

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Кочетков^{1,2} ✉, Н. Ю. Пономарева², Н. Г. Кадникова², В. Г. Митьковский^{1,2}, Е. Н. Ямпольская², В. В. Лазарев²

¹ Академия постдипломного образования Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства, Солнечногорский район, Московская обл., Россия

В обзоре литературы по патогенезу развития дисфункции эндотелия и молекулярным механизмам влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на его регуляцию представлены актуальный опыт применения лазерной терапии для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции в реабилитации больных COVID-19, методы сочетания наружного или внутривенного лазерного освещивания крови и воздействия на иммунокомпетентные органы. Обоснован персонализированный подход к лечению и профилактике на различных этапах реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов, детерминирующих процессы адаптации, особенности иммунного ответа на инфекционные возбудители, предрасположенность к развитию респираторного дистресс-синдрома, тяжелому течению пневмонии, сепсиса, полиорганной недостаточности; развитию эндотелиальной дисфункции, тромботическим осложнениям для выявления пациентов с повышенным риском критических состояний является основой повышения эффективности восстановительного лечения таких больных, в том числе с применением методов лазерной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, восстановительное лечение, лазерная терапия, персонализированный подход, генотипирование

Вклад авторов: А. В. Кочетков — идея, анализ и трактовка данных; Н. Ю. Пономарева — анализ литературы, подготовка черновика рукописи; Н. Г. Кадникова — применение методики лазерной терапии, сбор данных; В. Г. Митьковский — постановка задачи организации исследования; Е. Н. Ямпольская — анализ и трактовка результатов исследования; В. В. Лазарев — отбор пациентов для применения методики, анализ результатов.

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Васильевич Кочетков
Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371; kochetkov@inbox.ru

Статья получена: 09.11.2020 **Статья принята к печати:** 24.11.2020 **Опубликована онлайн:** 18.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.024

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19 PATIENTS AND CLINICAL APPLICATION OF LASER THERAPY

Kochetkov AV^{1,2} ✉, Ponomareva NYu², Kadnikova NG², Mitkovskij VG^{1,2}, Yampolskaya EN², Lazarev VV²

¹ Academy of Postgraduate Education FNCS FMBA of Russia, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital for the Rehabilitation of FMBA of Russia, Solnechnogorsk District, Moscow Region, Russia

This review covers the published papers describing endothelial dysfunction pathogenesis and molecular mechanisms behind the effect of low-level laser therapy on regulation of the said pathogenesis. Herein, we present the current experience of using laser therapy to prevent development of endothelial dysfunction in the context of post-COVID-19 rehabilitation, as well as the accumulated data on the methods of combination of external or intravenous laser blood therapy and influence on the immunocompetent. We provide justification for practicing personalized approach at various stages of post-COVID-19 rehabilitation and treatment. The basis allowing greater efficacy of post-COVID-19 rehabilitation, including protocols making use of laser therapy, is the analysis of single-nucleotide polymorphisms of genes that determine adaptation processes, peculiarities of the immune response to infectious pathogens, predisposition to the development of respiratory distress syndrome, severe pneumonia, sepsis, multiple organ failure, development of endothelial dysfunction, thrombotic complications, the analysis that allows identification of patients running higher risk of critical conditions.

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, rehabilitation treatment, laser therapy, personalized approach, genotyping

Author contribution: AV Kochetkov — idea, data analysis and interpretation; NYu Ponomareva — literature analysis, manuscript drafting; NG Kadnikova — laser therapy technique application, data collection; VG Mitkovskij — research organization task setting; EN Yampolskaya — research results analysis and interpretation; VV Lazarev — selection of patients for application of the technique, analysis of the results.

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey V. Kochetkov
Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, 125371; kochetkov@inbox.ru

Received: 09.11.2020 **Accepted:** 24.11.2020 **Published online:** 18.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.024

Глобальная пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всего человечества, но в первую очередь, для ученых и врачей, перед которыми стоит задача поиска возможных способов профилактики заболеваемости, эффективного лечения и реабилитации больных с минимизацией осложнений и смертности.

Одна из многочисленных особенностей COVID-19 — выраженная неспецифичность наблюдаемых патологических процессов и развивающихся поражений как органов и тканей, так и функциональных систем регуляции. В то же время развитие эндотелиальной дисфункции можно выделить как фактор, в значительной степени объединяющий различные нарушения. Формируется мнение, что поражение эндотелия сосудов — краеугольный

камень дисфункции органов при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 [1].

У больных, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19, гистологическим паттерном в периферическом легком является диффузное альвеолярное повреждение с периваскулярной инфильтрацией Т-клетками. Легкие этих пациентов имеют отличительные сосудистые особенности: серьезные эндотелиальные повреждения, связанные с внутриклеточным присутствием вируса и фрагментов разрушенных клеточных мембран. В результате гистологического анализа легочных сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружен распространенный тромбоз с микроангиопатией. Альвеолярные капиллярные микротромбы наблюдаются в 9 раз чаще у пациентов с

COVID-19, чем у пациентов с гриппом ($p < 0,001$). Все это свидетельствует о развитии тяжелой эндотелиальной дисфункции [2].

Эндотелиальная дисфункция (ЭнД) — сложный многогранный процесс, характерный для патофизиологии сердечно-сосудистых, обменных и иммунных нарушений — является серьезной проблемой современной клинической практики, даже если не рассматривать ее в контексте COVID-19 [3], поэтому в условиях развития вирусной инфекции, изучение возможности предотвращения этой патологии имеет особое, первостепенное значение.

Эндотелий — сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями [4]. Он выполняет роль барьера между кровью и сосудистой стенкой, обеспечивая адаптацию к меняющимся условиям среды с локальной регуляцией сосудистого тонуса, защитой целостности сосудистой стенки и др. В норме клетки эндотелия (при изменении скорости кровотока, воздействии медиаторов или нейrogормонов) реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки оксида азота (NO), других факторов релаксации; предупреждением тромбообразования (блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, «прилипания» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т. д.). При воздействии повреждающего фактора включаются компенсаторные механизмы; при длительном действии повреждающих факторов (гипоксии, интоксикации, воспалении, гемодинамической перегрузке и т. д.) компенсаторные реакции истощаются, что приводит к развитию патологического процесса. Дисбаланс синтезируемых клетками эндотелия биологически активных веществ с потенциально защитным действием (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины) и веществ с повреждающим организм действием (эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион и др.) рассматривают как дисфункцию эндотелия [5].

Все эти и нормальные, и патологические молекулярные механизмы адаптационной реакции эндотелия на обычные или на чрезмерные влияния обусловлены особенностями генотипа. К настоящему времени известно более 1500 генов, для которых установлена ассоциация с мультифакториальными заболеваниями человека

В результате изучения генома человека в ходе проектов the Human Genome Project, Map Map project, The 1000 Genomes projects, The SNP Consortium обнаружены мутации и однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах, кодирующих белковые молекулы регуляторных систем организма, доказаны или опровергнуты их ассоциации с различной патологией [6–9].

