

Патобιοхимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса

Сарвилина И.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Наумов А.В.⁴

¹ООО «Медицинский центр "Новомедицина"», Ростов-на-Дону; ²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН», Москва; ³Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;

³Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ⁴Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В обзоре рассмотрены эпидемиология и клинические проявления неврологических долгосрочных эффектов COVID-19, основные патобιοхимические механизмы и интегральные схемы нарушения редокс-статуса при COVID-19, такие как уменьшение выработки аденозинтрифосфата, снижение уровней жирных кислот, ацилкарнитина и аминокислот, нарушение окислительного фосфорилирования, нарушение гликолиза, гипометаболическое состояние, редокс-дисбаланс с повышением уровней пероксидов и супероксидов, изопропанов, снижением концентраций α -токоферола, веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, повышенный нитрозативный стресс с увеличением индуцибельной синтазы оксида азота, оксида азота, пероксинитрита и нитрата. Представлены нейропротективные подходы, направленные на подавление эксайтотоксичности, оксидативного стресса и нейровоспаления. Проанализированы современные данные о взаимосвязи механизмов возникновения нейропротективных эффектов хондроитина сульфата и его производных (дисахарид гликопротеина хондроитина сульфата) и особенностей их химической структуры. Обсуждаются механизм действия и нейропротективные эффекты хондроитина сульфата и его производных при синдроме усталости у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV2 (регуляция активности сигнального пути PKC/PI3K/Akt, увеличение уровня гемоксигеназы-1, уменьшение активных форм кислорода). Аргументирована позиция, согласно которой хондроитин сульфат и его производные могут стать перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; неврологические симптомы; редокс-статус; хондроитин сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Громова ОА, Наумов АВ. Патобιοхимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115

Pathobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration

Sarvilina I.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Naumov A.V.⁴

¹Medical Centre «Novomeditina», Rostov-on-Don; ²Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Big Data Storage and Analysis Center, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ²42, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia;

³27, Lomonosovskiy Prosp., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁴16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

The review examines the epidemiology and clinical manifestations of COVID-19 long-term neurological effects, main pathobiochemical mechanisms, and integrated circuits of redox status impairment in COVID-19, such as the decrease of adenosine triphosphate production, fatty acids levels, acylcarnitine, and amino acids, impairment of oxidative phosphorylation and glycolysis, hypometabolic state, redox imbalance with the increase of peroxides and superoxides, isopropanes, the decrease of α -tocopherol, substances reacting with thiobarbituric acid, increased nitrosative stress with the increase of inducible synthase of nitric oxide, nitric oxide, peroxynitrite, and nitrate. Neuroprotective approaches aimed at suppressing excitotoxicity, oxidative stress, and neuroinflammation are presented. Recent data on the relationship between mechanisms of chondroitin sulfate and its derivatives (chondroitin sulfate glycoprotein disaccharide) neuroprotective effects and characteristics of their chemical structure are analyzed. The mechanism of action and neuroprotective effects of chondroitin sulfate and its derivatives in fatigue syndrome in patients with SARS-CoV2 infection are discussed (regulation of the PKC/PI3K/Akt activity, the increase of heme oxygenase-1 level, the decrease of reactive oxygen species). The position that chondroitin sulfate and its derivatives can become promising drugs to prevent the long-term neurological effects of COVID-19 is reasoned.

Keywords: COVID-19; neurological symptoms; redox status; chondroitin sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Gromova OA, Naumov AV. Pathobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115

С момента регистрации в декабре 2019 г. новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в Китае (Ухань) более 200 млн человек инфицированы, в том числе в России — более 7 млн человек, и более 4,5 млн человек умерли от коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) в мире, в том числе в России — свыше 190 тыс. человек [1]. Около 10–30% человек в мире страдают от долгосрочных последствий этого заболевания [2]. В обзоре мы применяем термин «долгосрочные эффекты COVID-19», включающий симптомы, признаки или отклонения от физиологического диапазона клинических параметров, сохраняющиеся через 2 нед или более после перенесенного заболевания COVID-19 при отсутствии возвращения организма человека к исходному уровню здоровья [3]. Симптомы постковидного синдрома аналогичны синдрому постинфекционной усталости после других инфекционных заболеваний и похожи на симптомы миалгического энцефаломиелита (МЭ) / синдрома хронической усталости (СХУ) [4–6].

Сегодня проводятся исследования эффективности молекул, восстанавливающих редокс-статус при неврологических осложнениях COVID-19: глутатиона, микроэлементов (цинк, селен, витамины D, E и C, каротиноиды, полифенолы), N-ацетилцистеина, кверцетина, мелатонина, пентоксифиллина, цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината [7–13]. Перспективным является анализ применения хондроитина сульфата (ХС) по показаниям «реставрация редокс-статуса» и «эндотелиопротекция» в связи с присутствием ХС во внеклеточной матрице кровеносных сосудов и головного мозга. Целью обзора медицинской литературы явилась оценка роли ХС в восстановлении редокс-статуса в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде с учетом эпидемиологии, путей развития редокс-дисбаланса и неврологических эффектов COVID-19.

Эпидемиология и клинические проявления неврологических долгосрочных эффектов COVID-19

Представлен систематический обзор и метаанализ 15 исследований с 55 долгосрочными эффектами COVID-19 и преобладанием таких симптомов, как усталость, головная боль, боль в суставах, аносмия, агевзия и т. д., при этом отмечены дебют или прогрессирование цереброваскулярных заболеваний [14]. Наиболее частыми симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%), которые часто встречаются при МЭ/СХУ [15]. В другом исследовании 80% пациентов с постковидным синдромом составляли женщины, и частыми симптомами были утомляемость (>75%), недомогание после нагрузки (>69%) и когнитивная дисфункция («туман в голове»; >52%) [16]. У 47% пациентов с COVID-19 аносмию зарегистрировали через 4,4 дня после начала инфекции [17].

Случай МЭ/СХУ определяется как:

- 1) существенное нарушение способности функционирования дома или на работе, продолжающееся >6 мес, сопровождающееся сильной усталостью, впервые возникшее или имеющее явное начало, без существенного улучшения после отдыха;
- 2) недомогание после нагрузки любого вида (длительное обострение исходных симптомов пациента после физического/когнитивного/ортостатического напряжения или стресса, может развиваться с задержкой относительно триггера);
- 3) сон, не приносящий отдыха, *плюс один из симптомов 4 или 5*;
- 4) когнитивные нарушения *или*
- 5) ортостатическая реакция [18].

При МЭ/СХУ обнаруживались гипоперфузия и/или метаболическая дисфункция глиальных клеток и нейровоспаление с активацией астроцитов и микроглии [19], подавление оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» [20], нарушение симпатической и парасимпатической активности со снижением церебральной перфузии [21], выявлялись аутоантитела к адренергическим, мускариновым и холинергическим рецепторам [22], снижение анаэробного порога и пиковой нагрузки при оценке нейромышечной передачи после нагрузки и повышение уровня молочной кислоты в мышцах [23], включение дополнительных областей мозга для ответа на когнитивные проблемы [24]. В исследованиях цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаруживались повышенные уровни белков (α 2-макроглобулина, кератина 16, орозомукоида), связанные с повреждением и восстановлением тканей [25]. У 40% пациентов наблюдался повышенный уровень альбумина с переносом белков из системного кровообращения в ЦСЖ вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера [26].

Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19

Один из механизмов прямого проникновения и распространения SARS-CoV-2 в ткани мозга — это его продвижение в направлении от горизонтальной пластинки решетчатой кости [27]. Прямое вирусное воздействие на ткань головного мозга с использованием рецептора к ангиотензин-превращающему ферменту 2 влияет на области мозга, связанные с пищеводом, щитовидной железой, селезенкой, лимфатическими узлами, костным мозгом, яичками, яичниками, маткой и сердцем [28]. Присутствие вируса в системе кровообращения обеспечивает его проникновение в мозговой кровоток [27]. Коронавирусы достигают ЦНС посредством антеро- и ретроградного транспорта с помощью кинезинов и динеина через сенсорные и моторные нервные окончания [29]. SARS-CoV-2 распространяется

в ЦНС через кишечную ветвь блуждающего нерва и симпатический афферентный нерв [30].

