

**ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 ПРИ ОЖИРЕНИИ. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ  
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ И СЕРОТОНИНОМ  
(обзор литературы)**

С.В. ТОКАРЕВА, А.Р. ТОКАРЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: svetofom@yandex.ru, mr.tokarev71@yandex.ru

**Аннотация.** Настоящий обзор посвящен изучению проблемы тяжелого течения COVID-19 при ожирении с позиции прогрессирования хронического воспаления в жировой ткани и изменения цитокинового статуса в организме, и обоснованию применения транскраниальной стимуляции с серотонином в программе реабилитации у данной категории больных. Жировая ткань является метаболически активной эндокринной тканью, секретирующей биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины, а при ожирении возникает их дисбаланс, что приводит к патологическим изменениям, усугубляющим течение заболеваний, в том числе инфекционного характера. Особое внимание уделено гормону жировой ткани – резистину, который при патологических состояниях усугубляет сосудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, повышает активность провоспалительных цитокинов, что является потенциальным предиктором развития «цитокинового шторма» при COVID-19. Многочисленными исследованиями доказано купирование тех же нарушений при различных заболеваниях с помощью транскраниальной электростимуляции и Серотонина адипината. Данный способ медикаментозного лечения основан на устранении дисфункции гладкой мускулатуры и нарушенной эндогенной вазомоторики, перистальтики сосудов, вазомоторики, что ведет к устранению тканевой гипоксии и нормализации метаболизма во всех тканях, в том числе миокарде и жировой ткани, и выздоровлению больных. Поэтому предложено создание программы реабилитации с их использованием у пациентов с ожирением и COVID-19.

**Ключевые слова:** адипокины, цитокины, резистин, ожирение, кардиометаболические заболевания, COVID-19, серотонин, транскраниальная электростимуляция.

**SEVERE COVID-19 COURSE IN OBESITY. POSSIBILITIES IN THE REHABILITATION  
WITH TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION AND SEROTONIN  
(literature review)**

S.V. TOKAREVA, A.R. TOKAREV

Tula State University, Medical Institute, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia,  
e-mail: svetofom@yandex.ru, mr.tokarev71@yandex.ru

**Abstract.** This review is devoted to the study of the problem of the severe course of COVID-19 in obesity from the standpoint of the progression of chronic inflammation in adipose tissue and changes in the cytokine status in the body, and the rationale for the use of transcranial stimulation with serotonin in the rehabilitation program for this category of patients. Adipose tissue is a metabolically active endocrine tissue that secretes biologically active molecules, including both pro and anti-inflammatory cytokines and adipokines, and in obesity, their imbalance occurs, which leads to pathological changes that aggravate the course of diseases, including infectious ones. Particular attention is paid to the adipose tissue hormone resistin, which, in pathological conditions, aggravates vascular inflammation, endothelial dysfunction, increases the activity of pro-inflammatory cytokines, which is a potential predictor of the development of a "cytokine storm" in COVID-19. Numerous studies have proven the relief of the same disorders in various diseases using transcranial electrical stimulation and Serotonin adipinate. This method of medical treatment is based on the elimination of smooth muscle dysfunction and impaired endogenous vasomotor, vascular motility, vasomotion, which leads to the elimination of tissue hypoxia and normalization of metabolism in all tissues, including myocardium and adipose tissue, and the recovery of patients. Therefore, it was proposed to create a rehabilitation program with their use in patients with obesity and COVID-19.

**Key words:** adipokines, cytokines, resistin, obesity, cardiometabolic diseases, COVID-19, serotonin, transcranial electrical stimulation.

**Введение.** В конце 2019 г. началась пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На конец января 2021 года во всем мире выявлено 100 млн. случаев заболевания COVID-19, более 2 млн из

которых закончились летально. В России количество заболевших *COVID-19* превысило 3,7 млн человек, погибло более 71 тысячи, и ежедневная статистика увеличения новых случаев заболеваемости и смертности заставляет врачей всего мира искать новые способы профилактики и лечения этой инфекции [54].

Накопленные мировые данные о патогенезе и клинических проявлениях *COVID-19* свидетельствуют о том, что ожирение само по себе, и особенно в сочетании с *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), являются важными прогностическими факторами риска развития тяжелого течения *SARS-CoV-2*, которые приводят к критическим состояниям и смерти [102, 104]. В связи с этим становится понятна этиопатогенетическая взаимосвязь избытка *жировой ткани* (ЖТ) с развитием осложненного течения *COVID-19*, что делает актуальной разработку персонализированного подхода в лечении и реабилитации больных с новой коронавирусной инфекцией [23].

**Особенность протекания *COVID-19* при ожирении.** Проведено множество научных исследований, посвященных изучению роли *жировой ткани* (ЖТ) в патогенезе хронических неинфекционных инвалидирующих заболеваний, таких как *сахарный диабет 2-го типа* (СД-2) и ССЗ, а также в прогрессировании таких жизненно опасных состояний, как гипертония, гипергликемия, *инсулинорезистентность* (ИР), дислипидемия, атеросклероз, а также дисфункция эндотелия и миокарда, объединенных в «кардио-метаболический синдром». За последнее десятилетие неоспоримо доказано, что сочетания факторов риска, таких как ИР, дислипидемия и хроническое воспаление патогенетически связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза [33]. Данные патологические состояния при ожирении патогенетически связаны с хроническим воспалением ЖТ, потенцирующим множественные метаболические нарушения, приводящим к развитию ССЗ, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией [85, 101]. Также при ожирении увеличивается риск развития легочной гипертензии, гиповентиляционной пневмонии и сердечно-сосудистых фатальных событий, определяя риск тяжелого течения *COVID-19*.

При анализе коморбидного фона пациентов, госпитализированных в Американском госпитале весной 2020 г. по поводу *COVID-19*, установлено, что почти 90% из них имели сопутствующие заболевания, наиболее частым среди которых была *артериальная гипертензия* (АГ) (49,7%), ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), СД-2 (28,3%) и ССЗ (27,8%) [66]. В исследовании китайских коллег СД-2 был диагностирован у 42,3% пациентов с *COVID-19*. Такие болезни, как АГ, СД-2 и *ишемическая болезнь сердца* (ИБС) ассоциировались с гораздо более высоким уровнем смертности, что позволило исследователям сделать вывод о важности сопутствующих заболеваний как факторах, отягощающих прогноз пациентов с *COVID-19*. Эти же заболевания наиболее часто встречаются у пациентов с ожирением, что также подтверждает его влияние на отягощение течения вирусной инфекции [55]. Группа британских ученых также предположила механизмы влияния ожирения на течение *COVID-19* посредством снижения защитного кардиореспираторного резерва и нарушения иммунной регуляции, за счет которых заболевание прогрессирует, вплоть до развития критического состояния и полиорганной недостаточности [90].

Известно, что одним из первых патологических воздействий на организм больного *COVID-19*, обуславливающих его тяжелое течение, является развитие протромботической диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции, которая часто, при отсутствии своевременного лечения, приводит к тромбозам. В организме больного с ожирением происходят процессы хронического сосудистого воспаления, которые также приводят к повреждению эндотелия сосудов и повышению риска тромбообразования. Именно поэтому у больных *COVID-19*, страдающих ожирением, чаще других наблюдается тяжелое течение заболевания [70, 89].

Также при воздействии вируса на организм сначала развивается физиологическая адаптация в виде повышения тонуса СНС, которая влияет на функциональную активность ССС, обеспечивающей адаптационно-приспособительную функцию организма. При долгом воздействии вирусного агента происходит расходование и истощение функциональных резервов ССС. Это приводит к срыву физиологической адаптации, чем и объясняется тяжелое течение *COVID-19* у пожилых людей, у лиц с сопутствующей полиморбидной патологией [21].