Так, в общедоступных базах данных наследственных заболеваний OMIM [10] и базе однонуклеотидных полиморфизмов имеется более 3,5 млн SNP-маркеров [11].

В одном из исследований значимости полиморфизма различных кандидатных генов для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выделено 105 генов с высокой достоверностью их вклада в патофизиологию ССЗ [12]. Особое внимание уделяется изучению генов, определяющих свойства эндотелия, его роль в развитии локального вазоспазма/вазодилатации, гемостаза, воспаления, атеросклероза, ангиогенеза и др. [13–14].

Еще задолго до пандемии COVID-19 значимые индивидуальные особенности течения критических

состояний инициировали проведение анализа результатов гено-фенотипических обследований пациентов реаниматологических отделений [15–19]. В этих исследованиях представлена генодиагностика при коморбидных состояниях человека, определены SNP-маркеры, ассоциированные с повышенным риском внебольничной и нозокомиальной пневмонии, риском острого развития респираторного дистресс-синдрома, тромботических осложнений ССЗ. По данным анализа выявленных полиморфных вариантов генов, продукты которых определяют особенности регуляции: гемостаза, ренин-ангиотензиновой системы, иммунной системы (индивидуального ответа на инфекционные возбудители и выработку цитокинов), метаболизма лекарственных препаратов — обоснован отбор пациентов с риском развития жизнеугрожающих состояний, которым необходимы нестандартные подходы ведения в критических ситуациях.

Такой персонализированный подход востребован и на различных этапах восстановительного лечения, в частности, применяют генотипирование пациентов, находящихся на кардио- и нейрореабилитации с использованием различных панелей (наборов SNP) [20–25]. В клинической практике использование молекулярных маркеров индивидуальной предрасположенности к разным механизмам развития ССЗ (важнейшим среди которых является дисфункция эндотелия) актуально как для прогноза внезапной смерти пациента или развития катастрофических полиорганных осложнений, так и для выбора наиболее эффективных лечебных воздействий: фармакотерапии и нелекарственных методов [26–27], в том числе лазерной терапии.

При использовании лазерной терапии были отмечены разные ответы у пациентов с различным фенотипом — в частности, при преобладании реакций симпатической нервной системы, положительные эффекты применения низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛИ) были более выраженными, чем у больных с преобладанием парасимпатических реакций [28]. Такая разная реакция сосудов обусловлена особенностями функции эндотелия, которая генетически детерминирована взаимосвязанной работой регуляторных генных сетей [26–27] и требует дальнейшего изучения и сопоставления особенностей гено- и фенотипа и индивидуальных реакций пациента при применении различных лечебных методик.

Сопутствующие заболевания могут синергически активировать патофизиологические пути. Так, воспаление активирует сосудистую патологию через провоспалительные цитокины, эндотелин-1 и оксид азота, что способствует длительному повреждению жирных кислот, белков, ДНК и митохондрий. Дисфункциональный энергетический метаболизм (нарушение производства митохондриальной АТФ, образование амилоида-β), развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение гематоэнцефалического барьера приводят к снижению мозгового кровотока и хронической церебральной гипоперфузии с дефицитом кислорода и питательных веществ, метаболическими и синаптическими нарушениями, нейродегенерации, атрофии серого и белого вещества, когнитивной дисфункции и развитию болезни Альцгеймера [29]. Выявление и оценка всего комплекса патогенетических механизмов развития воспаления являются основой целенаправленного терапевтического воздействия для восстановления сниженного церебрального кровотока и гипометаболизма.

Таблица 1. Физиологически активные вещества, регуляторы кровеносной сосудистой системы, синтезируемые в эндотелии

| Регуляторы тонуса сосудистой стенки | |
|--|---|
| Вазоконстрикторы | Вазодилаторы |
| Эндотелин I-II Ангиотензин II Тромбоксан (ТХА ₂) Простагландины H ₂ и G ₂ | Оксид азота (NO) Простагландин E ₂ (PGE ₂) Эндотелиальный гиперполярирующий фактор (EDHF) Брадикинин С-натрийуретический пептид, адrenomедуллин Эндотелин III |
| Регуляторы гемостаза и анти тромбоза | |
| Протромбогенные факторы | Анти тромбогенные факторы |
| Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-I) Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин IV Эндотелин I | NO Тканевый активатор плазминогена (t-PA) Простациклин (PGI ₂) |
| Регуляторы адгезии лейкоцитов | |
| Стимуляторы адгезии (E-селектин, P-селектин, межклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-I), молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-I)) | |
| Регуляторы роста сосудов | |
| Стимуляторы | Ингибиторы миграции и пролиферации миоцитов |
| Эндотелин-I Ангиотензин-II Супероксидные радикалы Факторы роста: фибробластный, тромбоцитарный, инсулиноподобный, трансформирующий фактор роста β (bFGF, PDGF, IGF, TGFβ) | NO Простациклин (PGI ₂) С-натрийуретический пептид |
| Регуляторы воспаления, проницаемости сосудов, апоптоза компонентов сосудистой стенки | |
| Стимуляторы | Ингибиторы |
| Фактор некроза опухоли α (TNFα) Супероксидные радикалы (O ₂ ⁻ , OONO ⁻) Протеинкиназа C | NO |

Молекулярно-клеточные и физиологические механизмы регуляции сосудистого гомеостаза

Основными проявлениями Энд являются нарушение биодоступности оксида азота (NO), основного вазодилатора, через подавление эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и снижение вследствие этого синтеза NO [30]. В физиологических условиях между вазоконстрикторами, секретируемыми эндотелием, и вазодилаторами существует равновесие, нарушение которого приводит к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. В итоге происходит постепенное истощение компенсаторной способности эндотелия, приводящее к нарушению достаточно сложной регуляции естественных механизмов расширения и сужения сосудистого русла [13]. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза посредством выделения биологически активных веществ (табл. 1), но также восприимчив к воздействию внешних регуляторов [31–33]:

- тучных клеток, высвобождающих гепарин и гистамин;
- тромбоцитов, содержащих факторы роста эндотелия сосудов и факторы свертывания крови, и др.;
- гормонов и нейропептидов (адреналина, ацетилхолина, гистамина, брадикинина и др.).

Пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, несмотря на известные механизмы регуляции (см. табл. 1), требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки в силу невысокой эффективности и наличия негативных побочных эффектов [3]. В качестве одного из вариантов нормализации функционального состояния эндотелия рассматривают физиотерапевтические процедуры [34].

