

Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19

© А.Е. ТЕРЕШИН^{1,2}, В.В. КИРЬЯНОВА¹, Д.А. РЕШЕТНИК²

¹ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности курсового внутривенного введения Цитофлавина в сочетании со стандартной программой реабилитации постковидного синдрома для коррекции синдрома постковидной астении.

Материал и методы. Проведено динамическое обследование 45 пациентов с постковидным синдромом на втором этапе реабилитации. Больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Объем поражения легких у пациентов обеих групп также был сравним и находился в диапазоне 25—80%. 24 пациента, составившие группу сравнения, получили стандартную постковидную реабилитацию: импульсная магнитотерапия, ингаляционная терапия, аэроионотерапия, инфракрасная лазеротерапия, курсовые аэробные тренировки, рациональная психотерапия, преемственная лекарственная терапия. 21 пациент основной группы дополнительно получал внутривенное введение Цитофлавина ежедневно в течение 10 дней. Анализировали динамику прироста баллов по шкале реабилитационной маршрутизации, госпитальной шкале депрессии Гамильтона (HDRS), шкале астенического состояния, тесту 6-минутной ходьбы при поступлении и при выписке.

Результаты и заключение. Добавление курсового внутривенного введения Цитофлавина в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить уровень депрессии и астенизации, повысить толерантность к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, реабилитация, постковидный синдром, постковидная астения, митохондриальная дисфункция.

Информация об авторах:

Терешин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1982-8620>

Кирьянова В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2412-7041>

Решетник Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5176-2126>

Автор, ответственный за переписку: Терешин А.Е. — e-mail: aet-spb@yandex.ru

Как цитировать:

Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):25–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108125>

Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19

© А.Е. TERESHIN^{1,2}, V.V. KIRYANOVA¹, D.A. RESHETNIK²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State Medical Institution Nikolaevskaya Hospital, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To study the effectiveness of a course of intravenous administration of cytoflavin in combination with a standard rehabilitation program for post-COVID fatigue syndrome caused by mitochondrial dysfunction.

Material and methods. The dynamic examination of 45 patients with post-COVID syndrome at the second stage of rehabilitation was carried out. The patients were subdivided into 2 groups comparable in gender and age. The volume of lung damage in patients of both groups was also comparable at range of 25—80%. Twenty-four patients of the control group were treated with the standard post-COVID rehabilitation protocol: pulse magnetic therapy, inhalation therapy, aéroion therapy, infrared laser therapy, course aerobic training, psychotherapy, and standard drug therapy. Twenty-one patients of the main group additionally received intravenous administration of cytoflavin daily for 10 days. The dynamics of the scores on the Rehabilitation Routing Scale, HDRS, the Asthenic Status Scale, and the 6-minute walk test was analyzed.

Results and conclusion. The additional intravenous administration of cytoflavin at the complex rehabilitation of post-COVID syndrome can significantly improve the therapeutic results: it significantly improves the overall functional state, reduces depression and fatigue level and increases tolerance to physical exertion.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, rehabilitation, post-COVID syndrome, post-COVID fatigue, mitochondrial dysfunction.

Information about the authors:Tereshin A.E. — email: aet-spb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1982-8620>Kiryanova V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2412-7041>Reshetnik D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5176-2126>**Corresponding author:** Tereshin A.E. — email: aet-spb@yandex.ru**To cite this article:**

Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19.

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(8):25–29. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/jnevro202112108125>

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и приведшая к развитию в 2020 г. пандемии в масштабе всей планеты, стала одним из самых серьезных вызовов для мирового сообщества и систем здравоохранения всех стран в обозримой исторической перспективе.

За истекший год с момента начала пандемии, по данным сайта <https://coronavirus-monitor.ru/>, во всем мире зарегистрировано более 111 млн случаев инфицирования и почти 2,5 млн смертей, напрямую связанных с данной инфекцией.

При этом вопрос физической и психологической реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), а также повышения качества их жизни приобретает все более актуальное значение.