**Жировая ткань как метаболически активный орган.** К настоящему времени накопились знания о секреторной и эндокринной функции адипоцитов, в связи с чем появилась необходимость пересмотра существующих теорий и признания роли ЖТ в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивной функции, формирования иммунитета и деятельности ССС [3, 4, 66, 100]. При *метаболическом синдроме* (МС) ЖТ избыточно выделяет некоторые гормоны и цитокины, которые активно изменяют энергетический и жировой гомеостаз, а также углеводный обмен [69]. Также известно, что *висцеральная* (ВЖТ) и *подкожная* ЖТ (ПЖТ), локализованные в двух наиболее крупных жировых депо, имеют уникальный состав адипокинов [103]. Следует также отметить, что определенные участки ВЖТ, окружающие кровеносные сосуды и сердце: *периваскулярная* (ПВЖТ) и *эпикардальная* (ЭЖТ) жировая ткань, могут негативно влиять на функцию миокарда [27, 32, 101]. Однако характер их взаимного влияния изучен еще недостаточно, до сих пор нет единой точки зрения, одинаковое ли влияние на коронарный ате-

росклероз оказывает увеличение ЭЖТ и ПВЖТ и абдоминального висцерального жира [92]. В связи с этим ВЖТ следует уделить особое внимание, так как во многих исследованиях выявилась положительная корреляция между объемом ВЖТ, специфическими гормонами данного жирового депо и ССЗ [9, 10, 27, 42, 43, 62, 103].

ПВЖТ интимно связана с сосудистой стенкой, обеспечивая не только структурную поддержку кровеносных сосудов, но и в связи с отсутствием анатомического барьера способна выделять адипокины напрямую в кровоток, что усиливает их влияние на местное воспаление и сосудистый тонус [81]. Кроме того, ПВЖТ включает в себя различные типы клеток, включающие также структурные элементы белой и бурой ЖТ: адипоциты, преадипоциты и мезенхимальные стволовые клетки, и иннервируется *симпатической нервной системой* (СНС) [4, 16]. Поэтому ПВЖТ является метаболически активной эндокринной тканью, секретирующей биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины, а при их дисбалансе возникают патологические изменения [45, 60, 95]. Проведенные исследования на клеточных культурах и на животных показали, что окислительный стресс может вызывать увеличение пролиферации преадипоцитов, дифференцировку адипоцитов, а также увеличение размера зрелых адипоцитов [68]. Было обнаружено, что активные формы кислорода принимают участие в контроле массы тела, оказывая различные эффекты на нейроны гипоталамуса, которые контролируют чувство сытости и голода [69]. Ожирение в конечном счете приводит к системному окислительному стрессу посредством множества биохимических механизмов, таких как образование супероксида из НАДФН-оксидаз (*NOX*), автоокисление глицеральдегида, окислительное фосфорилирование, активация протеинкиназы *C* и пути полиола и гексозамина [83].

Адипокины включают в себя неоднородную группу веществ, которые вырабатываются как в абдоминальной ЖТ, так и в иных тканях, при этом они способствуют развитию и функционированию жировой клетчатки [5]. К настоящему времени открыто более 30 ассоциированных с ССЗ адипокинов [9, 95]. Подробно исследованы адипокины, считающиеся проатерогенными, так как они влияют на миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры [5]. Заслуживают особенного внимания для изучения следующие молекулы: лептин, адипонектин, *резистин*, *фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)*, *С1q / TNF*-связанный белок-1 (*CTRP1*), *интерлейкины* (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15, висфатин, несфатин-1, *рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR-γ)*, васпин, хемерин, програнулин, эндоканнабиноиды, липокалин-2, аплеин, оментин. Изучается их влияние на развитие ИР, дисфункции эндотелия, бронхиальной астмы, повышении АД и прогрессирование ожирения. Исследование адипокинов позволяет по-новому взглянуть на патогенез ожирения и связанных с ним ССЗ и СД-2 типа с точки зрения влияния хронического воспаления на прогрессирование кардиометаболических заболеваний [4, 5].

В физиологических условиях ПВЖТ высвобождает вещества, поддерживающие нормальный вазомоторный тонус. Адипоциты ПВЖТ, иммунциты и фибробласты продуцируют вазоактивные вещества, такие как *оксид азота (NO)*, ангиотензин, лептин и адипонектин, обладающие сосудорасширяющим действием. Также адипоциты данной ЖТ секретируют релаксирующий фактор, который регулирует сосудистый тонус [76]. При патофизиологических состояниях ПВЖТ подвергается структурным и функциональным изменениям. При ожирении количество ПВЖТ увеличивается, в связи с чем запускаются процессы гипоксии, увеличивается инфильтрация ткани иммунными клетками (моноциты, лимфоциты и гранулоциты) и продукция провоспалительных адипокинов, цитокинов и хемокинов, а защитные свойства данного вида ЖТ у пациентов с ожирением отсутствуют [22, 30, 76, 80, 91, 94].

Данные гистогормоны напрямую влияют на основную сосудистую сеть и могут вызывать патологические изменения, такие как утолщение сосудистой стенки и образование жировых отложений, вызывая локальную эндотелиальную дисфункцию и тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза [65, 95, 101]. Находясь в окружающих эпикардальные коронарные артерии тканях, медиаторы воспаления способны активировать сосудистое воспаление, запускать фибротическое изменение миокарда, приводить к нестабильности атероматозных бляшек и манифестации острых коронарных событий [39, 59, 71, 78, 95]. Эти данные позволяют заключить, что изучение адипоцитокинов представляет особый интерес в контексте их воздействия на сосудистую сеть и вкладе в развитие кардиометаболических заболеваний.

**Резистин как маркер сосудистого воспаления при COVID-19.** Среди всех известных на данный момент адипокинов особый интерес представляет *резистин* специфический фактор, относящийся к семейству цистеинсодержащих белков *FIZ (found in inflammatory zone)*, впервые обнаруженный в зоне воспаления [74]. *Резистин* человека является полипептидом с молекулярной массой 12,5 кДа и состоит из 108 аминокислот, открытый в 2001 году. В ходе исследования выявилось, росиглитазон вещество группы тиазолидиндионов, снижающее ИР тканей, подавлял синтез *резистина* [26]. В процессе изучения функций *резистина* было обнаружено его негативное влияние на развитие ИР и ожирения, в связи с чем он был назван «гормоном ИР». Позже выяснилось, что это не единственные механизмы действия *резистина*: он способствует развитию тканевого воспаления, пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и их ремоделированию, и в последнее время этот адипокин стал рассматриваться как возможный маркер патологии ССС [1, 103].

В организме человека *резистин* образуется, в основном, в клетках костного мозга, макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови. Дополнительными источниками синтеза данного адипокина являются гипофиз, гипоталамус, эпителиальные клетки ЖКТ, бокаловидные клетки, надпочечники, скелетные мышцы, кардиомиоциты, кардиальные фибробласты, клетки поджелудочной железы, селезенка, трофобластические клетки плаценты и синовиальной ткани [1, 73, 86].

К настоящему времени проведено множество исследований, изучающих функцию *резистина* в организме человека при физиологических и патологических состояниях, однако постоянно выявляются новые свойства этого адипокина. *Резистин* разнонаправленно влияет на жировой обмен: его концентрация увеличивается при дифференцировке адипоцитов, и в то же время угнетается адипогенез [88]. Гиперпродукция *резистина* ассоциирована с развитием ИР и дислипидемии. *Резистин* вырабатывается под воздействием различных стимулов, в том числе провоспалительных цитокинов, липополисахаридов, генетически детерминированных факторов. При ожирении уровень *резистина* повышается, при том, что этот белок подавляет захват глюкозы клетками. В исследованиях доказана патогенетическая связь повышения экспрессии *резистина* у человека при ожирении и СД-2, сопровождающихся ИР [1, 5, 6, 19, 27, 34, 39 42, 47, 64, 82, 88].