Первичный и вторичные механизмы биомодулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения (БД НИЛИ)

Согласно современным представлениям, хорошо согласующимся с практикой клинического применения лазерной терапии (первичным механизмом БД НИЛИ является термодинамический запуск Ca²⁺-зависимых процессов). После поглощения различными внутриклеточными компонентами энергии фотонов (лазерного света) происходит активация внутриклеточного депо кальция, высвобождение ионов Ca²⁺ с повышением концентрации в виде двух волн с полупериодами 100 и 300 с и последующим развитием каскада ответных реакций на всех уровнях, от клеток до организма в целом: активация работы митохондрий, клеточного метаболизма и пролиферации, нормализация работы иммунной и сосудистой систем, включение в процесс вегетативной и центральной нервной системы и др. (рис. 1) [35–37].

Универсальность и высокая эффективность лазерной терапии — уникального физиотерапевтического метода — объясняются воздействием на клеточном уровне, с максимальной частотой электромагнитных волн оптического диапазона и когерентностью (монохроматичностью) лазерного света.

Влияние НИЛИ на факторы регуляции сосудистого гомеостаза и иммунитет

О том, что практически все перечисленные выше регуляторы (см. табл. 1) в той или иной степени связаны

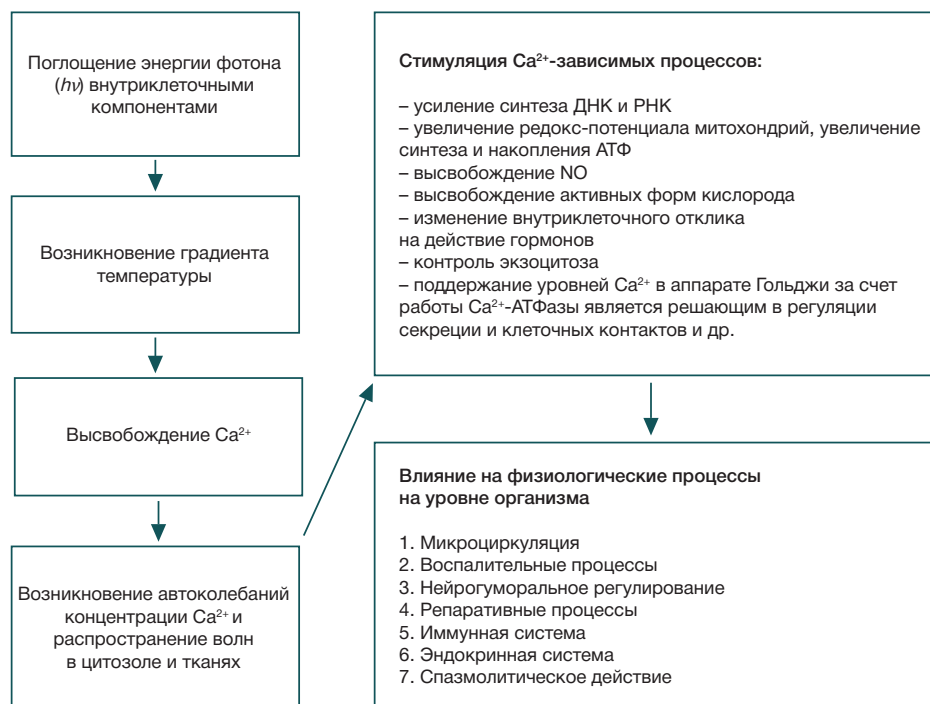


Рис. 1. Молекулярно-клеточные механизмы биомодулирующего действия НИЛИ

с изменением концентрации Ca²⁺, хорошо известно, приведем лишь несколько обзоров [38–39].

С точки зрения темы исследования нас в первую очередь должен интересовать оксид азота, синтез и высвобождение которого является Ca²⁺-зависимым [40], поэтому неудивительно, что множество исследований подтверждают способность НИЛИ стимулировать высвобождение NO, обеспечивая тем самым регуляцию сосудистого гомеостаза [41–47].

Более того, есть исследования, в которых авторы продемонстрировали непосредственную связь повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ с интенсивностью высвобождения NO и последующей вазодилатацией [48–50].

Нормализация эндотелиальной системы у детей, больных бронхиальной астмой, подтверждена изменением различных показателей плазмы крови, в том числе эндотелина-1 и оксида азота [51–52]. Способность НИЛИ эффективно стимулировать высвобождение PGE₂ была