В России, равно как и во всем мире, в настоящее время накоплен большой опыт по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Минздравом РФ для практической деятельности разработаны соответствующие Временные методические рекомендации (версия 10, редакция 08.02.21) [1]. Кроме того, экспертной группой Союза реабилитологов России разработаны Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 2, редакция 31.07.20 [2]. В соответствии с последним документом строится практическая работа по организации комплексной реабилитации пациентов, переболевших COVID-19.

Вместе с тем медицинское сообщество постоянно находится в поиске новых подходов к повышению эффективности лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции. Одним из перспективных направлений этих исследований является коррекция митохондриальной дисфункции.

Сегодня хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает тяжелые формы заболевания у пожилых лиц и у пациентов, имеющих отягощенный анамнез (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет) [3]. По мнению экспертов, это связано с предшествующей возрастзависимой митохондриальной дисфункцией, играющей важную роль в патогенезе этих заболеваний [4, 5].

Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать и существенно усугублять митохондриальную дисфункцию, оказывая комплексное патологическое действие: прямое повреждение внутренней мембраны митохондрий, нарушение функционирования ферментов дыхательной цепи, повышение выработки активных форм кислорода со вторичным повреждением митохондриальных мембран, гиперстимуляцию иммунного ответа, ведущую, с одной стороны, к цитокиновому шторму, а с другой, к истощению пула предшественников макроэргов [6–10].

Общая слабость, снижение работоспособности, астения как отражение нарушений тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при заболевании COVID-19 встречаются более чем в 40% случаев, нередко доминируя в клинической картине. Пациенты описывают это состояние так: «...полное отсутствие сил, энергии и желания жить...». Специалисты называют данное состояние анэргией, подразумеваемая под этим термином клинический синдром, развивающийся, предположительно, вследствие значительного дефицита выработки митохондриями энергоносителей.

В обзорной статье E. Wood и соавт. приводится подробный анализ патогенетических механизмов развития митохондриальной дисфункции и связанного с ней астенического синдрома как при постковидном синдроме, так и при синдроме хронической усталости, вызываемом вирусной инфекцией другой этиологии [11]. Авторы приводят данные о том, что в восстановительном периоде комплексные нарушения функции внешнего и внутреннего дыхания в совокупности с дефицитом предшественников АТФ определяют выраженность постковидного синдрома, напоминающего по своей клинической картине синдром хронической усталости [11]. Митохондриальная дисфункция вследствие специфического воздействия вируса на нейроны ЦНС обуславливает развитие когнитивных нарушений, называемых в литературе «мозговым туманом» [12].

На коррекции митохондриальной дисфункции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, как на потенциальной терапевтической мишени сконцентрировано внимание многих исследователей [9, 10, 13]. Одним из перспективных препаратов, позволяющих целенаправленно влиять на митохондриальную дисфункцию, является Цитофлавин [14–20]. Препарат представляет собой комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота — эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий в клетках универсальную энергосинтезирующую функцию, и инозин — предшественник АТФ) и двух коферментов-витаминов (рибофлавин, витамин В₂ — активатор сукцинатдегидрогеназы, и никотинамид, витамин РР — активатор никотинамидзависимых ферментов цикла Кребса). Сбалансированный состав данного препарата позволяет реализовывать целый ряд метаболических эффектов: антигипоксанта́нный, антиоксидантный, антиастенический, энергизирующий, нейрорепаративный, противоишемический.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения Цитофлавина в неврологии, особенно при ишемическом повреждении головного мозга [19, 20]. При острой ишемии мозга основной точкой приложения препарата является так называемая зона пенумбры или ишемической полулунки, где разворачивается каскад событий, приводящий к острой ишемической митохондриальной дисфункции.

Учитывая высокую эффективность Цитофлавина в восстановлении как острой, так и хронической митохондриальной дисфункции в ЦНС, есть основания предполагать, что препарат может быть эффективным в коррекции митохондриальной дисфункции, развивающейся при заболевании COVID-19.

Цель исследования — изучение эффективности курсового внутривенного введения Цитофлавина в сочетании со стандартной программой реабилитации постковидного синдрома для коррекции астенического синдрома, одним из механизмов которой является митохондриальная дисфункция, вызванная вирусом SARS-CoV-2.

Материал и методы

Проведено динамическое обследование 45 пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию 2-го этапа на базе отделения реабилитации СПб ГБУЗ «Николаевская больница» с июня по октябрь 2020 г.

В основную группу, получавшую дополнительно Цитофлавин, вошел 21 пациент (10 женщин и 11 мужчин, средний возраст $56,0 \pm 10,5$ года). Цитофлавин вводили внутривенно капельно по 10 мл препарата на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью введения 3–4 мл/мин, 10 ежедневных инфузий в начале курса реабилитации. Группу сравнения составили 24 пациента, получавшие стандартизированную комплексную программу реабилитации (12 женщин и 12 мужчин, средний возраст $57,1 \pm 11,0$ года). Группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Объем поражения легких у пациентов обеих групп был сравним и находился в диапазоне 25–80%.

Курс реабилитации составил 21 ± 2 дня. Всем пациентам проводилось комплексное лечение, основанное на временных методических рекомендациях [2], импульсная магнитотерапия, ингаляционная терапия, аэроионотерапия, инфракрасная лазеротерапия, курсовые аэробные тренировки с учетом толерантности к физическим нагрузкам, рациональная психотерапия в виде занятий с медицинским психологом и психотерапевтом, а также преемственная лекарственная терапия, назначенная в острой фазе инфекционного процесса — препараты цинка, омега-3 жирные кислоты, витамины D и C, бронхолитики и муколитики — по показаниям.

Оценку общего функционального состояния пациентов, эмоциональной сферы, уровня астенизации, а также толерантности к физическим нагрузкам проводили при поступлении и при выписке с использованием следующих шкал: шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ), госпитальная шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой, тест с 6-минутной ходьбой (ТШМ).

ШРМ является наиболее удобным и часто используемым инструментом в практической реабилитологии и применяется как с целью мониторинга эффективности медицинской помощи, так и для маршрутизации потоков пациентов между разными этапами медицинской реабилитации. Она носит отчетливый функциональный характер, где градация баллов от 0 до 6 отражает общее функциональное состояние организма от нормы до критического нарушения жизнедеятельности. HDRS позволяет определять у пациентов наличие и степень выраженности эмоционально-волевых нарушений. Валидизированный опросник охватывает все виды проявлений депрессивных расстройств:

нарушения настроения, чувство вины, суицидальные намерения, нарушения сна, работоспособность, заторможенность, возбуждение, психическая и соматическая тревожность, вегетативные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, общесоматические проявления депрессии, сексуальные расстройства, немотивированное снижение массы тела, критика восприятия своего состояния. ШАС была разработана Л.Д. Малковой и адаптирована на основе ММРІ Т.Г. Чертовой [21]. Методика предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния. ТШМ широко применяется в физической реабилитации ввиду его простоты и возможности интегральной оценки толерантности к физической нагрузке у больных с сердечной и дыхательной недостаточностью.

Дизайн исследования был согласован Комитетом по этике «Фармаконадзор» (Протокол №249, выписка №3 от 3.09.20). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные анализировались с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica for Windows 10 (StatSoft, США). Параметром достоверности служил критерий Манна—Уитни (U) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования представлены в **таблице**.

Следует отметить, что при поступлении выраженность нарушений общего функционального состояния пациентов, уровня астенизации, эмоциональной сферы и толерантности к физическим нагрузкам была сопоставима в обеих группах. Из полученных результатов тестирования видно, что в группе Цитофлавина по всем изученным показателям динамика изменений была достоверно лучше.