Этот адипокин принимает участие в патогенезе атеросклероза, усугубляя сосудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, увеличивая экспрессию остеопонтина в гладкомышечных клетках, что, в свою очередь, стимулирует их пролиферацию, дифференцировку моноцитов в макрофаги и пенистые клетки, и в итоге приводит к ССЗ [1, 5, 24, 34, 58, 72, 78, 84, 97]. Также *in vitro* было изучено, что *резистин* участвует в активации синтеза эндотелина-1 клетками эндотелия [97]. Данный адипокин повышает экспрессию и адгезию молекул на клетках эндотелия, а также ухудшает функцию эндотелия путем снижения экспрессии эндотелиальной *NO*-синтазы и *NO* [50, 93]. *Резистин* также увеличивает синтез молекул клеточной адгезии (*ICAM-1*, *VCAM-1*) и моноцитарного хемоаттрактного протеина-1 (*MCP-1*), участвуя тем самым в формировании атеросклероза [98]. В исследованиях *H.Wang* и *S.Chu* были обнаружены высокие уровни *резистина* в сыворотке крови при ССЗ, в частности при остром коронарном синдроме (ОКС), в связи с чем была выдвинута гипотеза, что *резистин* высвобождается при отрыве атеросклеротического тромба [52, 98].

Доказана связь повышения концентрации *резистина* в плазме с гипертрофией миокарда и развитием повреждения сердечной мышцы. Также выяснилось, что кардиомиоциты продуцируют *резистин*, который в свою очередь способен активно стимулировать в фибробластах миокарда экспрессию мРНК металлопротеазы-2 и металлопротеазы-9, в то же время, подавляя экспрессию мРНК их тканевых внеклеточных ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2. В ряде исследований выявлено, что гиперрезистинемия может вносить свой вклад в ухудшение сократительной способности миокарда и приводить к развитию диабетической кардиопатии [43, 56]. При проведении корреляционного анализа в 2014 г. в своем исследовании А.А. Александрова с коллегами выявили отрицательную связь уровня *резистина* с конечным диастолическим размером (КДР) и конечным диастолическим объемом (КДО). Взаимосвязь *резистина* с КДР левого желудочка (ЛЖ) была также получена у пациентов с СД 2 типа при концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. По мнению авторов, обнаруженные корреляции могут свидетельствовать об универсальном адаптивном воздействии физиологического уровня *резистина* на деятельность ЛЖ у больных с СД 2 типа [1]. В литературе также имеются данные, свидетельствующие о связи гиперрезистинемии с развитием сердечной недостаточности (СН). Так, в проведенном в 2009 г. исследовании *D.S. Frankel* с коллегами выявили, что при увеличении содержания *резистина* в крови на каждые 7,45 нг/мл повышался риск возникновения впервые диагностированной СН на 26% [61]. Данные факты подтверждают участие *резистина* в инициации механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что дает возможность рассматривать его в качестве маркера развития ССЗ [11, 17, 20, 47].

**Изменение цитокинового профиля при ожирении и COVID-19.** При ожирении увеличивается активность ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (*NF-κB*) и повышается экспрессия РНК провоспалительных цитокинов, таких как *TNF-α*, ИЛ-1 и ИЛ-6, являющихся ключевыми в патогенезе МС [48]. ЖТ человека – главный источник ИЛ-6 и его рецептора - ИЛ-6R, поэтому она может стать резервуаром для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции. Также через активацию ИЛ-6 *резистин* оказывает свои провоспалительные и атероматозные эффекты. Результаты исследования *S.Menzaghi* с коллегами в 2017г свидетельствуют о прямом воздействии *резистина* на экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и *TNF-α*, что в совокупности ассоциируется с развитием ИР, неспецифического воспаления и с серьезными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями [81].

Также часто подчеркивается провоспалительная роль ИЛ-6 в патогенезе заболеваний легких, особенно при астме и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [108]. Механизм развития этого состояния связан с прямым цитотоксическим действием вируса *SARS-Cov-2* на альвеолоциты 2-го типа, что приводит к коллапсу альвеол и нарушению газообмена с развитием «шокового легкого». Кроме того, некоторые авторы подчеркивают важную связь альвеолярного повреждения эндоте-

лия с микрососудистым тромбозом, что свидетельствует об атипичности ОРДС при *COVID-19*, и дали ему собственное название – *MicroCLOTS* – микрососудистый *COVID-19* сосудов легкого с обструктивным тромбовоспалительным синдромом [53]. ОРДС при *COVID-19* включает нарастающую гипоксемию с микрососудистым тромбозом легких, которые выявляются не только в легких, но и переходят на микрососудистое русло мозга, сердца, почек и других органов. Пневмония при *COVID-19* ведет к нарушению регуляции тонуса сосудов из-за сосудосуживающих или вазодилатирующих агентов [104].

Определяющую роль в ухудшении течения *COVID-19* играет «Цитокиновый шторм», возникающий также при многих респираторных вирусных инфекциях. Он сопровождается активацией выработки интерферонов, ИЛ-6, хемокинов, *TNF- $\alpha$*  и колониестимулирующего фактора [89]. В норме в организме человека макрофагами и *T*-лимфоцитами одновременно продуцируется как противовоспалительный ИЛ-10, так и провоспалительный ИЛ-6, осуществляющий свое действие через растворимый рецептор, повышая тем самым экспрессию и провоспалительное действие *TNF- $\alpha$*  и ИЛ-1 $\beta$ . Таким образом для поддержания гомеостаза легочной ткани необходим баланс между про- и противовоспалительными механизмами. Нарушение или отсутствие одного или нескольких регуляторных элементов, предположительно, может способствовать развитию «цитокинового шторма» в тканях, где происходит aberrантная активация цитокинов, в том числе в легких и ЖТ [77]. В гипертрофированной ЖТ повышаются активность иммунных клеток и секреция цитокинов, адипокинов, хемокинов, которые сами выделяют провоспалительные молекулы, включая ИЛ-6, *TNF- $\alpha$* , нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки – это приводит к гипертрофии и повышению риска развития «цитокинового шторма». При возникновении последнего ИЛ-6 способен поддерживать активацию цитокинов в течение многих дней после первоначального иммунного ответа [51]. Вирус может проникать из пораженных органов в окружающую их жировую ткань в течение нескольких дней и длительно там персистировать, что способствует отсроченному «цитокиновому шторму» с повреждением тканей у больных *COVID-19*. У пациентов с ожирением может наблюдаться интенсивное выделение вируса, что приводит к риску заражения других людей, особенно с избыточной массой тела. В исследовании *H.E.Maier* было показано, что у инфицированных гриппом людей с ожирением на 42% увеличивается время до элиминации вируса, что также может быть связано с увеличением площади ВЖТ [79]. Все это указывает на потенциально неблагоприятную взаимосвязь вируса с иммунным ответом организма при ожирении. В ЖТ мишенями для вирусов могут служить как сами адипоциты (*H1N1*, грипп типа А и аденовирус), так и стромальные клетки (*Adenovirus 36*, *CMV*), эндотелиальные клетки (*SARS-CoV*), макрофаги (грипп А, *SARS-CoV*, *Adenovirus 36*, ВИЧ) и лимфоциты (*SARS-CoV*, ВИЧ) [50, 58]. После инвазии и репликации коронавируса происходит прямое повреждение клеток организма, которые высвобождают в большом количестве провоспалительные цитокины. При непосредственном поражении легких возникает гипоксия, которая ведет к накоплению в крови метаболитов и свободных радикалов, что повышает нагрузку на ССС, приводя к декомпенсации состояния пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, что объясняет более тяжелое течение *COVID-19* у таких пациентов. Также высказываются предположения о гематогенном распространении вируса в ЖТ, учитывая его высокое сродство к рецептору на клетках-мишенях. Иные пути распространения *SARS-CoV-2* в ЖТ включают локальный выход вируса из инфицированных органов в окружающие жировые клетчаточные пространства в средостении, эпикарде, паранефрии, салнике [75]. Поэтому до сих пор не известна точная информация про длительность персистенции вируса в организме заболевшего и периода заразности. Таким образом, необходимо проводить дальнейшее изучение взаимоотношения влияния ожирения, ССЗ и *COVID-19* для развития и внедрения превентивных мер, направленных на выявление и уменьшение рисков возникновения не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и профилактики и лечения хронических заболеваний, а также на укрепление общего иммунного статуса организма.