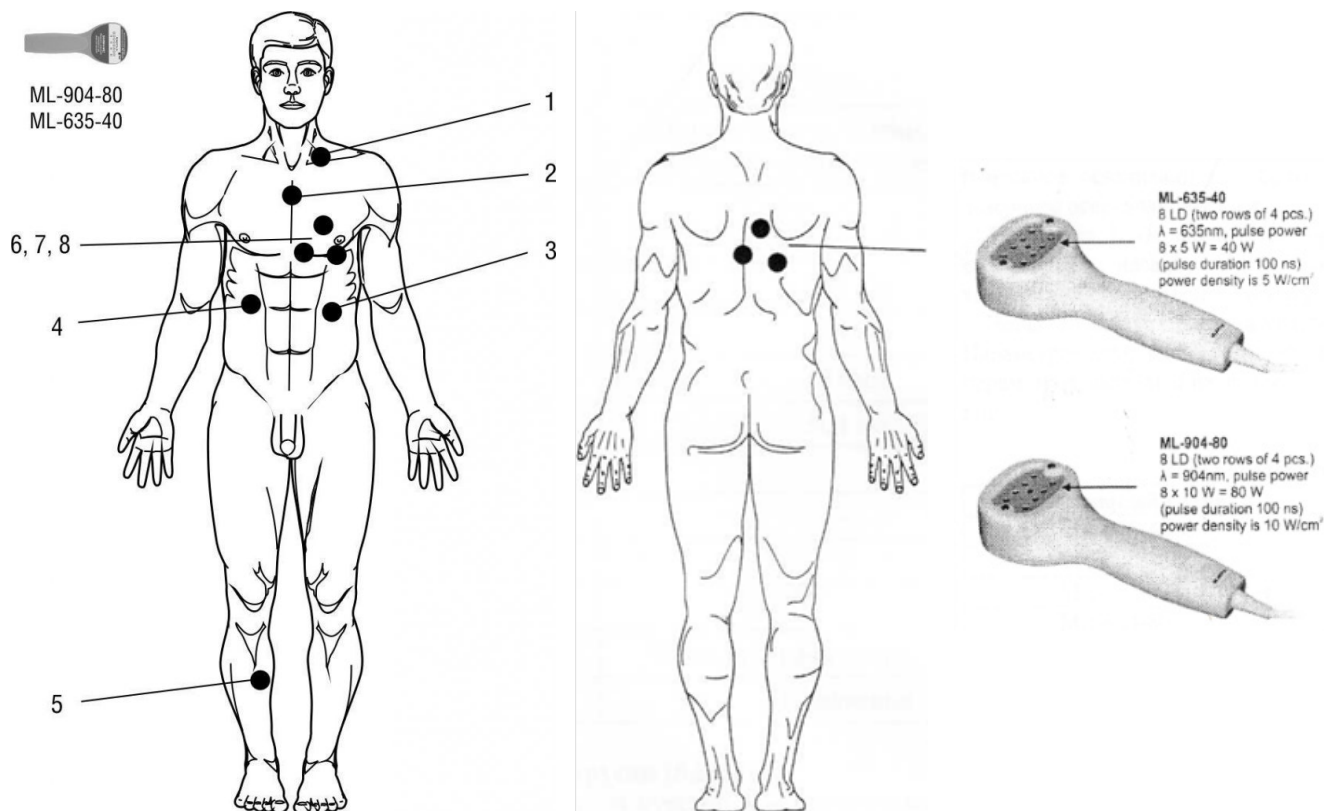


Рис. 2. Зоны воздействия лазерных излучающих головок

Таблица 2. Зоны лазерного воздействия для профилактики коронавирусной болезни

| Тип излучающей головки | Зона воздействия (рис. 2) | Экспозиция, мин |
|------------------------|--------------------------------|-----------------|
| МЛ-635-40 | 1 — левая надключичная область | 2 |
| МЛ-904-80 | 2 — тимус | 1 |
| МЛ-904-80 | 3 — селезенка | 1 |

доказана как в экспериментальных [53–55], так и в клинических работах [56–58].

Курсовое применение и наружной лазерной терапии импульсным инфракрасным НИЛИ, и внутривенного лазерного освечения крови (ВЛОК) у больных артериальной гипертензией способствует улучшению ряда биохимических, гемореологических и гормональных показателей (С-пептид, инсулин, ангиотензин, брадикинин, альдостерон, кортизол) не менее чем на 6 месяцев [59–61].

Многими авторами показана роль калликреиновой системы в гемососудистой регуляции и возможности ее коррекции через освечение крови лазерным красным (длина волны 635 нм) и/или некогерентным ультрафиолетовым (УФ) светом [62–65].

Известное противовоспалительное действие НИЛИ активнее всего используют в современной лазерной терапии. Многочисленными исследованиями показано, что воздействие НИЛИ способно активировать фагоциты (которые поглощают чужеродные частицы бактерий, вирусов, погибающих клеток) и синтез цитокинов, в том числе интерферонов (IFN), играющих ключевую роль в первой линии защиты от вирусов и возникновении адаптивного иммунитета. IFN α и IFN β , которые выделяют лимфоциты, макрофаги, фибробласты и некоторые эпителиальные клетки, стимулируют активность макрофагов и естественных киллеров (ЕК). IFN γ , который выделяют Т-клетки и ЕК, регулирует иммунный ответ, обладает антивирусным и противоопухолевым эффектами. Кроме того, НИЛИ улучшает микро- и макроциркуляцию, повышая насыщение поврежденных тканей кислородом и их трофическое обеспечение за счет усиления метаболизма и пролиферации, инициирует развитие восстановительных процессов. Эти свойства НИЛИ позволяют эффективно бороться с вирусной инфекцией и ее последствиями, в качестве средства профилактики и лечебного фактора, предотвращая развитие фиброза легких [37].

Таблица 3. Параметры методики НИЛИ для профилактики коронавирусной болезни

| Параметр | Значение | Примечание |
|--|---------------|---|
| Длина волны лазерного света, нм (спектр) | 635 (красный) | - |
| | 904 (ИК) | |
| Режим работы лазера | Импульсный | Матричная излучающая головка, площадь на поверхности 10 см ² |
| Длительность светового импульса, нс | 100–150 | - |
| Мощность излучения, Вт | 35–40 | 635 нм |
| | 60–80 | 904 нм |
| Плотность мощности, Вт/см ² | 4–5 | 635 нм |
| | 8–10 | 904 нм |
| Частота, Гц | 80 | |
| Экспозиция на зону, мин | См. табл. 2 | - |
| Число зон воздействия | 3 | - |
| Локализация | См. табл. 2 | - |
| Методика | Контактная | Через прозрачную насадку ПМН |
| Число процедур на курс | 2–3 | Ежедневно |

Методы лазерной терапии

Если говорить о применении лазерной терапии при COVID-19, то наружное или внутривенное лазерное освечение крови (НЛОК или ВЛОК) проводят на иммунокомпетентные органы и местно, в проекцию очага поражения [66]. Такой подход, сочетающий системное и местное воздействия НИЛИ, показал себя в клинической практике с самой лучшей стороны [66–69]. Для коррекции функций эндотелия чаще всего используют «классический» вариант: длина волны 635 нм, мощность на выходе световода 2–3 мВт, экспозиция 10–20 мин [70–76], но в последнее время все чаще применяют комбинированный вариант методики с подключением лазерного УФ-освечения крови (ЛУФОК) [77–79]. Специалистам также хорошо известно, насколько эффективно сочетать и/или комбинировать лазерную терапию с другими физиотерапевтическими методами, что подтверждено и при лечении COVID-19 [80–82].

Профилактика заболевания коронавирусом и лечение больных с использованием НИЛИ

Контактировавшим с заболевшими или прибывшим из районов с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией показано проведение 2–3 профилактических процедур.

Лечение больных проводят в условиях стационара, курс составляет 10–12 ежедневных процедур лазерной терапии.

Разработано два варианта методик НИЛИ: использование только неинвазивных методик (наружное освечение); более эффективный комбинированный вариант ВЛОК.

Методика 1 для профилактики

Перед началом процедуры необходимо снять защитную крышку и установить специальную насадку постоянного

Таблица 4. Зоны воздействия для лечения пациентов с коронавирусной болезнью

| Тип излучающей головки | Зона воздействия (рис. 1) | Экспозиция, мин |
|------------------------|--|--------------------|
| МЛ-635-40 | 1 — левая надключичная область | 2 |
| МЛ-904-80 | 2 — тимус | 1 |
| МЛ-904-80 | 3 — селезенка | 1 |
| МЛ-904-80 | 4 — печень | 2 |
| МЛ-635-40 | 5 — E36 (цзу сань ли) – симметрично | по 0,5 мин на зону |
| МЛ-904-80 | 6–8 — проекция области поражения легких (пример локализации см. на рис. 2) | по 1,5 мин на зону |

магнитного поля (ПМП), которая обязательно должна быть подвергнута предварительной химической стерилизации (дезинфекции).

Зоны — точки воздействия указаны на рис. 2А и рис. 2Б; тип излучающей головки и экспозиция представлены в табл. 2 и на рис. 2В; параметры лазерного света — в табл. 3.