В среднем при поступлении оценка общего функционального состояния пациентов по ШРМ в обеих группах была сопоставима и находилась на уровне примерно 3,5 балла, что проявлялось в умеренном ограничении воз-

Динамика показателей функционального состояния, эмоционально-волевой сферы, уровня астении и толерантности к физическим нагрузкам у обследованных пациентов

Dynamics of indicators of functional state, emotional sphere, level of asthenia and tolerance to physical activity in the examined patients

Показатель	Основная группа (n=21)	Группа сравнения (n=24)
ШРМ при поступлении, балл	3,48±0,75	3,54±0,59
ШРМ при выписке, балл	1,57±0,60	2,04±0,75*
ШРМ динамика, балл	-1,90±0,77	-1,50±0,59*
HDRS при поступлении, балл	17,7±4,0	19,4±1,8
HDRS при выписке, балл	10,1±3,3	14,0±3,2**
HDRS динамика, балл	-7,6±3,9	-5,4±2,1*
ШАС при поступлении, балл	104,4±15,4	101,9±8,0
ШАС при выписке, балл	70,3±19,4	80,1±7,3
ШАС динамика, балл	-34,0±14,7	-21,8±4,2**
ТШМ при поступлении, м	222,0±31,4	216,9±19,6
ТШМ при выписке, м	413,9±32,8	364,0±30,2**
ТШМ динамика, м	191,9±38,3	147,0±20,6**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

Note. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

возможностей передвижения, когда обычная физическая нагрузка вызывала слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку. К моменту выписки в основной группе значение баллов по шкале ШРМ было достоверно ниже, чем в группе сравнения. Более половины пациентов, получавших Цитофлавин, к концу курса реабилитации смогли вернуться к прежнему образу жизни и поддерживать прежний уровень активности и социальной вовлеченности, тратили столько же времени на выполнение повседневных дел, как и до болезни, а также могли выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения и одышки. Пациенты же группы сравнения к моменту окончания лечения в основном не могли выполнять виды обычной повседневной деятельности, например, управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др. с той степенью активности, которая имела место до болезни, но при этом могли справляться с ними без посторонней помощи. Обычная физическая нагрузка у данных пациентов не вызывала выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения, однако эти симптомы развивались при значительном, усоренном или длительном напряжении сил.

В начале курса лечения уровень депрессии в обеих группах находился на границе легкого и умеренного депрессивного расстройства, что было связано с длительным периодом социальной изоляции и неопределенности в отношении прогноза течения заболевания. При выписке в группе сравнения этот показатель снизился до легкого уровня депрессии. При этом в опытной группе отмечалась нормализация эмоционального состояния. Главным образом различия касались субшкал, отражающих патологические изменения сна и уровень общей работоспособности. Именно эти показатели хуже восстанавливались в группе сравнения.

При поступлении уровень астенизации в обеих группах оценивался как выраженный: общий балл по шкале ШАС составлял в среднем 101—104 балла. К моменту выписки в группе сравнения он снизился до уровня умеренной астении, тогда как в группе с применением Цитофлавина наблюдалась астения слабой степени. Указанные различия

касались в основном вопросов, отражающих общее напряжение и утомление, отсутствие полноценного восстановления после обычных физических нагрузок.

Толерантность к физической нагрузке в обеих группах при поступлении находилась на уровне 3 функционального класса (ф.к.). К окончанию курса реабилитации в группе Цитофлавина данный показатель достоверно улучшился в сравнении с группой сравнения. Несмотря на то что в обоих случаях итогом стало повышение толерантности к нагрузке до 2 ф.к., различия между группами были достоверными. Более того, в основной группе проходное за 6 минут расстояние практически достигало границы 1-го и 2-го ф.к., что в свою очередь отражало лучший результат восстановления функции ходьбы у пациентов, получавших внутривенную метаболическую поддержку.

Заключение

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что добавление курсового внутривенного введения комплексного метаболического препарата Цитофлавин в схему постковидной реабилитации позволяет существенно улучшить ее результаты. Внутривенные инфузии Цитофлавина позволяют достоверно повышать реабилитационный потенциал, способствуют купированию депрессии и астенизации, а также повышают толерантность к физическим нагрузкам.

В качестве основных механизмов действия Цитофлавина могут рассматриваться восполнение дефицита предшественников АТФ и коррекция митохондриальной дисфункции, развивающейся при коронавирусной инфекции.