**Серотонин и транскраниальная электростимуляция в лечении пациентов группы риска с *COVID-19*.** Перспективным методом лечения, способствующим нормализации нарушенных при *COVID-19* гомеостатических процессов, является *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС). ТЭС – эффективный физиотерапевтический метод лечения, разработанным на основе принципов доказательной и фундаментальной медицины. Данный метод разработан в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) коллективом авторов во главе с В.П. Лебедевым. Открыты многочисленные положительные ответные реакции организма на ТЭС, включающие восстановление центральной регуляции гемодинамики, нормализацию периферического кровообращения, водно-солевого и азотистого обмена, активизацию процессов окислительного фосфорилирования. Метод практически не имеет противопоказаний и практически не оказывает нежелательных реакций.

ТЭС – электрическое воздействие на мозг через покровы черепа. Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки  $\beta$ -эндорфина, который является стресс-лимитирующим агентом, уменьшающим активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* (ГГНС), снижающим активность *кататоксических программ адаптации* (КПА) и стимулирующим *синтоксические про-*

граммы адаптации (СПА). Кроме того, воздействие импульсного тока низкой частоты, используемой при ТЭС, подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, что приводит к нормализации сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов [31]. Эндокринные эффекты опиоидных пептидов включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса [7].

Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении МС, ожирения, нормализации липидного профиля, снижении оксидативного стресса. Кроме того, лечение с использованием ТЭС-терапии приводит к нормализации адаптационных механизмов и, как следствие, иммунологических показателей. Данное обстоятельство можно рассматривать как один из механизмов улучшения состояния эндотелиальной функции сосудов, что является благоприятным фактором в лечении COVID-19 [39]. Имеются сведения о потенцировании эффекта ТЭС аминалоном [7, 41], серотином [2, 35], лазерным излучением [42], антидепрессантами, и при использовании клеточных технологий [14].

Множество исследований посвящено применению ТЭС терапии у больных с ожирением и СД 2 типа. Выявлен антигипергликемический эффект ТЭС при экспериментальном диабете, а также наличие стимулирующего влияния ТЭС на процессы репаративной регенерации поврежденных  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы с восстановлением их инсулинпродуцирующей функции. Также изучалось влияние ТЭС-терапии в группе пациентов СД 2 типа, принимающих только метформин. Было выявлено, что в комбинации с ТЭС быстрее происходила нормализация фаз секреции инсулина, что сопровождалось улучшением суточной вариабельности гликемии и уменьшением аппетита, что свидетельствовало о снижении ИР тканей, а также о более высокой эффективности эндогенного инсулина при воздействии ТЭС. Таким образом, доказано улучшение показателей углеводного обмена при применении ТЭС-терапии в комплексном лечении больных СД 2 [15, 20, 25].

Кроме того, ТЭС влияет на функциональную активность ЦНС. Воздействие импульсного тока низкой частоты подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору ГМ и гиппокамп, что приводит к снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов, нарушенных при наличии хронического повреждающего фактора ТЭС активирует систему саморегуляции мозгового кровотока, что способствует нормализации тонуса церебральных сосудов, снижению вазомоторных реакций в ответ на стрессор, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации АД, вегетативного дисбаланса, нормализации психофизиологического статуса, стимулированию процессов репарации в различных органах и тканях. Известно о профилактическом применении ТЭС, обладающей кардиопротективным, церебропротективным, гепатопротективным действием [13, 38]. Гомеостатическое действие ТЭС на иммунную систему обусловлено снижением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением содержания противовоспалительных в крови и ликворе [12]. Учитывая воздействие ТЭС на основные патогенетические звенья стресса при COVID-19, в том числе на коррекцию последствий «цитокинового шторма», – ТЭС является перспективным методом в лечении и реабилитации больных COVID-19.

Однако ТЭС-терапия не лишена относительных недостатков при обособленном применении. К ним относятся: необходимость курсового применения, а также интенсивность стимуляции ограничивается местными раздражающими эффектами на кожу, в связи с чем метод редко используется как самостоятельный и применяется в комплексном лечении заболеваний. Поэтому в настоящее время существует множество сочетанных с ТЭС-терапией методик при различных заболеваниях, в том числе известно о потенцировании эффектов ТЭС через серотонинергическую систему с помощью препаратов, увеличивающих содержание серотонина (5-НТ) в ЦНС [28].

5-НТ необходим для нормальной жизнедеятельности организма человека и синтезируется из аминокислоты триптофана путем последовательных ферментативных реакций. Он осуществляет свое действие через специальные 5-НТ рецепторы, которых у человека насчитывается 7 типов. В норме уровень гормона в крови колеблется от 20 до 300 нг/л.

В 1991 г. был описан «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием, и может развиваться при различных заболеваниях. В норме 5-НТ, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры, обеспечивает в организме нормальную перистальтику кишечника и эндогенную вазомоторику. Эндо- и/или экзотоксины, связываясь с 5-НТ рецепторами гладкой мускулатуры вместо 5-НТ, вызывают спазм или паралич последней. Циркулирующего в крови 5-НТ уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т.е. в организме возникает относительная недостаточность 5-НТ. В зависимости от количества нарушенных миоцитов, клиническая картина будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, нарушения оксигенирующей функции легких, а при локальных нарушениях микроциркуляции (МКЦ) – тканевой гипоксии, повреждения и некроза тканей в различных органах [29].

Из концепции теории серотониновой недостаточности следует, что для восстановления регуляции сосудистого тонуса требуется экзогенное введение дополнительных доз 5-НТ в виде лекарственного

препарата – *серотонина адипината* (СА). На фоне внутривенного введения СА установлено улучшение МКЦ ишемизированных зон миокарда, снятие стресс-ассоциированной ишемии тканей, обнаружена эффективность при ДВС-синдроме, критической ишемии нижних конечностей и функциональной кишечной непроходимости [30]. Являясь специфическим медиатором для 5-HT рецепторов *головного мозга* (ГМ), СА способен устранять серотониновую недостаточность и восстанавливать нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Также СА улучшает газообмен в легких у больных, находящихся в критическом состоянии, устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет. Суточная доза СА носит индивидуальный характер и зависит от длительности полученного клинического эффекта, достигая в некоторых случаях 900 мг СА в сутки. Летальная доза для СА составляет 164 мг/кг, что в клинической практике недостижимо [29]. За рубежом серотонин не применяется в клинической практике.

Применение экзогенного 5-HT обосновано у больных с COVID-19, так как известно, что он в малых дозах (25-50 мкг/100 г веса тела) способствует формированию СПА и вазодилатации: происходит рост активности *парасимпатической нервной системы* (ПНС), антиокислительной и противосвертывающей систем, также 5-HT вызывает в гипоталамусе повышение концентрации *γ-аминомасляной кислоты* (ГАМК), умеренное снижение ацетилхолина и норадреналина. В больших дозах (свыше 50 мкг/100 г веса тела организма) – 5-HT вызывает вазоконстрикцию и кататоксический эффект, проявляющийся в виде достоверной растущей динамики ацетилхолина, норадреналина и ГАМК. При этом в плазме крови наблюдаются противоположные эффекты, в отличие от режима малых доз, проявляющиеся в виде снижения содержания ацетилхолина, в то время, как адреналин, норадреналин и кортизол – возвращаются к исходному уровню, или значительно превышают его [8, 12].

