., Int. J. Food Sci. Nutr. 2021, 72, 293.
263. Aslam M.F, Majeed S., A mini review Vitam. Miner., 2017, 6, 153.
264. Gleeson M, Nieman D.C., J. Sports Sci., 2004, 22, 115.
265. Khayyat-zadeh S.S., J. Nutr. Food Security, 202, 5(2), 96.
266. Wypych T.P, Marsland B.J, Ubags N.D., Ann. Am. Thorac. Soc., 2017, 14, 339.
267. Мелехин А.И., Национальный психологический журнал, 2020, т. 39, № 3, с. 19.
268. Vood C., J. Sleep Res., 2018, Vol. 3, № 2, p. 21.

269. Sheng J., J. Cell. Mol. Med., 2019, Vol. 23, № 1, p. 2324.
270. Sanderson W.C., Arunagiri V., Journal of contemp. psychotherapy, 2020, Vol. 9, p. 13.
271. Мелехин А.И., Вестник Удмуртского университета, 2021, т. 31, № 1, с. 22
272. Melehin A.I., Practical Neurology, 2021, Vol.3, №.1, p. 7.
273. Melehin A.I., Archives in Neurology & Neuroscience, 2021, Vol. 9, № 5, p.17.
274. Медведев В.Э и др., Журнал неврологии и психиатрии, 2007, №7, с. 25.
275. Калинина С.Ю. и др., Обзрение психиатрии и медицинской психологии, №4, 2009.
276. Татарский Б.А, Бисерова И.Н., Справочник поликлинического врача, 2007, №9, с.28.