Методика 1 для лечения

Перед началом процедуры необходимо снять защитную крышку и установить специальную насадку ПМП, которая обязательно должна быть подвергнута предварительной химической стерилизации (дезинфекции).

Зоны — точки воздействия указаны на рис. 2А и рис. 2Б, тип излучающей головки и экспозиция — в табл. 4. Параметры лазерного света — в табл. 5.

Комбинированная методика 2

Комбинированная методика: наружное освечивание на зоны 6–8 (см. рис. 2.); тип излучающей головки и экспозиция — см. табл. 4; параметры лазерного света — см. табл. 5. Затем ВЛОК-525 + ЛУФОК (табл. 6; рис. 3).

В Центральной клинической больнице восстановительного лечения ФМБА России проводили восстановительное лечение 31 пациента с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV2, и коморбидными состояниями (ССЗ, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го

типа, ХОБЛ и др.). Степень поражения легочной ткани варьировала от 25 до 92%. Применяли обе представленные выше методики лазерной терапии, которые хорошо себя зарекомендовали в лечении больных с тяжелыми формами поражения легких при COVID-19.

Все пациенты субъективно отмечали улучшение общего самочувствия, облегчение болей в груди при кашле, улучшение отхождения мокроты, уменьшение одышки. Кроме этого, у всех пациентов нами было отмечено: улучшение сатурации по данным пульсоксиметрии в среднем с 93 до 97%; стабилизация функции внешнего дыхания с увеличением жизненного объема легких и положительная динамика при повторной компьютерной томографии легких. Важно, что в процессе реабилитации этих пациентов происходила нормализация психоэмоционального статуса, уменьшение астенических и тревожно-депрессивных состояний (по данным госпитальной шкалы депрессии Бека и тесту МИЛ (многостороннего исследования личности).

Применение лазерной терапии больных COVID-19 впервые в ЦКБВЛ ФМБА России упомянуто в качестве примера представленных выше перспективных немедикаментозных методов лечения пациентов. Клинические данные — по мере накопления опыта, будут освещены более широко и подробно, с проведением статистического анализа результатов, доказательными выводами эффективности применения метода и персонализированных подходов в комплексном лечении и профилактике осложнений.

Таблица 5. Параметры методики НИЛИ для лечения пациентов с коронавирусной болезнью

| Параметр | Значение | Примечание |
|--|---------------|---|
| Длина волны лазерного света, нм (спектр) | 635 (красный) | - |
| | 904 (ИК) | |
| Режим работы лазера | Импульсный | Матричная излучающая головка, площадь на поверхности 10 см ² |
| Длительность светового импульса, нс | 100–150 | - |
| Мощность излучения, Вт | 35–40 | 635 нм |
| | 60–80 | 904 нм |
| Плотность мощности, Вт/см ² | 4–5 | 635 нм |
| | 8–10 | 904 нм |
| Частота, Гц | 80 | Зоны 1–5 |
| | 80–1500 | Зоны 6–8, возможно варьирование частотой в зависимости от симптоматики и состояния пациента |
| Экспозиция на зону, мин | См. табл. 4 | - |
| Число зон воздействия | 8 | - |
| Локализация | См. табл. 4 | - |
| Методика | Контактная | Через прозрачную насадку ПМН |
| Число процедур на курс | 10–12 | Ежедневно |

Таблица 6. Параметры методики ВЛОК-525 + ЛУФОК (базовая)

| Параметр | Значение | Примечание |
|--|--|---|
| Длина волны лазерного света, нм (спектр) | 365–405 (УФ) | ЛУФОК |
| | 520–525 (зеленый) | ВЛОК-525 |
| Режим работы лазера | Непрерывный | – |
| Мощность излучения*, мВт | 1,5–2 | На выходе одноразового световода |
| Экспозиция, мин | 3–5 | ЛУФОК |
| | 7–8 | ВЛОК-525 |
| Локализация | Вена локтевая срединная (<i>v. mediana cubiti</i>) | – |
| Методика | Внутривенно | Через одноразовый стерильный световод КИВЛ-01 производства Научно-исследовательского центра «Матрикс» (ТУ 9444-005-72085060-2008) |
| Число процедур на курс | 10–12 | Ежедневно, чередуя через день ВЛОК-525 и ЛУФОК |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы демонстрирует возможности лазерной терапии для устранения эндотелиальной дисфункции. Отмечен положительный опыт применения лазерной терапии в комплексном лечении и реабилитации больных атипичной пневмонией, вызванной различными коронавирусами и новой коронавирусной инфекцией SARS CoV2.

Показано, что НИЛИ является абсолютно безопасным, высокоэффективным, простым и недорогим методом профилактики, лечения и реабилитации как хронической неинфекционной сердечно-сосудистой и легочной патологии, так и заболеваний, вызванных вирусной инфекцией, в том числе COVID-19.

Для персонализированного подхода к восстановительному лечению больных, перенесших COVID-19, необходим поиск информативных биомаркеров генетической предрасположенности к дисфункции эндотелия, нарушениям гемостаза, с оценкой индивидуальных особенностей врожденного иммунитета и адаптивного иммунного ответа на инфекцию, риска развития

гиперреакции, цитокинового шторма, полиорганной недостаточности, проявления отдаленных осложнений у конкретного пациента. Определение вклада этих индивидуальных (наследственных и средовых) факторов, учет их взаимных влияний для разработки алгоритмов клинического применения результатов таких комплексных обследований — являются необходимой информацией для индивидуального прогноза, профилактики (первичной и вторичной), таргетного лечения, в частности, с помощью НИЛИ.



Рис. 3. Процедура проведения ВЛОК

Литература

- Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Сучков И. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2012; 20 (4): 151–57.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–76.
- Александров А. А. База знаний по биологии человека. Раздел нарушения функции эндотелия и сердечно-сосудистые заболевания. Доступно по ссылке: https://humbio.ru/humbio/car_g/000b1acc.htm.
- The Human Genome Project (HGP). Available from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>.
- The 1000 Genomes Project Consortium. Erratum: A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2011; 473: 544. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature09991>.
- O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011; 365 (22): 2098–09. DOI: 10.1056/NEJMra1105239.
- Roberts R, Marian AJ, Dandona S, Stewart AF. Genomics in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (20): 2029–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.054.
- Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org>.
- The National Center for Biotechnology Information. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap.
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний. *Трудный пациент*. 2008; 2–3. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistyie-zabolevaniya-serdtsa-mozga-i-molekulyarnye-geny-assotsiativnye-issledovaniya-i-patofiziologiya-sosudistyih-zabolevaniy>.
- Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратовского ГМУ, 2008; 129 с.
- Левицкий С. Н. Генетические маркеры эндотелиновой системы в успешности выполнения когнитивных задач. Доступно по ссылке: <http://scienceforum.ru/2017/article/2017037479>.
- Мороз В. В., Смирнова С. Г., Иванова О. В., Порошенко Г. Г. Мутации и антимутагены в медицине критических состояний. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 213–7.
- Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н.,

- Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смелая Т. В. Патогенез и дифференциальная диагностика респираторного дистресс синдрома. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 5–13.
17. Мороз В. В., Смелая Т. В., Голубев А. М., Сальникова Л. Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 7 (4): 5–12.
 18. Salnikova LE, Smelaya TV, Moroz VV, Golubev AM, Rubanovich AV. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; Feb 11: 119–24.
 19. Назаренко Г. И., Клейменова Е. Б., Гущина Н. Н. Изучение генетических маркеров и традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца. *Рос. мед. вести*. 2009; 14 (1): 47–54.
 20. Генетика человека: тест-системы для ПЦР-диагностики. Каталог продукции. Научно-производственная фирма Лаборатория «Литех». 2020, 38 с. Доступно по ссылке: http://lytech.ru/upload/medialibrary/lypdf/Catalog_genetics_2020_02_26.pdf.
 21. Пономарева Н. Ю., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В. Использование инновационных подходов персонализированной медицины и генотипирования в медицинской реабилитации. В сборнике: Материалы Научно-практической Конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» в МЦ «Решма». Научно-практический журнал «Курортная медицина». 2016; 2: 119–21.
 22. Пономарева Н. Ю., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В., Налбандян Н. Г. Генотипирование как новое средство диагностики, профилактики и индивидуальной терапии нарушений свертывающей системы крови. В сборнике: Материалы 3-го Всемирного Конгресса "Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CITH)" совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. Тромбоз, гемостаз и реология. М., 2016; 3 (1): 337–38.
 23. Пономарева Н. Ю., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В. Генетические исследования для медицины экстремальных ситуаций. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017; 4: 63–74.
 24. Пономарева Н. Ю., Кочетков А. В., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н. Интеграция персонализированных подходов в практику восстановительной медицины: от диагностики к лечению и реабилитации. В сборнике: Материалы III Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина», 2017; 112. Доступно по ссылке: <http://www.rehabcongress.ru>.
 25. Пономарева Н. Ю., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В. Генетическое обследование и персонализированный подход в здоровьесбережении, превентивной и восстановительной медицине. В сборнике: Материалы Конференции XII Всероссийского форума Выставки и Конгресса «Здоровье нации — основа процветания России» 2018; 36–43.
 26. Баранов В. С. Геном человека, «недостающая» наследственность и генетический паспорт. *Медицинская генетика*. 2011; 9: 3–10.
 27. Колчанов Н. А., Подколдная А. О., Игнатьева Е. В. и др. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма. *Вестник ВОГИС*. 2005; 9 (2): 179–199.
 28. Кочетков А. В. Лечебные физические факторы на этапе ранней реабилитации больных церебральным инсультом [диссертация]. М., 1998.
 29. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017; 95 (4): 943–72. DOI: 10.1002/jnr.23777.
 30. Григорьев Н. Б., Граник В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004; 360 с.
 31. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005; 256 с.
 32. Москвин С. В., Рыжова Т. В. Лазерная терапия в эндокринологии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 5. Тверь: Триада, 2020; 1024 с.
 33. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 34. Швальб П. Г., Калинин П. Е., Качинский А. Е. Консервативное лечение заболеваний периферических сосудов. Рязань: Полиграфкомбинат «Тигель», 2008; 91 с.
 35. Москвин С. В. Лазерная терапия в дерматологии: вителиго. М.: Техника, 2003; 125 с.
 36. Москвин С. В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением [диссертация]. Тула, 2008.
 37. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. Тверь: Триада, 2014; 896 с.
 38. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (10): 1285–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
 39. Shimokawa H, Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017; 109: 4–10. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019.
 40. Murrey RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's biochemistry*. Appleton & Lange: 1996, 700 p.
 41. Бриль Г. Е., Бриль А. Г. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения. *Лазерная медицина*. 1997; 1 (2): 39–42.
 42. Ankr R, Friedman H, Savion N et al. Visible light induces nitric oxide (NO) formation in sperm and endothelial cells. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010; 2 (4): 348–52. DOI: 10.1002/lsm.20849.
 43. Dabbous OA, Soliman MM, Mohamed NH, et al. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide. *Lasers in Medical Science*. 2017; 32 (1): 53–59. DOI: 10.1007/s10103-016-2082-9.
 44. Eshaghi E, Sadigh-Eteghad S, Mohaddes G, Rasta SH. Transcranial photobiomodulation prevents anxiety and depression via changing serotonin and nitric oxide levels in brain of depression model mice: A study of three different doses of 810nm laser. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2019; 51 (7): 634–42. DOI: 10.1002/lsm.23082.
 45. Hourel NN, Sekhejane PR, Abrahamse H. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010; 42 (6): 494–502. DOI: 10.1002/lsm.20812.
 46. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005; 36 (4): 307–14. DOI: 10.1002/lsm.20148.
 47. Rizzi M, Migliario M, Tonello S, et al. Photobiomodulation induces in vitro re-epithelialization via nitric oxide production. *Lasers in Medical Science*. 2018; 33 (5): 1003–8. DOI: 10.1007/s10103-018-2443-7.
 48. Горшкова О. П., Шуваева В. Н., Дворецкий Д. П. Реакции пильных артериальных сосудов на воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения синей и зеленой областей спектра. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 71–74. DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-3-71-74.
 49. Amaroli A, Benedicenti A, Ferrando S et al. Photobiomodulation by infrared diode laser: effects on intracellular calcium concentration and nitric oxide production of paramecium. *Photochemistry and Photobiology*. 2016; 92 (6): 854–62. DOI: 10.1111/php.12644.
 50. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoretzky DP. Role of nitric oxide in responses of pial arterial vessels to low-intensity red laser irradiation. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 155 (5): 598–600. DOI: 10.1007/s10517-013-2203-4.
 51. Глазова Т. Г., Рывкин А. И., Побединская Н. С., Ларюшкина Р. М. Анализ эффективности различных терапевтических комплексов при бронхиальной астме у детей. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013; 18 (4): 56–57.
 52. Глазова Т. Г., Рывкин А. И., Ларюшкина Р. М. и др. Низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации детей с бронхиальной астмой. *Вестник Ивановской медицинской*

- академии. 2016; 21 (1): 56–60.
53. Barberis G, Gamron S, Acevedo G et al. In vitro release of prostaglandin E2 after helium-neon laser radiation from synovial tissue in osteoarthritis. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1995; 13 (4): 263–65. DOI: 10.1089/clm.1995.13.263.
 54. Campana VR, Castel A, Vidal AE et al. Prostaglandin E2 in experimental arthritis of rats irradiated with He-Ne laser. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1993; 11 (2): 79–81. DOI: 10.1089/clm.1993.11.79.
 55. Kwon H, Lim WB, Kim JS, et al. Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells. *Lasers in Medical Science*. 2013; 28 (3): 717–24. DOI: 10.1007/s10103-012-1122-3.
 56. Бурдули Н. М., Тадтаева Д. Я. Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику простагландинов E2 и F2a и состояние микроциркуляции у больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2012; 6: 17–20.
 57. Засорина М. А. Комбинированное консервативное лечение хронической критической ишемии нижних конечностей в условиях неоперабельного поражения артериального русла [диссертация]. М., 2005.
 58. Ишпахтин Ю. И. Актуальные проблемы гинекологии детского возраста. Владивосток: Изд-во Дальневост. федерального ун-та, 2015; 216 с.
 59. Крысюк О. Б. Персонализированная лазеротерапия больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца [диссертация]. СПб., 2006.
 60. Ступницкий А. А. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных гипертонической болезнью [диссертация]. СПб., 2004.
 61. Чубарова О. Г. Влияние квинаприла (аккупро) и квантовой гемотерапии на клиническое течение артериальной гипертензии и метаболического синдрома [диссертация]. М., 2004.
 62. Завалей Е. Г. Влияние оптического излучения ультрафиолетового, видимого и инфракрасного диапазонов на основные компоненты калликреин-кининовой системы крови, серотонин, гистамин в диализатах кожи у больных хроническим бронхитом [диссертация]. М., 1987.
 63. Неймарк М. И., Калинин А. П. Экстракорпоральная гемокоррекция в эндокринной хирургии. М.: Медкнига, 2007; 205.
 64. Проскураков В. В. Перекисное окисление липидов и гемостаз, пути коррекции их нарушений у больных бронхиальной астмой [диссертация]. Пермь, 1995; 21.
 65. Чикишева И. В. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы [диссертация]. Харьков, 1987.
 66. Москвин С. В., Асхадулин Е. В., Кондратьева М.С. Опыт применения лазерной терапии в реабилитации больных COVID-19. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание*. 2020; (4): Публикация 3–2. Доступно по ссылке: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16697.
 67. Асхадулин Е. В., Кончугова Т. В., Москвин С. В. Комбинированная лазерная терапия в лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2018; 95 (6): 27–33. DOI: 10.17116/kurort20189506127.
 68. Кочетков А. В., Москвин С. В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: Триада, 2004; 51 с.
 69. Кочетков А. В., Москвин С. В., Карнеев А. Н. Лазерная терапия в неврологии. Тверь: Триада, 2012; 360 с.
 70. Анацкая Л. Н., Гончарова Н. В., Северин И. Н. и др. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на уровень циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественниц в остром периоде лакунарных инфарктов мозга. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2015; 3: 24–29.
 71. Белов В. В., Харламова У. В. Оценка влияния внутривенной лазеротерапии на биохимические показатели, толерантность к физической нагрузке в зависимости от класса тяжести нестабильной стенокардии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2005; 1 (5): 313–15.
 72. Белов В. В., Харламова У. В. Оценка факторов эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения у больных нестабильной стенокардией. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 72 (4): 16–19.
 73. Бурдули Н. М., Гиреева Е. Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16 (4): 101–02.
 74. Бурдули Н. М., Крифариди А. С. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на дисфункцию эндотелия у больных хроническими вирусными гепатитами. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014; 2 (3): 11.
 75. Бурдули Н. М., Крифариди А. С., Аксенова И. З. Патогенетические аспекты применения лазерного излучения. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация*. 2019; 42 (1): 5–12. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-5-12.
 76. Гиреева Е. Ю. Динамика показателей гомоцистеина, функции эндотелия, процессов перекисного окисления липидов и гемостаза у больных стабильной стенокардией под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения [диссертация]. Владикавказ, 2010; 25 с.
 77. Бурдули Н. М., Габуева А. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 196–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-196-198.
 78. Москвин С. В., Кончугова Т. В., Хадарцев А. А. Основные терапевтические методики лазерного освечивания крови. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2017; 94 (5): 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17.
 79. Кулова Л. А., Бурдули Н. М. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на дисфункцию эндотелия и состояние микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014; 2 (3): 44–45.
 80. Москвин С. В., Хадарцев А. А. КВЧ-лазерная терапия. Тверь: Триада, 2016; 168 с.
 81. Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2020; 56: 25–31. DOI: 10.29390/cjrt-2019-015.
 82. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2

References

1. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Suchkov IA. Korrekcija jendotelial'noj disfunkcii: sovremennoe sostojanie problemy (obzor literatury). *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2012; 20 (4): 151–57. Russian.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–76.
5. Aleksandrov AA. Baza znanij po biologii cheloveka. Razdel narushenija funkcii jendotelija i serdechno-sosudistye zabolevanija.

- Dostupno po sсылке: https://humbio.ru/humbio/car_g/000b1acc.htm. Russian.
6. The Human Genome Project (HGP). Available from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>.
 7. The 1000 Genomes Project Consortium. Erratum: A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2011; 473: 544. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature09991>.
 8. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011; 365 (22): 2098–09. DOI: 10.1056/NEJMra1105239.
 9. Roberts R, Marian AJ, Dandona S, Stewart AF. Genomics in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (20): 2029–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.054.
 10. Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org>.
 11. The National Center for Biotechnology Information. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBL_retiring_HapMap.
 12. Torshin IYu, Gromova OA. Sosudistye zabolevaniya serdca, mozga i molekulyarnye geny. Associativnye issledovaniya i patofiziologiya sosudistyh zabolevanij. *Trudnyj pacient*. 2008; 2–3. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistye-zabolevaniya-serdtsa-mozga-i-molekulyarnye-geny-assosiativnye-issledovaniya-i-patofiziologiya-sosudistyh-zabolevaniy>. Russian.
 13. Kirichuk VF, Glybochko PV, Ponomareva AI. Disfunkcija jendotelija. *Saratov: Izd-vo Saratovskogo GMU*, 2008; 129 s. Russian.
 14. Levickij SN. Geneticheskie markery jendotelinovej sistemy v uspešnosti vypolnenija kognitivnyh zadach. Dostupno po sсылке: <http://scienceforum.ru/2017/article/2017037479>. Russian.
 15. Moroz VV, Smirnova SG, Ivanova OV, Poroshenko GG. Mutacii i antimutageny v medicine kritičeskijh sostojanij. *Obshhaja reanimatologija*. 2007; 3 (5–6): 213–7. Russian.
 16. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM, Jakovlev VN, Alekseev VG, Bulatov N. N., Smelaja T. V. Patogenez i differencial'naja diagnostika respiratornogo distress sindroma. *Obshhaja reanimatologija*. 2011; 7 (3): 5–13. Russian.
 17. Moroz VV, Smelaja TV, Golubev AM, Salnikova LE. Genetika i medicina kritičeskijh sostojanij: ot teorii k praktike. *Obshhaja reanimatologija*. 2012; 7 (4): 5–12. Russian.
 18. Salnikova LE, Smelaja TV, Moroz VV, Golubev AM, Rubanovich AV. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; Feb 11: 119–24.
 19. Nazarenko GI, Klejmenova EB, Gushhina NN. Izuchenie geneticheskijh markerov i tradicionnyh faktorov riska razvitija ishemičeskoj bolezni serdca. *Ros. med. vesti*. 2009; 14 (1): 47–54. Russian.
 20. Genetika čeloveka: test-sistemy dlja PCR-djagnostiki. Katalog produkcii. Nauchno-proizvodstvennaja firma Laboratorija «Liteh». 2020, 38 s. Dostupno po sсылке: http://lytech.ru/upload/medialibrary/lytpdf/Catalog_genetics_2020_02_26.pdf.
 21. Ponomareva NYu, Mitkovskij VG, Jampolskaja EN, Kochetkov AV. Ispol'zovanie innovacionnyh podhodov personificirovannoj mediciny i genotipirovanija v medicinskoj reabilitacii. V sbornike: *Materijaly Nauchno-praktičeskoj Konferencii «Aktual'nye voprosy medicinskoj reabilitacii» v MC «Reshma»*. Nauchno-praktičeskij žurnal «Kurortnaja medicina». 2016; 2: 119–21. Russian.
 22. Ponomareva NYu, Mitkovskij VG, Jampolskaja EN, Kochetkov AV, Nalbandjan N. G. Genotipirovanie kak novoe sredstvo djagnostiki, profilaktiki i individual'noj terapii narušenij svertvyvajushhej sistemy krvi. V sbornike: *Materijaly 3-go Vsemirnogo Kongressa "Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)" sovmestno s 8-j Vserossijskoj konferenciej po kliničeskoj gemostazologii i gemoreologii*. Tromboz, gemostaz i reologija. M., 2016; 3 (1): 337–38. Russian.
 23. Ponomareva NYu, Mitkovskij VG, Jampolskaja EN, Kochetkov AV. Geneticheskie issledovaniya dlja mediciny jekstremal'nyh situacij. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. 2017; 4: 63–74. Russian.
 24. Ponomareva NYu, Kochetkov AV, Mitkovskij VG, Jampolskaja EN. Integracija personificirovannyh podhodov v praktiku vosstanovitel'noj mediciny: ot djagnostiki k lečeniju i reabilitacii. V sbornike: *Materijaly III Mezhdunarodnogo kongressa «Fizioterapija. Lečebnaja fizkul'tura. Reabilitacija. Sportivnaja medicina»*, 2017; 112. Dostupno po sсылке: <http://www.rehabcongress.ru>. Russian.
 25. Ponomareva NYu, Mitkovskij VG, Jampolskaja EN, Kochetkov AV. Geneticheskoe obsledovanie i personificirovannoj podhod v zdorov'esberezhenii, preventivnoj i vosstanovitel'noj medicine. V sbornike: *Materijaly Konferencii III Vserossijskogo foruma Vystavki i Kongressa «Zdorov'e nacii — osnova procvetanija Rossii»* 2018; 36–43. Russian.
 26. Baranov VS. Genom čeloveka, «nedostajushhaja» nasledstvennost' i geneticheskij pasport. *Medicinskaja genetika*. 2011; 9: 3–10.
 27. Kolchanov NA, Podkolodnaja AO, Ignateva EV, i dr. Integracija gennyh setej, kontrolirujushhijh fiziologičeskije funkcii organizma. *Vestnik VOGIS*. 2005; 9 (2): 179–199. Russian.
 28. Kochetkov AV. Lečebnye fizičeskije faktory na jetape rannej reabilitacii bol'nyh cerebral'nym insul'tom [dissertacija]. M., 1998. Russian.
 29. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017; 95 (4): 943–72. DOI: 10.1002/jnr.23777.
 30. Grigorev NB, Granik VG. Oksid azota (NO). *Novyj put' k poisku lekarstv*. M.: Vuzovskaja kniga, 2004; 360 s. Russian.
 31. Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krvi. M.: Medicina, 2005; 256 s. Russian.
 32. Moskvina SV, Ryzhova TV. Lazernaja terapija v jendokrinologii. Serija «Jeffektivnaja lazernaja terapija». T. 5. Tver': Triada, 2020; 1024 s. Russian.
 33. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 34. Shvalb PG, Kalinin RE, Kachinskij AE. Konservativnoe lečenie zabolevanij periferičeskijh sosudov. Rjazan': Poligrafkombinat «Tigel'», 2008; 91 s. Russian.
 35. Moskvina SV. Lazernaja terapija v dermatologii: vitiligo. M.: Tehnika, 2003; 125 s. Russian.
 36. Moskvina SV. Sistemnyj analiz jeffektivnosti upravljenija biologičeskimi sistemami nizkojenergetičeskim lazernym izlučenijem [dissertacija]. Tula, 2008. Russian.
 37. Moskvina SV. Jeffektivnost' lazernoj terapii. Serija «Jeffektivnaja lazernaja terapija». T. 2. Tver': Triada, 2014; 896 s. Russian.
 38. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (10): 1285–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
 39. Shimokawa H, Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017; 109: 4–10. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019.
 40. Murrey RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell WW. *Harper's biochemistry*. Appleton & Lange: 1996, 700 r.
 41. Bpill GE, Bpill AG. Guanilatciklaza i NO-sintetaza — vozmožnyje pervičnyje akceptory jenergij nizkojenergetičeskogo lazernogo izlučenija. *Lazernaja medicina*. 1997; 1 (2): 39–42. Russian.
 42. Anki R, Friedman H, Savion N et al. Visible light induces nitric oxide (NO) formation in sperm and endothelial cells. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010; 2 (4): 348–52. DOI: 10.1002/lsm.20849.
 43. Dabbous OA, Soliman MM, Mohamed NH, et al. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide. *Lasers in Medical Science*. 2017; 32 (1): 53–59. DOI: 10.1007/s10103-016-2082-9.
 44. Eshaghi E, Sadigh-Eteghad S, Mohaddes G, Rasta SH. Transcranial photobiomodulation prevents anxiety and depression via changing serotonin and nitric oxide levels in brain of depression model mice: A study of three different doses of 810nm laser. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2019; 51 (7): 634–42. DOI: 10.1002/lsm.23082.
 45. Hourelid NN, Sekhejane PR, