



ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А. Н. Кондратьев¹, Л. М. Ценципер¹, В. В. Афанасьев², Ю. С. Александрович³

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург,

³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический медицинский Университет, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Проблемы, связанные с лечением тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (НКИ), побуждают врачей и ученых к поиску и использованию новых лекарственных схем. SARS-CoV-2 вызывает выраженный воспалительный, метаболический ответ организма, поражение эндотелия, развитие тяжелой гипоксии. Центральная нервная система участвует в регуляции воспалительного ответа организма на патологический агент, реализации процессов саногенеза. Создание условий для реализации генетически заложенных защитных механизмов — одна из основных терапевтических задач. Фармакологическая защита клеток более эффективна в условиях устойчивого функционального состояния — нейровегетативной стабильности. Оптимальными цитопротективными препаратами в условиях «метаболического хаоса», созданного НКИ, являются лекарственные средства, содержащие естественные энергетические субстраты. Одним из таких препаратов является Цитофлавин.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: дать теоретическое обоснование и практическое подтверждение целесообразности применения двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных НКИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: пациентам с тяжелой формой НКИ на фоне проведения нейровегетативной стабилизации вводились высокие дозы Цитофлавина, 50 мл в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: введение высоких доз Цитофлавина на фоне созданной вегетативной стабильности позволяло создать оптимальный уровень метаболической защиты клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, Covid-19, нейровегетативная стабилизация, метаболическая протекция, Цитофлавин.

Для цитирования: Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М., Афанасьев В. В., Александрович Ю. С. Двухкомпонентная модель нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных с осложненным течением коронавирусной инфекции Covid-19. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):59–66

TWO-COMPONENT MODEL OF NEUROVEGETATIVE AND METABOLIC STABILIZATION IN PATIENTS WITH COMPLICATED COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

A. N. Kondratiev¹, L. M. Tsentsiper¹, V. V. Afanasiev², Yu. S. Aleksandrovich³

¹“Polenov Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre”, Saint Petersburg, Russia

²NW State Medical University named after Ilia I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia,

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. The problems associated with the treatment of severe forms of new coronavirus infection (NCI) encourage doctors and scientists to search for and use new drug regimens. SARS-CoV-2 causes a pronounced inflammatory, metabolic response of the body, endothelial damage, and the development of severe hypoxia. The central nervous system participates in the regulation of the inflammatory response of the body to a pathological agent, the implementation of the processes of sanogenesis. Creating conditions for the implementation of genetically embedded protective mechanisms is one of the main therapeutic tasks. Pharmacological protection of cells is more effective in conditions of stable functional state — neurovegetative stability. Optimal cytoprotective drugs in the conditions of «metabolic chaos» created by the NCI are drugs containing natural energy substrates. One of these drugs is Cytoflavin.

THE AIM OF THE WORK is to provide a theoretical justification and practical confirmation of the feasibility of using a two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization in patients with NCI.

METHODS: high doses of Cytoflavin, 50 ml per day, were administered to patients with severe NCI against the background of neurovegetative stabilization.

CONCLUSION: the introduction of high doses of Cytoflavin against the background of the created vegetative stability makes it possible to create an optimal level of metabolic protection of cells.

KEY WORDS: new coronavirus infection, Covid-19, neurovegetative stabilization, metabolic protection, Cytoflavin.

For citation: Kondratiev A. N., Tsentsiper L. M., Afanasiev V. V., Aleksandrovich Yu. S. Two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization in patients with complicated course of coronavirus infection Covid-19. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):59–66

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

ВНС — вегетативная нервная система

ГАМК — гаммааминомасляная кислота

НКИ — новая коронавирусная инфекция

НВС — нейровегетативная стабилизация

ПНС — парасимпатическая нервная система

СНС — симпатическая нервная система

ЦНС — центральная нервная система

PARP — поли(АДФ-рибоза)-полимеразы

Пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 принесла в медицинское сообщество множество проблем, вопросов, дискуссий, мнений. Специфические (свойственные только этой инфекции) паттерны клинических, лабораторных, инструментальных данных, высокая летальность при тяжелых случаях заболевания и отсутствие ожидаемой эффективности от проводимой терапии, а также необходимость срочно принимать решения, не надеясь на скорое получение рекомендаций, подтвержденных методами научно-доказательной медицины. Все это в совокупности за короткое время изменило привычные протоколы и стандарты врачебного мышления. В данной статье представлена разработанная нами методика профилактики и коррекции избыточной воспалительной реакции и метаболических нарушений у больных с тяжелым и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (НКИ). Мы используем термин «двухкомпонентная модель», потому что в основе предложенной методики лежит нейровегетативная стабилизация (НВС) и упреждающее введение препарата Цитофлавин.

