

Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор

А.А. Шульдяков[✉], А.Н. Смагина, К.Х. Рамазанова, Е.П. Ляпина, Ю.Р. Чаббаров, Н.А. Шешина, А.А. Жук

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Неблагоприятный исход у больных COVID-19 в начальной фазе заболевания часто обусловлен развитием цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункцией, сдвигами в системе гемостаза, микроангиопатией, ангиоцентрическим воспалением и патологическим ангиогенезом, что требует прицельного терапевтического воздействия на данные звенья патогенеза, однако в настоящее время все еще не определен препарат с доказанной высокой эффективностью. В текущем обзоре проведен анализ литературных данных по патогенезу поражения сосудистого звена гомеостаза организма, эндотелиальной дисфункции и возможных путей коррекции имеющихся сдвигов у пациентов с COVID-19. При снижении содержания кислорода в ткани одним из важнейших механизмов адаптации служит активация сукцинатоксидазного пути, но в условиях длительной гипоксии и интоксикации запас сукцината быстро истощается. Именно поэтому экзогенное введение янтарной кислоты может усилить адаптационные возможности организма и улучшить прогноз у пациентов с COVID-19. Препараты янтарной кислоты способствуют нормализации энергообмена и уменьшению окислительного стресса, особенно в комбинации с инозином, никотинамидом и рибофлавином, и широко используются в клинической практике при различных нозологических формах. С учетом анализа данных о механизмах клинических эффектов сукцинатсодержащих препаратов данную группу медикаментов можно рассматривать как перспективную в отношении коррекции сосудистых нарушений при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, сукцинаты, Реамберин®, Цитофлавин®, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Шульдяков А.А., Смагина А.Н., Рамазанова К.Х., Ляпина Е.П., Чаббаров Ю.Р., Шешина Н.А., Жук А.А. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор. Терапевтический архив. 2023;95(11):1004–1008. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202487

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review

Andrey A. Shuldyakov[✉], Anna N. Smagina, Kristina Kh. Ramazanova, Elena P. Lyapina, Yusef R. Chabbarov, Natalia A. Sheshina, Alena A. Zhuk

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

The adverse outcomes in patients with COVID-19 in the initial phase of the disease are often due to the development of cytokine storm, endothelial dysfunction, shifts in the hemostasis system, microangiopathy, angiocentric inflammation, and pathological angiogenesis, which require targeted therapy. Unfortunately, to date, there is still no drug with proven high efficacy. This review is to analyse the literature data on the pathogenesis of vascular homeostasis lesions and possible ways to correct the existing shifts in patients with COVID-19. When the oxygen content in the tissue decreases, one of the most important mechanisms of adaptation is the activation of the succinate oxidase pathway, but under conditions of prolonged hypoxia and intoxication, the succinate reserve is rapidly depleted. That is why exogenous of succinic acid can enhance the adaptive capabilities of the organism and improve the prognosis in patients with COVID-19. Succinic acid preparations contribute to normalization of energy exchange and reduction of oxidative stress, especially in combination with inosine, nicotinamide and riboflavin and are widely used in clinical practice in various nosological forms. Taking into account the analysis of data on the mechanisms of clinical effects of succinate-containing preparations, this group of drugs can be considered as promising with regard to the correction of vascular disorders in COVID-19.

Keywords: COVID-19, succinates, Reamberin®, Cytoflavin®, endothelial dysfunction

For citation: Shuldyakov AA, Smagina AN, Ramazanova KKh, Lyapina EP, Chabbarov YuR, Sheshina NA, Zhuk AA. Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):1004–1008. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202487

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шульдяков Андрей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней. E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

[✉]Andrey A. Shuldyakov. E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

Смагина Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Anna N. Smagina. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Рамазанова Кристина Христофоровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0002-5249-4888

Kristina Kh. Ramazanova. ORCID: 0000-0002-5249-4888

Ляпина Елена Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Elena P. Lyapina. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Чаббаров Юсеф Рустямович – студент 6-го курса лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1872-2154

Yusef R. Chabbarov. ORCID: 0000-0002-1872-2154

Шешина Наталья Андреевна – ассистент каф. инфекционных болезней. ORCID: 0009-0003-2279-5430