Активация микроглии и астроцитов усиливается продукцией активных форм кислорода и оксида азота (NO) [31]. Аденозинтрифосфат, образующийся при апоптозе нейронов, активирует микроглию, которая высвобождает глутамат, ингибирующий комплекс IV дыхательной цепи митохондрий [32]. Митохондриальная дисфункция объясняет сообщения о лактате в головном мозге и ЦСЖ пациентов с МЭ/СХУ.

Взаимодействие между белком эритроцитов Band 3 и белком S1 вируса SARS-CoV-2 при COVID-19 и МЭ/СХУ приводит к нарушениям доставки кислорода с повышением содержания ионов гема, ферритина, снижением уровней

гаптоглобина, гемопексина, гемоксигеназы-1 (HO-1), уменьшением детоксикации внеклеточного гемоглобина [33, 34]. Функцию эндотелия сосудов в ЦНС поддерживает эндотелиальный гликокаликс – протеогликаны (синдекан, глипикан), длинноцепочечная гиалуроновая кислота и боковые цепи гликозаминогликанов (гепарансульфат, ХС) [35]. SARS-CoV-2 использует гепарансульфат как кофактор для связывания S-белка с рецептором и инвазии вируса.

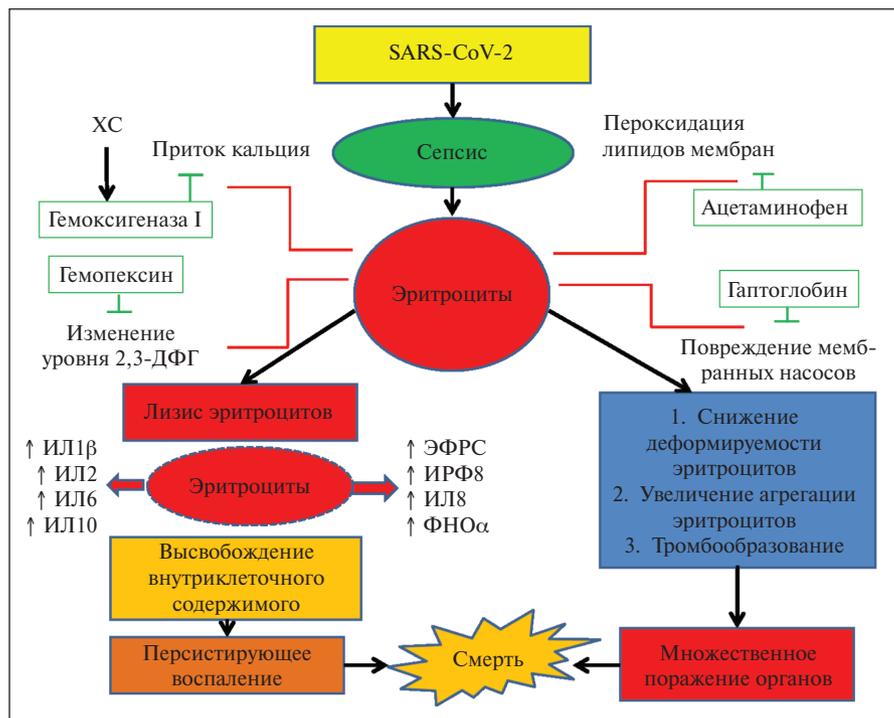
Метаболомные изменения при МЭ/СХУ включают: 1) уменьшение выработки аденозинтрифосфата из глюкозы через цикл трикарбоновых кислот, снижение уровня жирных кислот, ацилкарнитина и аминокислот через цикл мочевины [36], нарушение окислительного фосфорилирования, увеличение/уменьшение гликолиза [37]; 2) гипомета-

Изменения окислительно-восстановительного потенциала, характерные для COVID-19 и МЭ/СХУ

Redox potential changes associated with COVID-19 and myalgic encephalitis / chronic fatigue syndrome

Показатели	COVID-19	МЭ/СХУ
Метаболизм железа и гема	Гиперферритинемия [46]. Повышение уровня биливердина, снижение – билирубина [47]	Снижение трансферрина, повышение гема в крови [48, 49]
Уровень гомоцистеина	Повышение в крови [50]	Повышение в ЦСЖ [51]
Изменение уровня СОД	Отрицательная корреляция между снижением СОД-3 при COVID-19 и тяжестью заболевания [52]	Снижение [53]
Нейтрофильный ответ	Повышение количества нейтрофилов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам с положительной корреляцией со смертностью [54]	Нейтропения и снижение окислительного стресса, вторичные по отношению к изначально агрессивному нейтрофильному ответу, истощение нейтрофилов и лимфоцитов [55]
NO	NOS ₂ повышается у пациентов с тяжелым течением болезни [56]	Высокий уровень NO [7]; уровень цитруллина повышен [57]
H ₂ S	Повышение содержания H ₂ S в крови и высокие показатели циркулирующих лимфоцитов, стимуляция H ₂ S пролиферации Т-лимфоцитов [58]	Дисрегуляция H ₂ S [59]
Метаболиты триптофана	Снижение уровней триптофана, серотонина, индол-пирувата, повышение – кинуренина, кинуреновой кислоты, пиколиновой кислоты, никотиновой кислоты [60]. Метаболом НАД подавлен в клетках с SARS-CoV-2, уровни ферментов НАД повышены в клетках с SARS-CoV-2 [61]	Уровни никотинамид-фосфорибозилтрансферазы изменены в мононуклеарных клетках периферической крови [62]
Глутатион	Низкий уровень восстановленного глутатиона в крови при тяжелом течении болезни [63]; тяжесть течения COVID-19 связана со снижением уровня витамина D [64]	Низкий уровень восстановленного глутатиона в коре головного мозга и плазме [65]. Снижение уровней СОД, каталазы, глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в эритроцитах [53]
Цистеин	Снижение уровня цистеина, увеличение – окисленного цистеина. Повышение уровней цистина, метионина [60]	Снижение уровней цистина, окисленной формы цистеина, повышение – цистина, метионина в мононуклеарных клетках [42]
Селен	Уровень селена низкий и отрицательно коррелирует с восстановлением [66]	Не исследовали
Витамин С / аскорбат	Низкий уровень в плазме [67]	Низкий уровень в плазме [68]
Метаболизм НАД	Повышение уровней никотинамид-фосфорибозилтрансферазы и никотинамид-рибозидкиназы [61]	Повышение уровней никотинамид-фосфорибозилтрансферазы [69]
Витамин Е	Низкие сывороточные уровни у беременных [70]	Снижение уровня в сыворотке коррелирует с тяжестью симптомов, повышение уровня – с ремиссией [71]

Примечание. СОД – супероксиддисмутаза; НАД – никотинамидадениндинуклеотид.



Патогенез COVID-19 и возможное применение гаптоглобина, гемопексина, гемоксигеназы-1, ацетаминофена, ХС.

SARS-CoV2 – новая коронавирусная инфекция; 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерофосфат; ИЛ – интерлейкин; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов; ИРФ8 – регуляторный фактор 8 интерферона; ФНО – фактор некроза опухоли COVID-19 pathogenesis and the possible use of haptoglobin, hemopexin, heme oxygenase-1, acetaminophen, chondroitin sulfate

большинство состояний [38]; 3) редокс-дисбаланс с повышением уровней пероксидов и супероксидов [39], изопростадинов [40], снижением концентрации α -токоферола [41], веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [42]; повышенный нитрозативный стресс с увеличением индукцибельной синтазы оксида азота (iNOS), NO, пероксинитрита и нитрата [43].

Накопление внеклеточных ловушек нейтрофилов вызывает при COVID-19 воспаление на клеточном уровне с участием НАДФН-оксидазы, эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы, NOS и пептидиларгининдеиминазы 4 с образованием цитруллинированных белков [44]. При МЭ/СХУ снижается уровень кофермента Q10 в плазме, обратно коррелирующий со степенью утомляемости [45]. Изменения окислительно-восстановительного потенциала при COVID-19 и МЭ/СХУ представлены в таблице.

Митохондриальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, способствует накоплению митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоле клетки, что приводит к активации инфламмосом и подавлению врожденного и адаптивного иммунитета [72].

Перспективы применения ХС и его производных у пациентов с неврологическими эффектами COVID-19

Дисахарид гликопротеина ХС (CSGP-DS) модулирует скорость воспалительных реакций в клетках нервной ткани, что было показано на моделях аутоиммунного энцефаломиелита и аутоиммунного увеита, где регистрировались уменьшение симптомов энцефаломиелита и защита от гибели нейронов при увеите [73, 74].

Перинейронные сети сформированы протеогликанами ХС, среди которых гликозаминогликаны имеют сильный отрицательный заряд и снижают выраженность локального окислительного стресса через улавливание и связывание редокс-активного железа [75]. Антиоксидантное и нейропротективное действие ХС продемонстрировано на линии клеток нейробластомы человека SH-SY5Y высокоочищенного 4,6-ХС в концентрации не менее 98% молекулярной массы 15–16 кДа. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты связаны с уменьшением продукции свободных радикалов при добавлении ХС, который усиливал фосфорилирование Akt и HO-1 и посредством этого сигнального пути активировал протеинкиназу С, которая фосфорилирует Akt через PI3K/Akt, и увеличивал синтез HO-1, что важно при невровоспалении в условиях COVID-19 (см. рисунок) [76]. ХС демонстрирует нейропротективный эффект *in vitro* на модели кальций-зависимой цитотоксичности и снижает гибель нейронов [77, 78].

Известно, что при внутримышечном введении фармацевтических форм ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) происходит активация рецептора CD44, расположенного на поверхности клеток внеклеточного матрикса. Это приводит к повышению активности гиалуронидаз, инициирующих переработку цепей ХС в мышечном депо в более короткие олигосахариды, которые распространяются по межклеточной жидкости мышцы, поступают в системный кровоток и, вследствие весьма низкой молекулярной массы (<1 кДа), могут преодолевать гематоэнцефалический барьер [79].

Таким образом, с учетом современных данных о механизмах нарушения редокс-статуса в ЦНС при COVID-19, а также данных доклинических исследований, мы считаем, что перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 могут стать ХС и его производные.

1. Доступно по ссылке [Available from]: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Yu C. Study Probes the ‘Long Haul’ effects of COVID-19. *Johns Hopkins University Hub*. 2021. Available from: <https://hub.jhu.edu/2021/03/22/long-covid-long-haulers/> (accessed 25.04.2021).
3. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993–8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
4. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-102-1-7
5. Wray BB, Gaughf C, Chandler Jr FW, et al. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in patients with chronic fatigue. *Ann Allergy*. 1993 Sep;71(3):223–6.
6. Komaroff AL. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? *J Clin Virol*. 2006 Dec;37 Suppl 1:S39–46. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70010-5
7. Fraternali A, Paoletti MF, Casabianca A, et al. GSH and analogs in antiviral therapy. *Mol Aspects Med*. Feb–Apr 2009;30(1–2):99–110. doi: 10.1016/j.mam.2008.09.001. Epub 2008 Sep 27.
8. Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, de Brito Magalhaes CL. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch Virol*. 2017 Apr;162(4):907–17. doi: 10.1007/s00705-016-3187-y. Epub 2016 Dec 30.
9. Rank N, Michel C, Haertel C, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 2000 Dec;28(12):3799–807. doi: 10.1097/00003246-200012000-00006
10. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):733–40. doi: 10.1097/MCO.0b013e32831394b8
11. Urata Y, Honma S, Goto S, et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 1999 Oct;27(7–8):838–47. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00131-8
12. Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs*. 2010 Oct 1;12(5):301–11. doi: 10.2165/11532600-000000000-00000
13. Баринов АН, Мошхоева ЛС, Пархоменко ЕВ и др. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021;(3):14–22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22
[Barinov AN, Moshkhoeva LS, Parkhomenko EV, et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2021;(3):14–22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22 (In Russ.)].
14. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
15. World Health Organization (1969). Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, Causes of Death Based on the Recommendations of the Eighth Revision Conference (PDF). 2 (Eighth ed.). Geneva: WHO. p. 173. Available from: https://me-pedia.org/wiki/Epidemic_myalgic_encephalomyelitis (accessed 25.04.2021).
16. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *medRxiv*. 2020;12.24.20248802. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802
17. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.04.006 [Epub ahead of print].
18. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb 10.
19. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an (1)(1)C-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med*. 2014 Jun;55(6):945–50. doi: 10.2967/jnumed.113.131045. Epub 2014 Mar 24.
20. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011 May;87(2):183–94. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.02.002. Epub 2011 Feb 18.
21. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients during mild orthostatic stress testing: an exploratory study at 20 degrees of head-up tilt testing. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jun 13;8(2):169. doi: 10.3390/healthcare8020169
22. Baraniuk JN, Casado B, Maibach H, et al. A chronic fatigue syndrome – related proteome in human cerebrospinal fluid. *BMC Neurol*. 2005 Dec 1;5:22. doi: 10.1186/1471-2377-5-22
23. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):601–9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009. Epub 2018 Apr 7.
24. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a casecontrol study. *Eur J Clin Invest*. 2012 Feb;42(2):186–94. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x. Epub 2011 Jul 12.
25. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):989–92. doi: 10.1056/NEJMc2019373. Epub 2020 Jun 12.
26. Lersy F, Benotmane I, Helms J, et al. Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients. *J Infect Dis*. 2021 Feb 24;223(4):600–9. doi: 10.1093/infdis/jiaa745
27. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995–8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.
28. Lapina CMR, Peschanski D, Mesmoudi S. The potential genetic network of human brain SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020.
29. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):552–5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
30. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744–8. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19.
31. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):918–34. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.016
32. Takeuchi H. Roles of glial cells in neuroinflammation and neurodegeneration. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013;4:2–16. doi: 10.1111/cen3.12059
33. Gallagher PG. Hemolytic anemias: red blood cell membrane and metabolic defects. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
34. Janz DR, Bastarache JA, Sills G, et al.

- Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Crit Care*. 2013 Nov 14;17(6):R272. doi: 10.1186/cc13108
35. Curry FE. Layer upon layer: The functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier *in vivo* and *in vitro*. *Cardiovasc Res*. 2017 May 1;113(6):559-61. doi: 10.1093/cvr/cvx044
36. Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, et al. Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep*. 2016 Oct 11;6:34990. doi: 10.1038/srep34990
37. Armstrong CW, McGregor NR, Lewis DP, et al. Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients. *Metabolomics*. 2015;11:1626-39. doi: 10.1007/s11306-015-0816-5
38. Naviaux RK. Metabolic features and regulation of the healing cycle – a new model for chronic disease pathogenesis and treatment. *Mitochondrion*. 2019 May;46:278-97. doi: 10.1016/j.mito.2018.08.001. Epub 2018 Aug 9.
39. Maes M, Kubera M, Uytendaele M, et al. Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Med Sci Monit*. 2011 Apr;17(4):SC11-5. doi: 10.12659/msm.881699
40. Robinson M, Gray SR, Watson MS, et al. Plasma IL-6, its soluble receptors and F2-isoprostanes at rest and during exercise in chronic fatigue syndrome. *Scand J Med. Sci Sports*. 2010 Apr;20(2):282-90. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00895.x. Epub 2009 Apr 13.
41. Miwa K, Fujita M. Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol*. 2009 Aug 14;136(2):238-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.051. Epub 2008 Aug 6.
42. Fenouillet E, Vigouroux A, Steinberg JG, et al. Association of biomarkers with health-related quality of life and history of stressors in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J Transl Med*. 2016 Aug 31;14(1):251. doi: 10.1186/s12967-016-1010-x
43. Suarez A, Guillamo E, Roig T, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Women's Health (Larchmt)*. 2010 Jun;19(6):1073-7. doi: 10.1089/jwh.2008.1255
44. Paula BD, Lemle MD, Komaroff AL, Solomon H. Snyder Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PNAS*. 2021 Aug 24;118(34):e2024358118. doi: 10.1073/pnas.2024358118
45. Yang X, Zhang Y, Xu H, et al. Neuroprotection of coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(8):858-66. doi: 10.2174/1568026615666150827095252
46. Kappert K, Jahic A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: Bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020 Dec;25(8):616-25. doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880. Epub 2020 Nov 24.
47. Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):59-72.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.032. Epub 2020 May 28.
48. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. *Life Sci*. 2001 Mar 16;68(17):2037-49. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01001-3
49. Song JW, Lam SM, Fan X, et al. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell Metab*. 2020 Aug 4;32(2):188-202.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.016. Epub 2020 Jun 24.
50. Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109859. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109859. Epub 2020 May 21.
51. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(4):301-7. doi: 10.3109/03009749709105320
52. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HME, Sen CK. Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal*. 2020 Jul 10;33(2):59-65. doi: 10.1089/ars.2020.8111. Epub 2020 May 8.
53. Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci*. 2003 May;113(5):683-701. doi: 10.1080/00207450390200026
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Brenu EW, Huth TK, Hardcastle SL, et al. Role of adaptive and innate immune cells in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Int Immunol*. 2014 Apr;26(4):233-42. doi: 10.1093/intimm/dxt068. Epub 2013 Dec 16.
56. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*. 2021 Jan 7;184(1):149-168.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025. Epub 2020 Nov 19.
57. Lemle MD. Hypothesis: Chronic fatigue syndrome is caused by dysregulation of hydrogen sulfide metabolism. *Med Hypotheses*. 2009 Jan;72(1):108-9. doi: 10.1016/j.mehy.2008.08.003. Epub 2008 Sep 16.
58. Renieris G, Katrini K, Damoulari C, et al. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Shock*. 2020 Nov;54(5):633-7. doi: 10.1097/SHK.0000000000001562
59. Blackstone E, Morrison M, Roth M. B. H2S induces a suspended animation-like state in mice. *Science*. 2005 Apr 22;308(5721):518. doi: 10.1126/science.1108581
60. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*. 2020 Jul 23;5(14):e140327. doi: 10.1172/jci.insight.140327
61. Heer CD, Sanderson DJ, Voht LS, et al. Coronavirus infection and PARP expression dysregulate the NAD metabolome: An actionable component of innate immunity. *J Biol Chem*. 2020 Dec 25;295(52):17986-96. doi: 10.1074/jbc.RA120.015138. Epub 2020 Oct 13.
62. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, et al. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005 Sep 1;39(5):584-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020
63. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis*. 2020 Jul 10;6(7):1558-62. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00288. Epub 2020 May 28.
64. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2, and thrombosis. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):97-115. doi: 10.1111/joim.13149. Epub 2020 Jul 22.
65. Aoki T, Miyakoshi H, Usuda Y, Herberman RB. Low NK syndrome and its relationship to chronic fatigue syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993 Dec;69(3):253-65. doi: 10.1006/clin.1993.1178
66. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jun 1;111(6):1297-9. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
67. Chiscano-Camon L, Ruiz-Rodriguez JC, Ruiz-Sanmartin A, et al. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020 Aug 26;24(1):522. doi: 10.1186/s13054-020-03249-y
68. Kennedy G, Khan F, Hill A, et al. Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Sep;164(9):817-23. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.157

69. Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels*. 2010 Jul;25(4):319-23. doi: 10.1007/s00380-009-1206-6. Epub 2010 Jul 31.
70. Erol SA, Tanacan A, Anuk AT, et al. Evaluation of maternal serum afamin and vitamin E levels in pregnant women with COVID-19 and its association with composite adverse perinatal outcomes. *J Med Virol*. 2021 Apr;93(4):2350-8. doi: 10.1002/jmv.26725. Epub 2020 Dec 23.
71. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett*. 2003 Jan 2;335(3):151-4. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01058-3
72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
73. Rolls A, Avidan H, Cahalon L, et al. A disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan promotes central nervous system repair in rats and mice. *Eur J Neurosci*. 2004 Oct;20(8):1973-83. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03676.x
74. Rolls A, Cahalon L, Bakalash S, et al. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):547-9. doi: 10.1096/fj.05-4540fje. Epub 2006 Jan 5.
75. Morawski M, Bruckner MK, Riederer P, et al. Perineuronal nets potentially protect against oxidative stress. *Exp Neurol*. 2004 Aug;188(2):309-15. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.04.017
76. Canas N, Valero T, Villarroya M, et al. Chondroitin sulfate protects SH-SY5Y cells from oxidative stress by inducing hemeoxygenase-1 via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Dec;323(3):946-53. doi: 10.1124/jpet.107.123505. Epub 2007 Sep 20.
77. Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, et al. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci*. 2004 Mar;7(3):261-8. doi: 10.1038/nn1193. Epub 2004 Feb 8.
78. Sato Y, Nakanishi K, Tokita Y, et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory aminoacid-induced neuronal cell death. *J Neurochem*. 2008 Mar;104(6):1565-76. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05107.x. Epub 2007 Nov 7.
79. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2021/21.09.2021/24.09.2021

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>