Патогенетическое обоснование проведения нейровегетативной стабилизации (НВС) обусловлено тем, что реакция организма на повреждающее воздействие в норме является комплексной и интегративной [1]. В зависимости от уровня протекания реакции выделяют молекулярные, клеточные, организменные, популяционные, биоценоотические стрессовые реакции [2]. У млекопитающих одной из самых распространенных, типовых является реакция «дерись (бей) или беги», описанная в 1915 г. У. Кэнноном [3]. В соответствии с учением Л. А. Орбели, «стрессоры» вызывают со стороны симпатической нервной системы адаптационную реакцию, которая выражается в изменении ее трофической регуляции [4].

Универсальный неспецифический ответ нервной системы на комплекс связанных с воспалением сиг-

налов включает множество реакций, интегрированных в биологически целесообразные функциональные системы. Наиболее характерный и универсальный ответ — это лихорадка, повышение температуры тела, которое в конечном итоге способствует ликвидации инфекционных агентов, обезвреживанию токсинов, активации метаболических процессов.

Работами последних десятилетий доказана роль центральных нейромедиаторных систем (адренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической, холинергической) в регуляции функционирования иммунной системы [5, 6].

При попадании антигена в организм локальная активация иммунных клеток приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, которые, воздействуя на рецепторы, формируют афферентные сигналы в центральной нервной системе (ЦНС). Если выброс местных медиаторов воспаления в кровоток достаточно устойчив, происходит активация двух основных осей стресса: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы (СНС). Системное влияние ЦНС на воспалительные процессы в организме осуществляется как опосредовано (через изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других «гормональных осях»), так и напрямую. Прямая нервная регуляция воспалительного ответа осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС), при этом симпатическая и парасимпатическая нервные системы играют разные роли в регуляции реакции организма больного на воспаление [7, 8].

Информацию о воспалительном процессе ЦНС получает несколькими путями: 1. Рефлекторно — через периферические нервы, левый (преимущественно афферентный) блуждающий нерв, афферентные сигналы, формирующие как системное, так и локализованное воспаление. 2. Синтез цитокинов миелиноидными клетками мозга (перивентрикулярные макрофаги, микроглия). 3. Прямое проникновение цитокинов через поврежденный гематоэнцефалический барьер [9].

Одно из первых упоминаний о влиянии СНС на воспаление можно найти в статье 1903 года. Meltzer SJ и соавт. выполнили хирургическую местную симпатэктомию уха у кроликов после провокации воспаления инокуляцией стафилококками. Они пришли к выводу, что «отношения симпатического нерва к течению воспаления обусловлены функциями, отличными от вазоконстрикции и вазодилатации» [10].

Активация симпатического отдела ВНС приводит к характерной для воспалительного процесса симптоматике: повышение артериального давления, тахикардия, увеличение частоты дыхания, повышение температуры тела. Другим основным, но менее очевидным эффектом повышения активности СНС является иммуносупрессия. С одной стороны, это приспособительная реакция, которая снижает активность реакций на чужеродный антиген, с другой стороны, это повышение восприимчивости организма к инфекции [11, 12].

Активация СНС при воспалении приводит к высвобождению нейромедиаторов: норадреналина, АТФ, нейропептида Y и оксида азота. Все нейромедиаторы оказывают непосредственное влияние на иммунные клетки: Т-и В-лимфоциты, антиген-презентирующие, стромальные клетки, гранулоциты, макрофаги и тучные клетки [11, 12].

Симпатическое влияние на иммунные клетки может быть прямым, через адренорецепторы иммунных клеток, или косвенным, через регуляцию кровотока или лимфотока, распределение и продукцию лимфоцитов, или модулируя высвобождение провоспалительных пептидов, таких как вещество P из сенсорных нервных окончаний, которые среди прочих экспрессируют α -адренорецепторы. Рекрутирование и перераспределение воспалительных клеток также контролируется СНС. СНС через β -адренорецепторы осуществляет регуляцию циркадных изменений в распределении лейкоцитов, рекрутирование моноцитов из селезенки, генерацию лейкоцитов в костном мозге [12, 13, 14].

Закрепление симпатотонии во времени формирует особое устойчивое патологическое состояние получившее название аллостаз. В условиях аллостаза симпатотония и инфекционный воспалительный процесс могут сосуществовать продолжительный период времени и оказывать влияние друг на друга. Результаты такого взаимодействия, как и его влияние на эффективность лечения, на сегодняшний день изучены недостаточно. Накопились данные, свидетельствующие о том, что хроническая активация СНС путем изменения функции иммунных клеток способствует гипертрофии и фиброзу сердца [15].

Стройную концепцию участия в воспалительном процессе парасимпатической нервной системы (ПНС) разработал коллектив лаборатории биомедицинских наук Нью-Йоркского исследовательского института, под руководством К. J. Tracey. В 2002 году он опубликовал в журнале «Nature» статью «The inflammatory reflex», в которой описал «воспалительный рефлекс» — ваго-вагальный рефлекторный механизм регуляции как локализованного, так и системного воспалительного процесса [16]. Согласно теории К. J. Tracey, афферентная информация поступает в ЦНС по афферентным порциям блуждающего нерва. Периферические вагусные афференты могут активироваться путем прямого ответа на бактериальные липополисахариды и цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α , ин-

терлейкины 1 и 6, и интерферон-гамма. Эфферентная часть блуждающего нерва передает проанализированный и встроенный в гармоничную жизнедеятельность организма сигнал клеткам органов преимущественно ретикулоэндотелиальной системы: селезенка, печень, кишечник. Поступившая таким образом информация предотвращает избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Ацетилхолин, доставленный непосредственно в клетки, воздействует на базовые процессы экспрессии генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления [17, 18].

Приведенная схема лишь в общих чертах описывает механизм участия ЦНС и ВНС в регуляции как системного, так и локализованного воспалительного процессов без учета сложных и многочисленных взаимосвязей и механизмов интеграции на системном, организменном уровне.

Дисбаланс активности СНС и ПНС — одна из причин избыточности системного воспалительного ответа. Исходя из этого, основная задача первого компонента — формирование гармоничной активности ЦНС, обеспечивающей биологически целесообразную согласованность жизнедеятельности симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

В деталях изученные метаболические нарушения, развивающиеся при гипоксии, являются теоретическим обоснованием для проведения упреждающего метаболического программирования. Один из основных патологических факторов при Covid-19 — гипоксия, которая приводит к энергетическому дефициту. Основная идея второго компонента нашей модели — предотвратить недостаточность субстратов, участвующих в окислительном фосфорелировании. В основе лежит гипотеза о возможности предупреждать некоторые метаболические нарушения путем создания повышенных концентраций субстратов и ферментов определенных метаболических цепочек.

Цель работы — дать теоретическое обоснование и практическое подтверждение целесообразности применения двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных НКИ.

Решение этих задач невозможно без создания функционального состояния вегетативной стабильности. Фармакологическое создание «лечебной доминанты», на наш взгляд, является необходимым условием для реализации действия антигипоксантов, цитопротекторов и многих других препаратов, обеспечивающих нормализацию гомеостаза. Их действие невозможно вне стабильного функционального состояния. Цель, лежащая в основе концепции «лечебной доминанты» — формирование и поддержание жизнедеятельности временно господствующей рефлекторной системы, обеспечивающей условия для саногенеза.

Какие препараты способны создать «лечебную доминанту», сформировать наиболее близкое к естественному пассивно оборонительному состоянию? Основными препаратами, на наш взгляд, являются

опиоиды и альфа-2-адреноагонисты. Ствол головного мозга формирует доминирующий регуляторный уровень за счет выключения несущественных в данный момент уровней регуляции. Составной частью нейрорегуляторных систем ствола головного мозга являются опиоидная и адренергическая антиноцицептивные системы [19]. Они способствуют функциональной интеграции многочисленных механизмов компенсации, адаптации и саногенеза при патологическом воздействии на организм. Опиоидные анальгетики и альфа-2-адреноагонисты оказывают направленное фармакологическое воздействие на нейрорегуляторные системы ствола головного мозга, способствуют сохранению его интегративных и регуляторных функций, снижению уровня симпатотонии и активизации трофотропных систем (в том числе, парасимпатической нервной системы), необходимых для саногенеза [20, 21]. Ведущая роль опиоидных анальгетиков и альфа-2 адреноагонистов в стабилизации функционального состояния вегетативной нервной системы подтверждена данными, полученными физиологами, фармакологами, патофизиологами, врачами, как в эксперименте, так и в клинической работе [22].

Адыювантные лекарственные вещества, способствующие поддержанию «лечебной доминанты», представлены гипнотиками, анксиолитиками, противосудорожными средствами, миорелаксантами.

В своей практике мы используем комбинацию фентанила и клонидина (или дексметомидина) в виде постоянной внутривенной инфузии в сочетании с гипнотиком (барбитураты и/или бензодиазепины, или пропофол). Оптимальными дозами препаратов, на наш взгляд, являются: фентанил — 0,2–1,5 мкг/кг/ч, клонидин — 0,2–1 мкг/кг/ч, дексметомидин 0,4–1,4 мкг/кг/ч, пропофол — 0,5–2 мг/кг/ч, тиопентал натрия — 1–4 мг/кг/ч, диазепам — 0,4–0,5 мг/кг, мидозалам — 0,05–0,2 мг/кг/ч. Следует подчеркнуть, что при длительном проведении лечебного наркоза (более 12 часов) использование пропофола нежелательно из-за развития «синдрома инфузии пропофола».

При умеренно выраженной вегетативной нестабильности рационально использовать клонидин или дексметомидин в указанных выше дозах.

Оценка эффективности проводимой терапии проводится по клиническим и лабораторным критериям. Клинические признаки: уровень седации от 3 до 6 баллов по шкале RAMSAY; отсутствие судорог и повышения мышечного тонуса; нормализация микроциркуляции; нормализация температуры тела; стабилизация гемодинамики, частоты дыхания; если проводится искусственная вентиляция легких — полная синхронизация с аппаратом; индекс Кердо близкий к «0». Лабораторные признаки: нормализация кислотно-щелочного состояния, содержания в крови глюкозы, альбумина, натрия, креатинкиназы.

Когда достигнута вегетативная стабильность, метаболическая защита клеток становится одной из приоритетных задач. Наиболее логичными для

решения этой задачи являются комплексные препараты, своеобразного «фармакологического аккорда», типа Цитофлавина [23].

Цитофлавин® представляет собой поликомпонентное лекарственное средство, содержащее в составе янтарную кислоту (сукцинат), никотинамид, инозин, рибофлавин. Согласно инструкции, препарат «усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминомасляной кислоты в нейронах. Цитофлавин® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани. Цитофлавин® улучшает коронарный и мозговой кровотоки, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга [24, 25, 26, 27]. Препарат включен в действующие клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Ингредиенты Цитофлавина обеспечивают последовательный ход реакций гликолиза (инозин + НАД⁺), цикла Кребса (сукцинат + рибофлавин) и фосфорилирования (рибофлавин + сукцинат), за счет чего восстанавливается метаболизм мозга и сопряженный с ним мозговой кровоток [24] (рис. 1).

По нашему мнению, препарат «выравнивает» интенсивность метаболических процессов в том числе в клеточном массиве головного мозга. Цитофлавин® оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие благодаря наличию в составе никотинамида, а также способствует снижению уровня гликемии.

Некоторые рецепторы играют особую роль в татогенезе при SARS-CoV-2 и имеют прямое отношение к разбору действия цитофлавина. Так, сверхэкспрессия важного арилуглевородородного рецептора и, связанного с ним, ядерного НАД⁺-потребляющего фермента поли-(АДФ-рибоза) — полимеразы-1, более известного как PARP-1, и расположенных во всех без исключения клетках, вызывает разрушение НАД⁺-содержащих белков и массовую гибель клеток из-за критического снижения АТФ в них. Активацию PARP-1 можно назвать «Аппиевой дорогой», приводящей больного к COVID-19 к смерти [23, 28, 29]. Никотинамид — легкодоступный ингибитор PARP-1. Рецептуры с никотинамидом, оказывают выраженное лечебное действие при SARS-CoV-2, особенно, у лиц пожилого возраста. Цитофлавин, — готовая рецептура, которая содержит никотинамид, для назначения в качестве ингибитора PARP-1 [23].

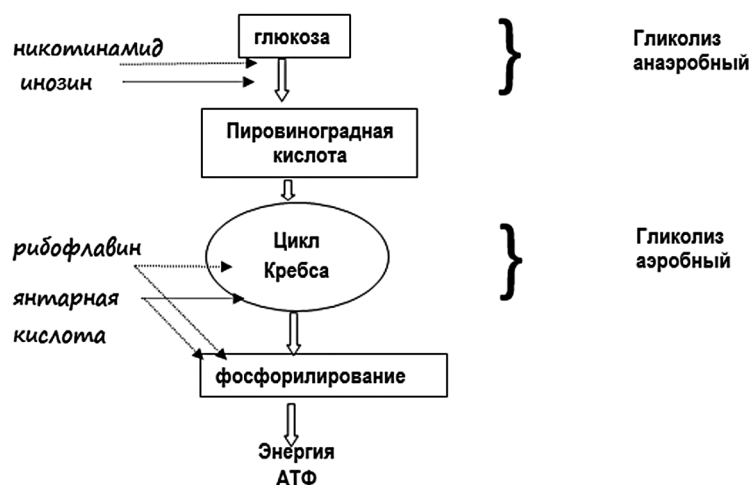


Рисунок 1. Точки приложения ингредиентов цитофлавина в промежуточном обмене веществ (ингредиенты препарата «покрывают» многие реакции промежуточного обмена).

Figure 1. Points of application of cytoflavin ingredients in intermediate metabolism (drug ingredients “cover” many reactions of intermediate metabolism).

За время лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 нами была разработана схемы введения Цитофлавина, обеспечивающая, на наш взгляд, оптимальный уровень «метаболического программирования» при этой патологии.

Схема введения препарата Цитофлавин® пациентам старше 18 лет со среднетяжелым течением Covid 19 может быть стандартной: 10 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно в разведении на 250 мл физиологического раствора. Пациентам с массой тела более 90 кг вводится 20 мл препарата 2 раза в сутки в разведении на 250 мл физиологического раствора.

При наличии в инфекционном отделении инфузомата, хорошей переносимости препарата, а также больным с тяжелым течением Covid 19 предлагается более интенсивная схема «метаболического программирования»: 10 мл Цитофлавина® внутривенно в течение 30 минут в разведении на 250 мл физиологического раствора, после этого начинается постоянная внутривенная инфузия 50 мл Цитофлавина® со скоростью 5 мл в час. В ночное время инфузия не проводится. Таким образом, пациент получает 60 мл препарата в сутки (рис. 2). Эта схема применяется только у больных с устойчивой нейровегетативной стабильностью.

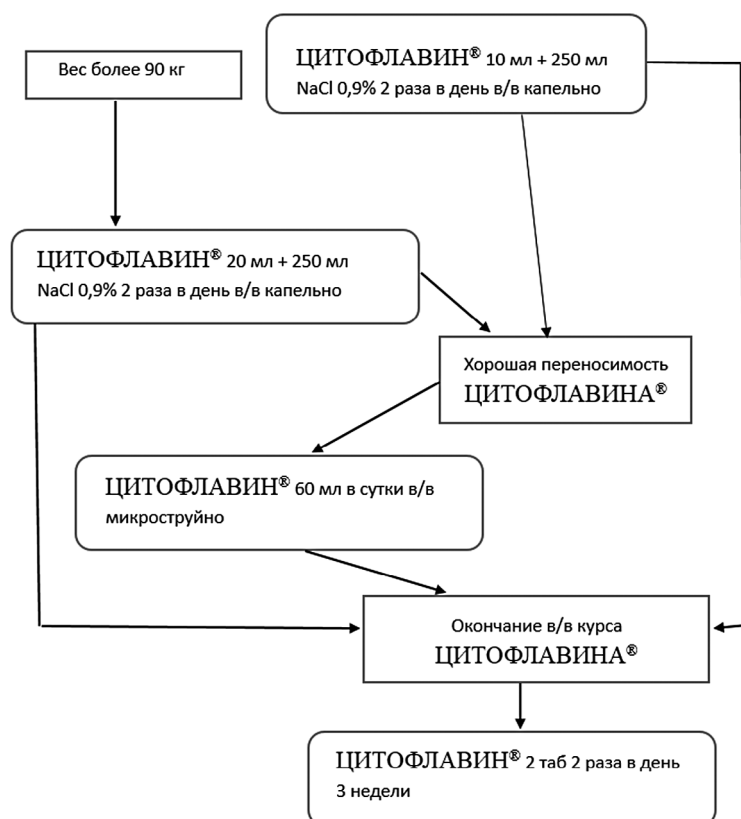


Рисунок 2. Схема «метаболического программирования» у пациентов со среднетяжелым течением Covid 19.
Figure 2. The scheme of «metabolic programming» in patients with moderate severe Covid 19.

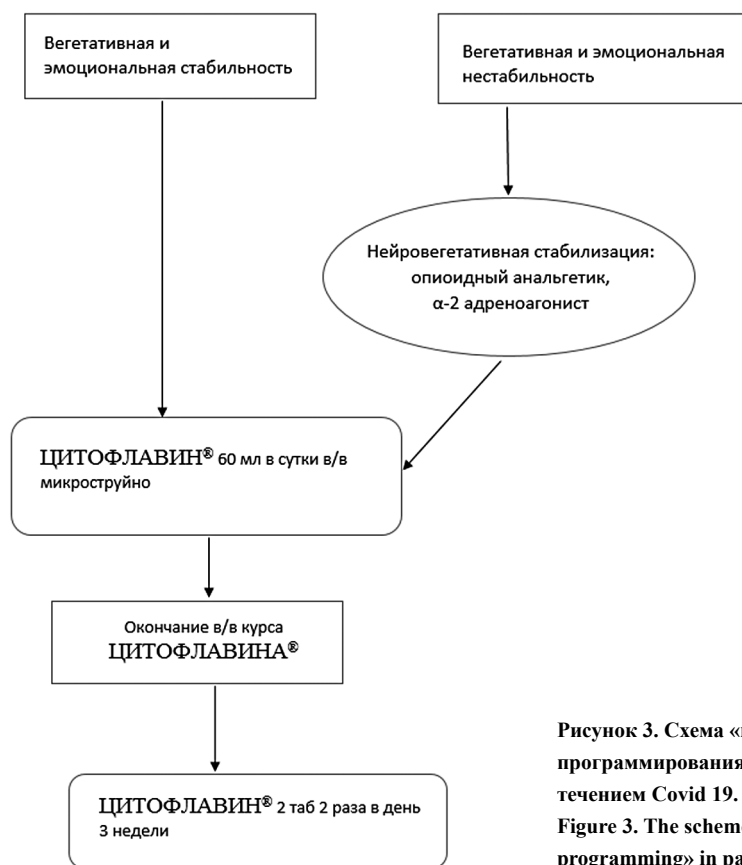


Рисунок 3. Схема «метаболического программирования» у пациентов с тяжелым течением Covid 19.
Figure 3. The scheme of «metabolic programming» in patients with severe Covid 19.

У пациентов с тяжелым течением НКИ, при симптомах симпатотонии, делирия, болевом синдроме терапия проводится в отделении реанимации или интенсивной терапии и начинается с инфузии вегетостабилизирующих препаратов. При достижении вегетативной стабильности начинается инфузия Цитофлавина, вегетостабилизирующая терапия в дальнейшем продолжается параллельно с введением Цитофлавина® (рис. 3).

Длительность проведения вегетостабилизирующей терапии определяется клинически, пациент 1 раз в 2–5 дней выводится в «диагностическое окно», когда введение препаратов прекращается и оценивается активность симпатической нервной системы, выраженность болевого синдрома. В зависимости от результатов принимается решение о продолжении или прекращении вегетостабилизирующей терапии.

Обязательным условием для начала терапии Цитофлавином® является соблюдение общереанимационных принципов: адекватная гемодинамика, микроциркуляция и удовлетворительная оксигенация. Мы начинали терапию при SpO₂ не менее 95 % и PaO₂ не менее 80 mmHg. Каких-либо нежелательных явлений, которые можно было бы связать с такой схемой введения и суточной дозой Цитофлавина®, мы не наблюдали. Поскольку постоянная внутривенная инфузия препарата проводится на фоне вегетостабилизирующей терапии, нет оснований опасаться клинически значимых колебаний артериального да-

вления, частоты сердечных сокращений, судорожной активности на электроэнцефалограмме.

Противопоказанием к использованию этой методики может быть только индивидуальная непереносимость входящих в состав Цитофлавина® компонентов.

Весь комплекс необходимой пациенту фармакотерапии проводится на этом фоне по общим правилам и рекомендациям.

Продолжительность внутривенной терапии Цитофлавином® составляет 7–14 дней. В дальнейшем пациент переводится на таблетированные формы препарата: 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 недель. При невозможности приема таблетированных форм per os (наличие назогастрального зонда, гастростомы), продолжается внутривенная инфузия Цитофлавина® до стабилизации состояния пациента. Повторные курсы введения Цитофлавина®, особенно больным сахарным диабетом, рекомендуется проводить 2–3 раза в год.

Заключение. Среднетяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции Covid-19 характеризуется развитием цитокинового шторма, делирия, болевого синдрома, симпатотонией, гипоксемией и гипоксией органов и тканей. Одной из важнейших задач в лечении НКИ является снижение активности воспалительного ответа, создание условий для активации саногенетических механизмов, сохранения регуляторных и интегративных функций ЦНС. Оптимальными препаратами, обеспечивающими решение этих задач, являются опиоиды и альфа-2 адrenoагонисты. В усло-

виях вегетативной нестабильности действие большинства препаратов значительно снижено или отсутствует. Обеспечение вегетативной стабильности, создание лечебной доминанты, направленной на реализацию саногенетических процессов будет также способствовать реализации цитопротективных функций различных препаратов, в том числе Цитофлавина.

Ингредиенты Цитофлавина, «собранные» вместе, выполняют «ремонтную функцию», восстанавливая пострадавшие метаболические цепочки в промежуточном обмене веществ и окислительном фосфорилировании, а это гарантия энергобезопасности. В стадии заболевания, когда еще отсутствуют грубые нарушения метаболических процессов, а преобладает «информационный хаос», Цитофлавин эффективен, по-видимому, как фармакологический комплекс, программирующий определенный уровень окислительного фосфорилирования. На наш взгляд, создание вегетативной стабильности и высокие дозы цитопротективных препаратов, в частности Цитофлавина, могут защитить клетки от гипоксии и энергетического голодания, обеспечить необходимый для данного функционального состояния уровень метаболизма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Кондратьев Анатолий Николаевич/ Kondratyev Anatolij Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Ценципер Любовь Марковна/ Tsentsiper Lyubov' Markovna <https://orcid.org/0000-0001-7527-7707>

Александрович Юрий Станиславович/ Aleksandrovich Yurij Stanislavovich — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Афанасьев Василий Владимирович/ Afanas'ev Vasilij Vladimirovich — <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Литература/References

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1975 [Anohin P. K. Essays on the physiology of functional systems. M.: Medicina; 1975 (in Russ)]
2. Дерюгина А. В., Мартусевич А. А., Веселова Т. А. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма. Известия Уфимского научного центра РАН. 2015;3:58–63 [Deryugina A. V., Martusevich A. A., Veselova T. A. Molecular and cellular mechanisms of stress response realization in the organism. Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra RAN. 2015;3:58–63 (in Russ)].
3. Cannon W. B. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. New York; London: Appleton and Company; 1915
4. Орбели Л. А. Lectures and reports. 1922–1949 гг., М.; Л.: Изд-во АН СССР; 1949 [Orbeli L. A. Lekcii i doklady 1922–1949 gg., М.; Л.: Izd-vo AN SSSR; 1949 (in Russ)]
5. Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. Иммунология. 2017;38(1):49–59 [Samotrueva M. A., Yaseniyavskaya A. L., Tsbizova A. A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. Immunology. 2017;38(1):49–59 (in Russ)]. doi:10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
6. Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медкнига; 2010 [Kryzhanovskij G. N., Akmaev I. G., Magaeva S. V., Morozov S. G. Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology. M.: Medkniga; 2010 (in Russ)]
7. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: Good ideas, good treatments, or both? American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2015;309(12): H1999-H2001
8. Tanaka S, Hammond B, Rosin DL et al. Neuroimmunomodulation of tissue injury and disease: an expanding view of the inflammatory reflex pathway. Bioelectron Med. 2019; Aug 13;5:13. doi: 10.1186/s42234-019-0029-8
9. Sepsis and non-infectious systemic inflammation. From biology to critical care. Edit. by Jean-Marc Cavaillon and Cristophe Adrie, Wiley-VCH Verlag GmH&Co KGaH, Weinheim. 2009;425
10. Meltzer SJ, Meltzer C: On a difference in the influence upon inflammation between the section of the sympathetic nerve and the removal of the sympathetic ganglion. J Med Res. 1903;10:135–41
11. Jänig W. Sympathetic nervous system and inflammation: A conceptual view. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2014;182:4–14. doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.004.
12. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(6):504. doi:10.1186/s13075-014-0504-2
13. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: Good ideas, good treatments, or both? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Dec 15;309(12): H1999–2001. doi:10.1152/ajpheart.00826.2015.
14. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: The brain and the immune system. Pharmacological Reviews. 2000;52(4):595–638
15. Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. J Neuroinflammation. 2016; 13: 40. doi:10.1186/s12974-016-0500-3
16. Tracey K. J. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420:853–9. doi:10.1038/nature01321.
17. Oke S.L, Tracey K. J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: Physiology of the inflammatory reflex. Journal of Leukocyte Biology. 2008;83(3): 512–7. doi: 10.1189/jlb.0607363