Natalia A. Sheshina. ORCID: 0009-0003-2279-5430

Жук Алена Александровна – ординатор каф. инфекционных болезней. ORCID: 0000-0002-5236-0871

Alena A. Zhuk. ORCID: 0000-0002-5236-0871

Введение

За период развития пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 – унесла десятки миллионов жизней больных, и поныне продолжая «пожинать жатву». Причинами смерти большинства пациентов в острый период заболевания явились дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром, а также сепсис с полиорганной недостаточностью. Одни из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 – чрезмерная активация воспалительного ответа (цитокиновый шторм), эндотелиальная дисфункция, сдвиги в системе гемостаза, микроангиопатия, ангиоцентрическое воспаление и патологический ангиогенез, которые вносят значительный вклад в развитие неблагоприятного исхода у больных COVID-19 в начальной фазе болезни [1].

Однако как в раннем, так и отдаленном катамнезе у пациентов существенно выше риски летальных исходов от причин, связанных с сосудистыми нарушениями (инфарктов, инсультов и пр.). Определенную роль в развитии неблагоприятных исходов заболевания играет наследственная предрасположенность, но, безусловно (как показано в большом количестве клинико-эпидемиологических исследований), определяющими факторами риска становятся возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и ряд др. Нельзя также исключить ятрогенные моменты: терапия COVID-19 (особенно на начальных этапах пандемии) осуществлялась на основе мнения экспертов и отдельных врачей (без проведения соответствующих клинических исследований), нередко с использованием препаратов off-label, и в лучшем случае не наносила вреда пациентам. Значительное количество медикаментов не показали никакой эффективности ни при ближайших, ни при отдаленных результатах лечения, только многократно увеличились затраты на его проведение.

Сложное полиэтиологичное происхождение эндотелиальной дисфункции при COVID-19, часто разнонаправленный характер сдвигов в системах микроциркуляции, сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, ангиогенеза крайне затрудняют подходы к выбору средств, способных корригировать имеющиеся изменения в этих звеньях гомеостаза организма человека без нарушения ключевого правила терапии: «Не навреди!» В связи с этим актуализируются поиски средств, обладающих «мягкими» универсальными механизмами воздействия на ключевые звенья патогенеза COVID-19, способными, в том числе, прямо или косвенно влиять на восстановление функции эндотелия на фоне имеющихся гипоксемических и метаболических сдвигов при инфекции SARS-CoV-2.

Цель исследования – анализ современных литературных данных по патогенезу поражения сосудистого звена гомеостаза организма и возможных путей коррекции имеющихся сдвигов у пациентов с COVID-19.

К настоящему моменту достоверно известно, что SARS-CoV-2 оказывает прямое влияние не только на сосуды респираторного тракта, но и другие органы и системы, вызывая эндотелиальную дисфункцию. При этом повреждение эндотелия при COVID-19 связано как непосредственно с проникновением SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки, так и с развитием цитокинового шторма. Все больше данных свидетельствует о том, что инфекция SARS-CoV-2 приводит ко множественным случаям эндотелиальной дисфункции, включая повреждение эндотелия, снижение биодоступности оксида азота (NO), окислительный стресс, гиперпроницаемость и адгезию лейкоцитов, разрушение эндотелиального гликокаликса, старение и разрушение эн-

дотелия, эндотелиально-мезенхимальный переход, гиперкоагуляцию, тромбоз и мн. др. [2–5].

Инфицирование клеток SARS-CoV-2 осуществляется в том числе путем его взаимодействия с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2), при этом интенсивная экспрессия АПФ 2 эндотелиальными клетками делает их мишенью для вируса [6]. В работе A. Sfera и соавт. выдвинуто предположение о том, что нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы и повышенная продукция ангиотензина II, индуцированная COVID-19, в свою очередь, вызывает преждевременное старение и апоптоз эндотелиальных клеток [7].

Состояние цитокинового шторма, возникающее при COVID-19 и характеризующееся повышенным уровнем циркулирующих цитокинов (в особенности интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α), дополнительно повреждает эндотелий сосудов и способствует развитию эндотелиита [8].