Это позволяет рекомендовать Цитофлавин к включению в базовые схемы комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с целью повышения эффективности всего реабилитационного процесса за счет повышения его энергообеспеченности.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 10 (08.02.21). М. 261 с. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 10 (08.02.21). М. 261 p.
2. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 2 (31.07.20). М. 151 с. Temporary guidelines «Medical rehabilitation in case of a new coronavirus infection (COVID-19)» Version 2 (07/31/20). М. 151 p.
3. Holder K, Reddy PH. The COVID-19 Effect on the Immune System and Mitochondrial Dynamics in Diabetes, Obesity, and Dementia. *Neuroscientist*. 2020 Sep 26. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1177/1073858420960443>
4. Fernández-Ayala D, Navas P, López-Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. *Exp Gerontol*. 2020 Dec. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111147>
5. Nunn A, Guy G, Brysch W, et al. SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications of lifestyle and ageing. *Immun Ageing*. 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>
6. Burtcher J, Cappellano G, Omori A, et al. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*. 2020;23(10):101631. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101631>
7. Gibellini L, De Biasi S, Paolini A, et al. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12):e13001. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013001>
8. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res*. 2020;69(11):1077-1085. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01389-z>
9. Gatti P, Ilamathi HS, Todkar K, Germain M. Mitochondria Targeted Viral Replication and Survival Strategies—Prospective on SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2020;11:578599. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982760/#affiliation-2> <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578599>
10. Gvozdjakova A, Klauco F, Kucharska J, Sumbalova Z. Is mitochondrial bioenergetics and coenzyme Q10 the target of a virus causing COVID-19? *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(11):775-778. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_126

11. Wood E, Hall K, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med*. 2020 Nov 21. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.11.002>
12. Stefano G, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930886. <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
13. Ouyang L, Gong J. Mitochondrial-targeted ubiquinone: A potential treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:110161. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110161>
14. Афанасьев В.В. *Цитофлавин в интенсивной терапии*. Пособие для врачей. СПб. 2005.
Afanasyev VV. *Cytoflavin in intensive care*. Manual for doctors. St. Petersburg. 2005. (In Russ.).
15. Бульон В.В., Зарубина И.В., Коваленко А.Л. и соавт. Церебропротективный эффект Цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травме. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;6:46-48.
Bul'on VV, Zarubina IV, Kovalenko AL, et al. Cerebroprotector effect of cytoflavin on a closed craniocerebral trauma model. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003;6:46-48. (In Russ.).
16. Камчатнов П.Р. *Хронические расстройства мозгового кровообращения, возможности метаболической терапии*. Пособие. М. 2008;39.
Kamchatnov PR. *Chronic disorders of the cerebral circulation, the possibilities of metabolic therapy*. Posobiye. M. 2008;39. (In Russ.).
17. Ключева Е.Г., Александров М.В., Фомина Е.Б. Применение Цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2002;1-2:24-30.
Klocheva EG, Alexandrov MV, Fomina EB. The use of Cytoflavin in patients with hypoxic state of the brain of ischemic origin. *Herald of the St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2002;1-2:24-30. (In Russ.).
18. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р. и др. *Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта*. Методическое пособие. М. 2004.
Fedin AI, Rumyantseva SA, Kuznetsov OR, et al. *Antioxidant and energy-protective therapy of ischemic stroke*. A methodological guide. M. 2004. (In Russ.).
19. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и соавт. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2005;1:13-19.
Fedin AI, Rumyantseva SA, Piradov MA, et al. The effectiveness of the neurometabolic protector Cytoflavin in brain infarcts. *Herald of the St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2005;1:13-19. (In Russ.).
20. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и соавт. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006;13:52-58.
Fedin AI, Rumyantseva SA, Piradov MA, et al. Clinical efficacy of Cytoflavin in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter placebo-controlled randomized trial). *Vrach*. 2006;13:52-58. (In Russ.).
21. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения*. Диагностические тесты. Под общ. ред. акад. РАН Н.Н. Яхно. 5-е изд. М.: МЕД пресс-информ; 2016.
Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Neuropsychiatric disorders*. Diagnostic tests. Pod obshh. red. akad. RAN Yakhno N.N. 5-e izd. M.: MED press-inform; 2016. (In Russ.).

Поступила 02.04.2021

Received 02.04.2021

Принята к печати 24.05.2021

Accepted 24.05.2021