Также доказаны противовоспалительные эффекты лекарственных препаратов, увеличивающих содержание 5-HT в ЦНС, что указывает на схожие эффекты 5-HT у больных с COVID-19. При применении данных препаратов происходит снижение провоспалительных цитокинов, вызывающих депрессию [100], в частности, снижение продукции *IL-1β* и *TNF-α*. Выявлено, что при эффективном лечении умеренной и тяжелой депрессии снижались цитокины *Th1 (IFN-γ)* и повышались противовоспалительные *Th2 (IL-10)*. При ожирении происходит хроническое сосудистое воспаление, сопровождающееся повышением уровня *резистина* и деградацией серотониновых рецепторов в организме, что объясняет, на наш взгляд, высокую летальность больных с ожирением от COVID-19.

Таким образом, перспективным направлением в лечении и реабилитации больных с COVID-19 и ожирением является нормализация цитокинового статуса, что может быть достигнуто путем совместного применения ТЭС и СА. К настоящему времени активно изучается применение трансцеребрального электрофореза СА и потенцирования антистрессорных эффектов ТЭС, выбран оптимальный сочетанный режим, при котором будет происходить как ТЭС, так и электрофорез СА [36].

**Заключение.** Таким образом, применение экзогенного 5-HT в сочетании в ТЭС патогенетически обосновано и является дополнительным и необходимым компонентом при лечении больных в группе риска тяжелого течения с ожирением и COVID-19. Данный способ медикаментозного лечения основан на устранении дисфункции гладкой мускулатуры и нарушенной эндогенной вазомоторики, перистальтики сосудов, вазомоции, что ведет к устранению тканевой гипоксии и нормализации метаболизма во всех тканях, в том числе миокарде и ЖТ, и выздоровлению больных. Учитывая системность воздействия, данные физические методы как по отдельности, так и в сочетании, будут приводить к нормализации ФСО, улучшению качества жизни пациентов с ожирением и COVID-19, что приведет, в конечном счете, к снижению их смертности и ранней реабилитации.

*Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Тульской области № ДС-164*

### Литература

1. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н., Дроздова Е.Н., Шестакова М.В. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетический взаимосвязи // *Consilium medicum. Кардиология*. 2014. Т. 16, № 10. С. 109–116.
2. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, №2. С. 97–104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067.
3. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения // *Проблемы эндокринологии*. 2016. № 6. С. 33–39.
4. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардио-метаболический синдром // *Артериальная гипертензия*. 2014. №5. С. 422–432.
5. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 2. С. 5–13.

6. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Галкин Р.А. Резистин-маркер сердечно-сосудистых заболеваний // Ожирение и метаболизм. 2017. Т.14, №4. С. 5–9.
7. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017).
8. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №. 3. С. 28–30.
9. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 163(5). С. 560–563.
10. Дедов И.И. Ожирение и нарушения липидного обмена: монография. М.: МИА, 2011. 57 с.
11. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы // Артериальная гипертензия. 2011. №3. С. 12–17.
12. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 58–59.
13. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Малышева А.В. Гистологическое обоснование эффективности ТЭС-терапии при экспериментальном ишемическом инсульте // Современные проблемы науки и образования. 2015. №1-1. С. 34–36.
14. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения: 14.12.2017). DOI: 10.12737/article\_5a38d3425cbed3.24947719
15. Каримова Э.А., Слободнюк Н.А., Мартынова С.А. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа // Национальные проекты-приоритет развития здравоохранения регионов. 2019. №1 С. 97–99.
16. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf> (дата обращения: 26.05.2015). DOI: 10.12737/11432
17. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутренняя медицина. 2009. № 3. С. 18–26.
18. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии. 2009. № 1. С. 44–50.
19. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболическая активность резистина при бронхиальной астме и ожирении // Наука сегодня: задачи и пути их решения: материалы. 2018. №1 С. 139.
20. Лебедев В.П. О возможностях применения транскраниальной электростимуляции защитных (эндорфинергических) механизмов мозга для лечения сахарного диабета: экспериментально-клиническое исследование // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, № 1. С. 12–15.
21. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51.
22. Паличева Е.И., Бородкина Д.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз: фенотипические особенности и терапевтический потенциал // Атеросклероз. 2020. №16(2). С. 63–72.
23. Полонская Я.В. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Атеросклероз. 2020. Т. 16, №2. С. 73–79.
24. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М. Связь гормонов жировой ткани с липидным и углеводным обменом у мужчин с коронарным атеросклерозом // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №4. С. 46–51.
25. Прилепа С.А., Токарев А.Р., Купеев Р.В. Коррекция психоэмоционального стресса при сахарном диабете 2-го типа. В сборнике: Медицинские технологии в клинической практике. Тула, 2017. С. 5–10.
26. Ржешевский А.В. Смертельная "триада": липотоксичность, окислительный стресс и феноптоз // Биохимия. 2013. Т. 78, № 9. С. 1265–1277.

27. Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // *Ожирение и метаболизм*. 2015. №12(4). С. 5–13. DOI:10.14341/ОМЕТ201545-13.

28. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООРИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 152 с.

29. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Изд-во Бином, 2013. 96 с.

30. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. №3. С. 155–165.

31. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Применение транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) в медицине // *Физиотерапевт*. 2009. № 11. С. 20–28.

32. Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2020. №30(1). С. 7–15.

33. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активации и защита органов-мишеней. Томск: Томский университет, 2012. 294 с.

34. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Бюллетень сибирской медицины*. 2015. №14(5). С. 73–82.

35. Токарев А.Р., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Перспективы транскраниальной электростимуляции и электрофореза серотонина в лечении COVID-19 (обзор литературы) // *Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19*. 2020. №1. С. 75–81.

36. Токарева С.В., Токарев А.Р., Панышина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. № 4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (дата обращения: 23.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496

37. Трофименко А.И., Нехай Ф.А., Каде А.Х. Динамика цитокинового статуса и уровня – эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 6. С. 147–150.

38. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2019. №21(4). С. 633–642.

39. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.

40. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017. №4. . Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения: 06.12.2017). DOI: 10.12737/article\_5a321542cc0556.58821996

41. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Akbasheva O. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction // *Diabetol Metab Syndr*. 2016. № 8. P. 24.

42. Bobbert P., Jenke A., Bobbert T. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail*. 2012. №14(11). P. 1265–1275.

43. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes Rev*. 2000. № 1(1). P. 4756.

44. Britton K.A., Fox C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease // *Clin. Lipidol*. 2011. № 6. P. 79–91. DOI: 10.2217/clp.10.89.

45. Bulloch J.M., Daly C.J. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms // *Pharmacol. Ther*. 2014. № 143. P. 61–73. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2014.02.005.

46. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J., Lindsay R., Howard B.V. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. №91(1). P. 64–68. DOI: 10.1210/jc.2005-1653.

47. Caussy C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. №1. P. 24–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).

48. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease // *Front Cardiovasc Med.* 2020. № 7. P. 22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
49. Chen C., Jiang J., Lu J.M. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *AJP // Heart and Circulatory Physiology.* 2010. №299(1). P. 193–201.
50. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 – A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19), 2020.
51. Chu S., Ding W., Li K. Plasma Resistin Associated With Myocardium Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Circ J.* 2008. №72(8). P. 1249–1253.
52. Cicer F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit Care Resusc.* 2020. № 25. P. 65–68.
53. COVID-19. Подробная статистика по коронавирусу. [Электронный ресурс]. URL: [http:// coronavirus-monitor.ru/statistika/](http://coronavirus-monitor.ru/statistika/) (Дата обращения: 01.02.2021).
54. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China // *J Clin Med.* 2020. № 9 (2). P. 575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.
55. Dobrin J.S., Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014. №8(3). P. 373–391.
56. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications // *Endocrine Reviews.* 2020. № 41 (3). P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa011>.
57. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // *Front Biosci.* 2011. №16(1). P. 1663.
58. Fernández-Alfonso M.S., Somoza B., Tsvetkov D., Kuczmanski A., Dashwood M., Gil-Ortega M. Role of perivascular adipose tissue in health and disease // *Compr. Physiol.* 2018. Vol. 8. P. 23–59.
59. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3. P. 582. DOI: [10.1161/JAHA.113.000582](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000582).
60. Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure // *J Am Coll Cardiol.* 2009. № 53(9). P. 754–762.
61. Gaborit B., Venteclef N., Ancel P., Pelloux V., Gariboldi V., Leprince P. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, periventricular, or pericoronary location // *Cardiovasc Res.* 2015. № 108(1). P. 62–73. DOI: [10.1093/cvr/cvv208](https://doi.org/10.1093/cvr/cvv208).
62. Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020.
63. Gentile M.T., Vecchione C., Marino G. Resistin Impairs Insulin-Evoked Vasodilation // *Diabetes.* 2008. № 57(3). P. 577–583.
64. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipokine indicator profiles post-myocardial infarction // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. P. 40.
65. Gualillo O., Gonzalez-Juanatey J.R., Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives // *Trends Cardiovasc Med.* 2007. № 17(8). P. 275–283. DOI: [10.1016/j.tcm.2007.09.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.09.005).
66. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin // *Curr. Opin Lipidol.* 2002. № 13. P. 51–59.
67. Higuchi M., Dusing G.J., Peshavariya H. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes // *Stem Cells Dev* 2013. №22. P. 878–888.
68. Horvath T.L., Andrews Z.B., Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS // *Trends Endocrinol Metab* 2009. №20. P. 78–87.
69. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M., Wang M., Ling W., Sui Y., Zhao H.L. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Metabolism.* 2020. №113. P. 154378. DOI: [10.1016/j.metabol.2020.154378](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378).
70. Iacobellis G., Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. № 90(11). P. 6300–6302.
71. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease // *Br J Pharmacol.* 2012. №165(3). P. 622–632.
72. Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M. Resistin is secreted from macrophages in atherosclerosis and promotes atherosclerosis // *Cardiovasc Res.* 2006. № 69(1). P. 76–85. DOI: [10.1016/j.cardiores.2005.09.015](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.09.015).

73. Kim M., Oh I.K., Sacata S. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension // *I Moll. Cell. Cardiol.* 2008. № 45 (2). P. 270–280.
74. Li G., Fan Y., Lai Y. Coronavirus infections and immune responses // *Med. Virol.* 2020. № 92 (4). P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
75. Lohn M., Dubrovskaja G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor // *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2002. Vol. 16. P. 1057–1063.
76. Maffetone P.B., Laursen P.B. The perfect storm: Coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic // *Front Public Health.* 2020. № 8. P. 135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>.
77. Mahabadi A.A., Lehmann N., Kalsch H., Robens T., Bauer M., Dykun I. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014. № 7(9). P. 909–916.
78. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N., Ng S.. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults // *J Infect Dis.* 2018. № 218 (9). P. 1378–1382. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>
79. Mauro C.R., Ilonzo G., Nguyen B.T., Yu P., Tao M., Gao I., Seidman M.A., Nguyen L.L., Ozaki C.K. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue // *Am. J. Surg.* 2013. Vol. 206. P. 241–244.
80. Menzaghi C., Marucci A., Antonucci A. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals // *Sci Rep.* 2017. №7. P. 44337.
81. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // *PLOS ONE.* 2013. № 8(6). P. 64729. DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.
82. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state / Savini I., Catani M.V., Evangelista D., Gasperi V., [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2013. №21. P. 10497–10538.
83. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Taniguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* 2005. №19. P. 379–380. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.022.
84. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease // *Circ Res.* 2016. № 118 (11). P. 1752–1770. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>.
85. PCodoñer-Franch, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy // *Clin. Chim. Acta.* 2015. №438. P. 46–54.
86. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. № 71 (15). P. 762–768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
87. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting // *Diabetes.* 2014. № 53 (7). P. 1671–1679.
88. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis // *Blood.* 2013. № 122 (20). P. 3415–3422. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-427708>.
89. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms // *Circulation.* 2020. №1. P. 36–38
90. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance // *Nat Rev Endocrinol.* 2012. № 8(12). P. 709–716. DOI:10.1038/nrendo.2012.114.
91. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides // *Dan. Med. J.* 2015. Vol. 62, № 11. P. 91–97.
92. Skilton M.R., Nakhla S., Sieveking D.P. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005. № 32(10). P. 839–844.
93. Van Dam A.D., Boon M.R., Berbée J.F.P., Rensen P.C.N., van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development // *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 816. P. 82–92.
94. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases // *Eur. Heart J.* 2015. №36(13). P. 795–805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv099.
95. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 214. P. 3–10.
96. Verma S. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction // *Circulation.* 2003. №108(6). P. 736–740.
97. Wang H., Chen D-y., Cao J. High Serum Resistin Level may be an Indicator of the Severity of Coronary Disease in Acute Coronary Syndrome // *Chin Med Sci J.* 2009. №24(3). P. 161–166.
98. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // *Mol. Psychiatry.* 2008. №13(8). P. 800–812.
99. Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel G. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease // *Front Horm Res.* 2014. № 43. P. 79–92. DOI:10.1159/000360560.

100. Wu F.G., Wu C.C., Kuo P.L., Wu M.T. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016. № 6. P. 20. DOI:10.1186/s12872-016-0195-5.
101. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. № 323 (13). P. 1239–1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
102. Yim J., Rabkin S.W. Differences in Gene Expression and Gene Associations in Epicardial Fat Compared to Subcutaneous Fat // *Horm Metab Res*. 2017. № 49(5). P. 327–337. DOI:10.1055/s-0042-119202
103. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response // *Current Problems in Cardiology*. 2020. № 1. P. 100618.
104. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. № 95. P. 66–76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## References