Основным механизмом поддержания физиологических функций эндотелиального гомеостаза является NO. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19, опосредованная окислительным стрессом (чрезмерным образованием оксидантов и уменьшением антиоксидантов), характеризуется снижением биодоступности NO посредством активации НАДФН-оксидазы 2 при участии активных форм кислорода и увеличением содержания вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1, ангиотензина II), что приводит к протромботическому и провоспалительному состоянию сосудов с экспрессией провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [9–11].

В исследовании V. Montiel и соавт. показано, что ранняя инфекция SARS-CoV-2 связана с дисбалансом между обострением окислительного стресса и сниженной биодоступностью NO, пропорциональной тяжести заболевания [12]. Результаты другого исследования позволяют предположить то, что окислительный стресс ассоциирован с тромботическими осложнениями у пациентов с COVID-19 [13]. Гиперпродукция активных форм кислорода вызывает окисление макромолекул, что влечет за собой апоптоз клеток, индукцию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов [5, 14, 15].

Гипоксия, являясь ключевым пусковым фактором в развитии эндотелиальной дисфункции, вызывает активацию эндотелиальных клеток, нарушение митохондриального дыхания и, соответственно, окислительный стресс и воспаление. К настоящему времени известно, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к снижению регуляции цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования респираторных клеток человека, что также свидетельствует о митохондриальной дисфункции и предположительно способствует усилению аэробного гликолитического метаболизма [16]. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) является специфическим регуляторным белком, активность которого увеличивается при гипоксии. Его роль в патогенезе COVID-19 окончательно не определена. С одной стороны, HIF-1 α , снижая экспрессию рецептора АПФ 2 и сериновых протеаз и повышая экспрессию фермента металлопротеазы, способного отщеплять АПФ 2 от поверхностной мембраны альвеолоцита, приводит к снижению инвазивности SARS-CoV-2 через белки, контролирующие проникновение вируса в клетки. С другой стороны, активация HIF-1 α может привести к развитию цитокинового шторма в результате экспрессии иммунных клеток, продуцирующих большое количество провоспалительных цитокинов [17].

Существенное значение в патогенезе COVID-19 отводится повышенному уровню циркулирующего интерлейкина-6, который продуцируется в том числе и эндотелиоцитами [18]. Данный цитокин обладает способностью усиливать адгезию лейкоцитов и снижать биодоступность NO, активируя окислительный стресс, что приводит к увеличению проницаемости эндотелия с инфильтрацией сосудистой стенки циркулирующими лейкоцитами [19–21].

Важная роль в регуляции функций эндотелиальных клеток, таких как коагуляция, воспаление, тонус и проницаемость сосудов, ангиогенез, отводится эндотелиальному гликокаликсу. Неповрежденный эндотелиальный гликокаликс, представляющий собой богатую протеогликанами и гликопротеинами микроструктуру, может препятствовать адгезии возбудителя COVID-19, однако нарушение его структуры приводит к гипервоспалительной реакции и окислительному стрессу, повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, так как нарушение целостности гликокаликса способствует взаимодействию S-белка и АПФ 2 и облегчает проникновение вируса [22–26].

Сегодня основным подходом в коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19 с учетом ключевых патогенетических факторов является сочетанное применение гипотензивных, антиагрегантных, антикоагулянтных, гиполипидемических препаратов, нередко глюкокортикостероидов и средств упреждающей терапии, но очевидно то, что до сих пор не существует единого мнения о целесообразности и эффективности рекомендуемых схем лечебных мероприятий.

Учитывая, что гипоксия – ведущий компонент патогенеза многих заболеваний, представляется перспективным назначение при COVID-19 препаратов, обладающих способностью корректировать гипоксемические и метаболические сдвиги при данной инфекции.

На начальном этапе гипоксии одним из важнейших механизмов адаптации служит активация сукцинатоксидазного пути [27]. В условиях длительной гипоксии и интоксикации запас сукцината быстро истощается, что приводит к усугублению гипоксии и энергодефицита. В этой ситуации экзогенное введение янтарной кислоты (ЯК) может позволить усилить адаптационные возможности организма, снизить выраженность воспаления и интоксикации, корригировать эндотелиальную дисфункцию [28].

Сукцинаты могут способствовать восстановлению газообмена в легких, купированию тканевой гипоксии, стабилизации клеточных мембран, гепато- и нефропротекции, что усиливает детоксикационную функцию данных органов. Спектр эффектов ЯК чрезвычайно широк: активация супероксиддисмутазы, связывание свободных радикалов, модифицирование фосфолипидов и влияние на их ресинтез, гипопидемическое действие, снижение концентрации гистамина и других медиаторов воспаления [29], активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, приводящих через ряд последовательных процессов к детоксикации и нормализации микроциркуляторного кровотока [30].

Антигипоксантное и ряд системных действий сукцината обусловлены способностью влиять на белок HIF-1 α . Предположительно, меглюмина натрия сукцинат активирует HIF-1 α через ингибирование активности HIF-пролилгидроксидазы в цитозоле и стабилизацию HIF-1 α белка [31].

Препараты ЯК в зависимости от доз и схем применения могут по-разному влиять на HIF-1 α , проявляя собственно антигипоксические свойства, и, выступая гипоксантами, повышать резистентность организма к дальнейшему дефициту кислорода [32].

В России широко используемыми препаратами ЯК являются Цитофлавин® и Реамберин®. В состав препарата Цитофлавин® входят ЯК, инозин, никотинамид, рибофлавин. Реамберин® представляет собой смесь соли ЯК (меглюмина натрия сукцинат) и электролитов в физиологических соотношениях. Лечение препаратом Цитофлавин® способствует восстановлению нарушенного энергообмена (увеличивается содержание АТФ, повышается активность белков цепи переноса электронов) и уменьшению окислительного стресса (снижается концентрация активных радикалов). Нормализация плазменной концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток, являющихся маркером инфекционного повреждения эндотелия, отмечена при использовании сукцинатов в лечении нейроинфекций у детей [33]. Назначение препарата Цитофлавин® поддерживает содержание фактора роста эндотелия сосудов на высоком уровне, свидетельствуя о способности данного препарата влиять на ангиогенез [34, 35]. В ряде ситуаций терапия препаратом Цитофлавин® ведет к снижению выраженности эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [36].

Комбинация ЯК с инозином, никотинамидом и рибофлавином, несмотря на отсутствие прямого действия на микроциркуляторное и сосудистое звено гомеостаза, за счет метаболических потенциалов (предположительно) способствует восстановлению артериальной и венозной гемодинамики, а также микроциркуляции с восполнением (частично или полностью) дефицита перфузии [37, 38].

Реамберин® уменьшает выраженность системного воспалительного ответа (снижается лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов и уровень провоспалительных цитокинов) путем активации дезинтоксикационных систем организма [39]. Инфузия препарата Реамберин® повышает буферную емкость крови, что, безусловно, важно в условиях гипоксического ацидоза при COVID-19 [39]. Реамберин® оказывает антиишемический эффект при коронарной и церебральной патологиях, что дает основания ожидать аналогичного положительного эффекта при назначении для лечения COVID-19 [40, 41].

Так, исходя из механизма действия ЯК и патогенеза COVID-19, логично предположить целесообразность раннего начала терапии сукцинатами при COVID-19, т.е. в период адаптации организма к гипоксии – именно тогда, когда еще нет тяжелых повреждений клеток [42].

В настоящее время назначение сукцинатов при COVID-19 практикуется в основном для коррекции неврологического статуса [43] и сопутствующих патологий [41], накоплен положительный практический опыт применения сукцинатсодержащих препаратов как в острой фазе COVID-19, так и в терапии отдаленных последствий. Применение препарата Цитофлавин® для коррекции постковидного синдрома, согласно имеющимся данным, способствует уменьшению выраженности астении, когнитивных нарушений и тромбоцитопении (которая рассматривалась как признак малоактивного воспаления) [44, 45].

В работе И.С. Симутис и соавт. показано, что метаболический эффект препарата Реамберин® при COVID-19, возможно, повышает устойчивость эндотелия к действию повреждающих факторов и снижает его прокоагулянтную активность [46].

Заключение

Таким образом, исследование механизмов клинических эффектов сукцинатсодержащих препаратов, используемых в зависимости от преобладающего синдрома при острой

или пролонгированной инфекции COVID-19 и ее отдаленных последствиях с оценкой в том числе влияния препарата на функцию эндотелия, можно рассматривать как перспективное направление научных изысканий на современном этапе. Однако необходимо дальнейшее накопление исследовательских данных, для того чтобы однозначно ответить на вопрос об эффективности применения сукцинов при COVID-19.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АПФ 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЯК – янтарная кислота

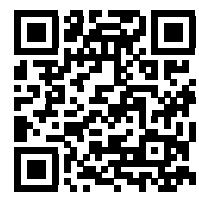
HIF – гипоксией индуцированный фактор
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Meini S, Giani T, Tascini C. Intussusceptive angiogenesis in COVID-19: Hypothesis on the significance and focus on the possible role of FGF2. *Mol Biol Rep.* 2020;47(10):8301-4. DOI:10.1007/s11033-020-05831-7
- Basta G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question. *EBioMedicine.* 2021;64:103215. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103215
- Kandhaya-Pillai R, Yang X, Tchkonja T, et al. TNF- α /IFN- γ synergy amplifies senescence-associated inflammation and SARS-CoV-2 receptor expression via hyper-activated JAK/STAT1. *Aging Cell.* 2022;21(6):e13646. DOI:10.1111/acer.13646
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0
- Scioli MG, Storti G, D'Amico F, et al. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: Potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J Clin Med.* 2020;9(6):1995. DOI:10.3390/jcm9061995
- Tarnawski AS, Ahluwalia A. Endothelial cells and blood vessels are major targets for COVID-19-induced tissue injury and spreading to various organs. *World J Gastroenterol.* 2022;28(3):275-289. DOI:10.3748/wjg.v28.i3.275
- Sera A, Osorio C, Zapata Martín Del Campo CM, et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:673217. DOI:10.3389/fncel.2021.673217
- Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-9. DOI:10.1007/s00011-020-01401-6
- Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia – the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability. *Biomolecules.* 2021;11(7):982. DOI:10.3390/biom11070982
- Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-67. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096
- Fodor A, Tiperciu B, Login C, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 – mechanisms and therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8671713. DOI:10.1155/2021/8671713
- Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2022;77:103893. DOI:10.1016/j.ebiom.2022.103893
- Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:44-57. DOI:10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
- Veenith T, Martin H, Le Breuille M, et al. High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12(1):10484. DOI:10.1038/s41598-022-13825-7
- Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis.* 2020;222(6):894-8. DOI:10.1093/infdis/jiaa349
- Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: The potential role of chronic oxidative stress. *Front Physiol.* 2021;11:605908. DOI:10.3389/fphys.2020.605908
- Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond).* 2020;17:33. DOI:10.1186/s12950-020-00263-3
- Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sci.* 2020;257:118097. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118097
- Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res.* 2002;104(2):118-23. DOI:10.1006/jsre.2002.6415
- Didion S. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2563. DOI:10.3390/ijms18122563
- Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-23. DOI:10.1038/s12276-021-00649-0
- Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life Sci.* 2021;276:119376. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119376
- Du Preez HN, Aldous C, Hayden MR, et al. Pathogenesis of COVID-19 described through the lens of an undersulfated and degraded epithelial and endothelial glycocalyx. *FASEB J.* 2022;36(1):e22052. DOI:10.1096/fj.202101100RR
- Targosz-Korecka M, Kubisiak A, Kloska D, et al. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep.* 2021;11(1):12157. DOI:10.1038/s41598-021-91231-1
- Stahl K, Gronski PA, Kiyan Y, et al. Injury to the endothelial glycocalyx in critically ill patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(8):1178-81. DOI:10.1164/rccm.202007-2676LE
- Vollenberg R, Teppe P-R, Ochs K, et al. Indications of persistent glycocalyx damage in convalescent COVID-19 patients: A prospective multicenter study and hypothesis. *Viruses.* 2021;13(11):2324. DOI:10.3390/v13112324
- Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011;9(3):31-48 [Zarubina IV.

- Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological corection. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii*. 2011;9(3):31-48 (In Russian)].
28. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016;11:121-7 [Tihonova EO, Lyapina EP, Shul'dyakov AA, Satarova SA. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;11:121-7 (In Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168811121-127
 29. Евглевский А.А., Рыжкова Г.Ф., Евглевская Е.П., и др. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2013;9:67-9 [Evglevskii AA, Ryzhkova GF, Evglevskaia EP, et al. Biologicheskaiia rol' i metabolicheskaiia aktivnost' iantarnoi kisloty. *Vestnik Kurskoi Gosudarstvennoi Sel'skokhoziaistvennoi Akademii*. 2013;9:67-9 (In Russian)].
 30. Оковитый С.В., Заплутанов В.А., Смагина А.Н., Суханов Д.С. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;9:63-8 [Okovity SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Klinicheskaiia Meditsina*. 2012;9:63-8 (In Russian)].
 31. Голубев Р.В., Смирнов А.В. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов. *Нефрология*. 2017;21(1):19-24 [Golubev RV, Smirnov AV. Expanding the frontiers of succinate-containing dialysate's effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(1):19-24 (In Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24
 32. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):37-47 [Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2013;76(5):37-47 (In Russian)].
 33. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(9):28-31 [Skripchenko NV, Egorova ES. Cytoflavin in the complex treatment of neuroinfections in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(9):28-31 (In Russian)].
 34. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:39-56. DOI:10.1146/annurev-physiol-021113-170322
 35. Карташова Е.А., Сарвилина И.В. Влияние Цитофлавина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с систолической артериальной гипертензией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(5):40-6 [Kartashova EA, Sarvilina IV. The influence of Cytoflavin on molecular mechanisms of myocardial and vascular wall remodeling in patients with systolic arterial hypertension. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2018;11(5):40-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio20181105140
 36. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., и др. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):761-70 [Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Filippova YuE, et al. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):761-70 (in Russian)]. DOI:10.18008/1816-5095-2020-4-761-770
 37. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., и др. Влияние терапии препаратом цитофлавин на состояние церебральной гемодинамики при различных стадиях гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(7):28-35 [Belova LA, Mashin VV, Kolotik-Kameneva OJu, et al. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics in patients with various stages of hypertensive disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(7):28-35 (In Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171177128-35
 38. Скрипко В.Д., Чурпий И.К., Михайлойко И.Я., и др. Включение Цитофлавина в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с признаками медиакальциноза сосудов нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(10):69-72 [Skripko VD, Churpiy IK, Mykhailoiko IYa, et al. Cytophavin inclusion in complex treatment of diabetic foot syndrome with signs of lower limb blood vessels medicalcalcinosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery* = *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(10):69-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia201810169
 39. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(5):33-6 [Mikhailova EV, Chudakova TK. Influenza in children: hematological indices of intoxication and detoxification therapy. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2015;78(5):33-6 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36
 40. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В., и др. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):78-98 [Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General Reanimatology*. 2021;17(3):78-98 (in Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
 41. Шаповалов К.Г., Цыденпилов Г.А., Лукьянов С.А., и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83:40-3 [Shapovalov KG, Cydenpilov GA, Luk'yanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiya*. 2020;83:40-3 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
 42. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(7-8):63-8 [Orlov YuP. Mitochondrial dysfunction as a problem of critical conditions. The role of succinates, myth or reality of tomorrow? *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(7-8):63-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-10046
 43. Екушева Е.В., Войтенков В.Б., Ризаханова О.А. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):33-9 [Ekusheva EV, Voitenkov VB, Rizakhanova OA. The effectiveness of Cytoflavin in complex therapy of patients with the coronavirus infection COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12):33-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20211212133
 44. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И., и др. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):45-51 [Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, et al. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):45-51. (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112110145
 45. Филиппова Н.В., Шульдяков А.А., Еремин В.И., и др. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 с легкими (додементными) когнитивными расстройствами. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2 [Filippova NV, Shul'dyakov AA, Eremin VI, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients with mild (pre-dement) cognitive disorders. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;2 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.32564
 46. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., и др. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(3-4):40-8 [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, et al. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiot i Khimioter*. 2021;66(3-4):40-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2023



OMNIDOCTOR.RU