18. Tracey K. J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007;117: 289–296. doi: 10.1172/JCI30555
19. Неспецифические системы мозга. Под ред. Кратина Ю. Г., Сотниченко Т. С. Л.: Наука; 1987 [Nonspecific brain systems. Pod red. Kratina YU.G., Sotnichenko T. S. L.: Nauka; 1987 (in Russ)]
20. Кондратьев А. Н., Назаров Р., Румянцева М. В., Ценципер Л. М. Альфа-2 адrenoагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей. Санкт-Петербург; 2020 [Kondrat'ev A. N., Nazarov R., Romyanceva M. V., Tsentsiper L. M. Alpha-2 adrenoagonists in neuroanesthesiology and intensive care: a manual for doctors. Sankt-Peterburg; 2020 (in Russ)]
21. Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М., Кондратьева Е. А. и др. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. Анестезиология и реаниматология. 2014;1:82–4 [Kondratyev A. N., Tsentsiper L. M., Kondratyeva E. A. et al. Neurovegetative stabilization as a pathogenetic therapy for brain damage Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014;1:82–4 (in Russ)]
22. Kondratyev A. N. Usage of alpha-2 agonists and opioids in neuroanesthesia: twenty years of experience. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2004;23(3):192–5.
23. Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции Covid-19. Под ред. Кондратьева А. Н. Санкт-Петербург, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада; 2021;132 [Certain aspects of the treatment of patients with a severe form of coronavirus infection COVID-19 A Handbook for Doctors / Edited by Professor A. N. Kondratiev. Sankt-Peterburg, Associaciya anesteziologov-reanimatologov Severo-Zapada; 2021;132 (in Russ)]
24. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике: монография. — СПб.: Тактик-Студио, 2010.— 80 с. [Afanas'ev V. V., Luk'yanova I. YU. Features of the use of cytoflavin in modern clinical practice: monograph. SPb.: Taktik-.Studio; 2010;80 (in Russ)]
25. Маджидова Ё. Н., Усманова Д. Д., Байтурсунова Ж. М. Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;9:57–62 [Madzhidova E. N., Usmanova D. D., Baïtursunova Zh. M. Dynamics of the symptoms of chronic ischemia during the treatment with Cytoflavin. ZHurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2012;9:57–62 (in Russ)]
26. Орлов Ю. П. Сукцинаты при критических состояниях и ответы на вопросы: Почему? Зачем? Кому? Когда? Сколько? СПб.; 2020;248 [Orlov YU.P. Succinates in critical conditions and answers to the questions: Why? What for? To whom? When? How much? SPb.; 2020;248 (in Russ)]
27. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., et al. Mitochondrial complex I deactivation is related to superoxide production in acute hypoxia. *Redox Biol.* 2017;12:1040–51 doi: 10.1016/j.redox.2017.04.025.
28. Abdulla A-B Badaway Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Review Biosci Rep.* 2020; Oct 30;40(10): BSR 20202856. doi: 10.1042/BSR 20202856.
29. Huizenga R. Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series. August 17, 2020. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>