1. Aleksandrov AA, Shackaja OA, Kuharenko SS, Jadrinskaja MN, Abdalkina EN, Drozdova EN, Shestakova MV. Rezistin i diabeticheskaja kardiomiopatiya: patogeneticheskij vzaimosvjazi [Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationships]. *Consilium medicum. Kardiologija*. 2014;16(10):109-16. Russian.
2. Borisova ON, Kupeev VG, Tokarev AR. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija i jelektroforez serotoninina v kompleksnom lechenii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Transcranial electrostimulation and serotonin electrophoresis in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2018;25(2):97-104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067. Russian.
3. Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Možno li nazvat' visceral'-noe ozhirenie ključevym faktorom paradoksa ozhireniya [Can visceral obesity be called the key factors of the obesity paradox]. *Problemy jendokrinologii*. 2016;6:33-9. Russian.
4. Bojarinova MA, Rotar' OP, Konradi AO. Adipokiny i kardio-metabolicheskij sindrom [Adipokines and cardio-metabolic syndrome]. *Arterial'naja gipertenzija*. 2014;5:422-32. Russian.
5. Vavilova TP, Pleten' AP, Miheev RK. Biologicheskaja rol' adipokinov kak markerov patologicheskikh sostojanij [Biological role of adipokines as markers of pathological conditions]. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(2):5-13. Russian.
6. Verbovoj AF, Canava IA, Galkin RA. Rezistin-marker serdečno-sosudistyh zabolevanij [Resistin-marker of cardiovascular diseases]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2017;14(4):5-9. Russian.
7. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s aminalonom pri psihojemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [transcranial electrical stimulation in combination with amination in psychoemotional stress (short message)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. *Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.
8. Gorjacheva AA, Morozov VN, Pal'ceva EM, Hadarcev AA. Vozdejstvie jekzogenogo serotoninina na sistemnye reakcii zhivogo organizma [The effect of exogenous serotonin on the systemic reactions of a living organism]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2007;14(3):28-30. Russian.
9. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva JuA, Antonova LV, Matveeva VG. Adipokinovyj i citokinovyj profili jepikardial'noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s ishemicheskoy boleznu serdca [Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with ischemic heart disease]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):560-3. Russian.
10. Dedov II. Ozhirenie i narusheniya lipidnogo obmena: monografija [Obesity and lipid metabolism disorders: monograph]. Moscow: MIA; 2011. Russian.
11. Drapkina OM, Korneeva ON, Palatkina LO. Adipokiny i serdečno-sosudistye zabolevanija: patogeneticheskie paralleli i terapevticheskie perspektivy [Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenetic parallels and therapeutic perspectives]. *Arterial'naja gi-pertenzija*. 2011;3:12-7. Russian.
12. Zanin SA, Kade AH, Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG, Plotnikova VV, Sharov MA, Azarkin EV, Kocharjan VJe. TJeS-terapija. sovremennoe sostojanie problemy [TES-therapy. modern state of the problem]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2017;1:58-9. Russian.
13. Zanin SA, Kade AH, Trofimenko AI, Malysheva AV. Gistologicheskoe obosnovanie jef-fektivnosti TJeS-terapii pri jeksperimental'nom ishemicheskom insulte [Histological justification of the effectiveness of TES therapy in experimental ischemic stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015;1-1:34-6. Russian.
14. Ivanov DV, Hadarcev AA, Fudin NA. Kletochnye tehnologii i transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sporte [Cellular technologies and transcranial electrostimulation in sports]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. *Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 14];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>. DOI: 10.12737/article\_5a38d3425cbcd3.24947719
15. Karimova JeA, Slobodnjuk NA, Martynova SA. Jeffektivnost' primenenija transkraniálnoj jelektrostimuljacji u pacientov pozhilogo vozrasta s saharnym diabetom 2 tipa [Efficiency of transcranial

electrostimulation in elderly patients with type 2 diabetes mellitus]. Nacional'nye proekty-prioritet razvitiya zdorvoohraneniya regionov. 2019;1:97-9. Russian.

16. Kireev SS, Tokarev AR. Central'naja i perifericheskaja gemodinamika pri ozhireнии (literaturnyj obzor problemy i sobstvennye issledovanija) [Central and peripheral hemodynamics in obesity (literary review of the problem and own research)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 May 26];2 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf>. DOI: 10.12737/11432

17. Kovaleva ON, Ambrosova TN, Ashheulova TV, Getman EA. Adipokiny: biologicheskie, patofiziologicheskie i metabolicheskie jeffekty [Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects]. Vnutrennjaja medicina. 2009;3:18-26. Russian.

18. Kosygina AV, Vasjukova OV. Novoe v patogeneze ozhireniya: adipokiny - gormony zhirovoj tkani [Novoe v patogeneze obese: adipokiny-hormones of adipose tissue]. Problemy jendokrinologii. 2009;1:44-50. Russian.

19. Kytikova OJu, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolicheskaja aktivnost' rezistina pri bronhial'noj astme i ozhireнии [Metabolic activity of resistin in bronchial asthma and obesity]. Nauka segodnja: zadachi i puti ih reshenija: materialy. 2018;1:139. Russian.

20. Lebedev VP. O vozmozhnostjah primenenija transkranal'noj jelektrostimuljacji zashhitnyh (jendorfinergicheskikh) mehanizmov mozga dlja lechenija saharnogo diabeta: jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie [On the possibilities of using transcranial electrical stimulation of the protective (endorphinergic) mechanisms of the brain for the treatment of diabetes mellitus: experimental and clinical research]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2010;3(1):12-5. Russian.

21. Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Medicinskaja tehnika. 2018;3:48-51. Russian.

22. Palicheva EI, Borodkina DA, Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva JuA. Perivaskuljarnaja zhirovaja tkan' i ateroskleroz: fenotipicheskie osobennosti i terapevticheskij potencial [Perivascular adipose tissue and atherosclerosis: phenotypic features and therapeutic potential]. Ateroskleroz. 2020;16(2):63-72. Russian.

23. Polonskaja JaV. COVID-19 i serdechno-sosudistye zabolevanija [COVID-19 and cardiovascular diseases]. Ateroskleroz. 2020;16(2):73-9. Russian.

24. Polonskaja JaV, Kashtanova EV, Stahneva EM. Svjaz' gormonov zhirovoj tkani s lipidnym i uglevodnym obmenom u muzhchin s koronarnym aterosklerozom [The relationship of adipose tissue hormones with lipid and carbohydrate metabolism in men with coronary atherosclerosis]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2015;4:46-51. Russian.

25. Prilepa SA, Tokarev AR, Kupeev RV. Korrekcija psihojemocional'nogo stressa pri saharnom diabete 2-go tipa [Correction of psychoemotional stress in type 2 diabetes mellitus]. V sbornike: Medicinskie tehnologii v klinicheskoy praktike. Tula; 2017. Russian.

26. Rzheshhevskij AV. Smertel'naja "triada": lipotoksichnost', okislitel'nyj stress i fenoptoz [Lethal "triad": lipotoxicity, oxidative stress and phenoptosis]. Biohimija. 2013;78(9):1265-77. Russian.

27. Romancova TI, Ovsjannikova AV. Perivaskuljarnaja zhirovaja tkan': rol' v patogeneze ozhireniya, saharnogo diabeta 2 tipa i serdechno-sosudistoj patologii [Perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease]. Ozhirenie i metabolizm. 2015;12(4):5-13. DOI:10.14341/OMET201545-13. Russian.

28. Safonicheva OG, Hadarcev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teorija i praktika vosstanovi-tel'noj mediciny. Tom VI. Manual'naja diagnostika i terapija [heory and practice restore-tional medicine]: Monografija. Tula: OORIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

29. Simonenkov AP, Kljuzhev VM. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti [Serotonin insufficiency syndrome]. Moscow: Izd-vo Binom; 2013. Russian.

30. Sinickij MJu, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Geneticheskij profil' i sekretom adipoci-tov visceral'noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Genetic profile and secret of adipocytes of visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases]. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2017;3:155-65. Russian.

31. Skvorcov VV, Tumarenko AV, Skvorcova EM. Primenenie transkranal'noj jelektrostimuljacji (TJeS-terapii) v medicine [pplication of transcranial electrostimulation (TES-therapy) in medicine]. Fizioterapevt. 2009;11:20-8. Russian.

32. Solov'eva IA, Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AJu, Gordeeva NV, Jejdemiller NS, Anikin DA, Anikina DA. Tolshhina jepikardial'noj zhirovoj tkani kak marker razlichnyh fenotipov ozhireniya u pacientov molodogo vozrasta s bronhial'noj astmoj [Thickness of epicardial adipose tissue as a marker of various obesity phenotypes in young patients with bronchial asthma]. Pul'monologija. 2020;30(1):7-15. Russian.

33. Tepljakov AT. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Citokinovaja jekspressija, immunnaja aktivacii i zashhita organov-mishenej [Chronic heart failure. Cytokine expression, immune activation, and target organ protection]. Tomsk: Tomskij univeristet; 2012. Russian.

34. Tepljakov AT, Ahmedov ShD, Suslova TE, Andrijanova AV, Kuznecova AV, Protopopova NV, Kaljuzhin VV, Nasanova ON. Vlijanie rezistina na techenie ishemicheskoy bolezni serdca u pacientov s

saharnym diabetom 2-go tipa [Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2015;14(5):73-82. Russian.

35. Tokarev AR, Simonenkov AP, Kamenev LI. Perspektivy transkranal'noj jelektrostimuljaccii i jelektroforeza serotoninina v lechenii COVID-19 (obzor literatury) [Prospects of transcranial electrostimulation and electrophoresis of serotonin in the treatment of COVID-19 (literature review)]. *Aktual'nye klinicheskie issledovanija v novyh uslovijah pandemii COVID-19*. 2020;1:75-81. Russian.

36. Tokareva SV, Tokarev AR, Pan'shina MV. Sposoby vyjavlenija kardiometabolicheskogo riska u ljudej s visceral'nym ozhireniem i vozmozhnosti ego kompleksnoj korrakcii metodami lazernogo izluchenija i transkranal'noj jelektrostimuljaccii (obzor literatury) [Methods for detecting cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibility of its complex correction by laser radiation and transcranial electrical stimulation (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2019 [cited 2019 Jul 23];4 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496

37. Trofimenko AI, Nehaj FA, Kade AH. Dinamika citokinovogo statusa i urovnja – jendorfina u bol'nyh s ishemicheskim insul'tom pri primenenii TJeS-terapii [Dynamics of cytokine status and level of-endorphin in patients with ischemic stroke when using TES-therapy]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015;6:147-50. Russian.

38. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva JuA, Belik EV. Rol' perivaskuljarnoj zhirovoj tkani v razvitii ateroskleroticheskikh i neateroskleroticheskikh zabolevanij [The role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and non-atherosclerotic diseases]. *Medicinskaja immunologija*. 2019;21(4):633-42. Russian.

39. Fudin NA, Hadarcev AA, Moskvina SV. Transkranal'naja jelektrostimuljaccija i lazeroforez serotoninina u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation and laserophoresis of serotonin in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2019;96(1):37-42. Russian.

40. Hromushin VA, Gladkih PG, Kupee V. Transkranal'naja jelektrostimuljaccija i aminalon v lechenii psihojemocional'nogo stressa u nauchnyh rabotnikov [Transcranial electrostimulation and amination in the treatment of psychoemotional stress in scientific workers]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 06];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article\_5a321542cc0556.58821996

41. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:24.

42. Bobbert P, Jenke A, Bobbert T. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1265-75.

43. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2000;1(1):4756.

44. Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin. Lipidol*. 2011;6:79-91. DOI: 10.2217/clp.10.89.

45. Bulloch JM, Daly CJ. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms. *Pharmacol. Ther*. 2014;143:61-73. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.005.

46. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):64-8. DOI: 10.1210/jc.2005-1653.

47. Caussy C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;1:24-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).

48. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.

49. Chen C, Jiang J, Lu JM. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *AJP. Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(1):193-201.

50. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 – A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19); 2020.

51. Chu S, Ding W, Li K. Plasma Resistin Associated With Myocardium Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2008;72(8):1249-53.

52. Cicer F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;25:65-8.

53. COVID-19. Podrobnaja statistika po koronavirusu. [Jelektronnyj resurs]. Available from: <http://coronavirus-monitor.ru/statistika/>.

54. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9 (2):575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.

55. Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;8(3):373-91.

56. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):11. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>.
57. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci*. 2011;16(1):1663.
58. Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, Kuczmanski A, Dashwood M, Gil-Ortega M. Role of perivascular adipose tissue in health and disease. *Compr. Physiol*. 2018;8:23-59.
59. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3:582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582.
60. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):754-62.
61. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, Pelloux V, Gariboldi V, Leprince P. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, periventricular, or pericoronary location. *Cardiovasc Res*. 2015;108(1):62-73. DOI:10.1093/cvr/cvv208.
62. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020.
63. Gentile MT, Vecchione C, Marino G. Resistin Impairs Insulin-Evoked Vasodilation. *Diabetes*. 2008;57(3):577-83.
64. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Borodkina D, Akbasheva O, Belik E, Karetnikova V, Brel N, Kokov A, Kashtalov V, Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipokine indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17:40.
65. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(8):275-83. DOI:10.1016/j.tcm.2007.09.005.
66. Havel PI. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr. Opin Lipidol*. 2002;13:51-9.
67. Higuchi M, Dusing GJ, Peshavariya H. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev* 2013;22:878-88.
68. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:78-87.
69. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao HL. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
70. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
71. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):622-32.
72. Jung HS, Park KH, Cho YM. Resistin is secreted from macrophages in atherosclerosis and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):76-85. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.09.015.
73. Kim M, Oh IK, Sacata S. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension. *I Moll. Cell. Cardiol*. 2008;45(2):270-80.
74. Li G, Fan Y, Lai Y. Coronavirus infections and immune responses. *Med. Virol*. 2020;92(4):424-32. DOI: 101002/jmv.25685.
75. Lohn M, Dubrovskaya G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol*. 2002;16:1057-63.
76. Maffetone PB, Laursen PB. The perfect storm: Coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>.
77. Mahabadi A, Lehmann N, Kalsch H, Robens T, Bauer M, Dykun I. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):909-16.
78. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018;218(9):1378-82. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>
79. Mauro CR, Ilonzo G, Nguyen BT, Yu P, Tao M, Gao I, Seidman MA, Nguyen LL, Ozaki CK. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue. *Am. J. Surg*. 2013;206:241-4.
80. Menzaghi C, Marucci A, Antonucci A. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. *Sci Rep*. 2017;7:44337.
81. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLOS ONE*. 2013;8(6):64729. DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.
82. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013;14:10497-538.
83. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;19:379-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.022.

84. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1752-70. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>.
85. PCodeñer-Franch, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin. Chim. Acta.* 2015;438:46-54.
86. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-68. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
87. Rajala MW, Qi Y, Patel HR. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes.* 2014;53(7):1671-9.
88. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-22. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-427708>.
89. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020;1:36-8
90. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):709-16. DOI:10.1038/nrendo.2012.114.
91. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan. Med. J.* 2015;62(11):91-7.
92. Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(10):839-44.
93. Van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, Rensen PCN, van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;816:82-92.
94. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur. Heart J.* 2015;36(13):795-805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf099.
95. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;214:3-10.
96. Verma S. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction. *Circulation.* 2003;108(6):736-40.
97. Wang H, Chen D-y, Cao J. High Serum Resistin Level may be an Indicator of the Severity of Coronary Disease in Acute Coronary Syndrome. *Chin Med Sci J.* 2009;24(3):161-6.
98. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol. Psychiatry.* 2008;13(8):800-12.
99. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel G. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Front Horm Res.* 2014;43:79-92. DOI:10.1159/000360560.
100. Wu FG, Wu CC, Kuo PL, Wu MT. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016;6:20. DOI:10.1186/s12872-016-0195-5.
101. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
102. Yim J, Rabkin SW. Differences in Gene Expression and Gene Associations in Epicardial Fat Compared to Subcutaneous Fat. *Horm Metab Res.* 2017;49(5):327-37. DOI:10.1055/s-0042-119202
103. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response. *Current Problems in Cardiology.* 2020;1:100618.
104. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;95:66-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

---

**Библиографическая ссылка:**

Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf> (дата обращения: 19.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8\*

**Bibliographic reference:**

Tokareva SV, Tokarev AR. Tjazeloe techenie COVID-19 pri ozhireнии. Vozmozhnosti reabilitacii transkranial'noj jelektrostimuljaciej i serotoninom (obzor literatury) [Severe COVID-19 course in obesity. Possibilities in the rehabilitation with transcranial electrostimulation and serotonin (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 Feb 19];1 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>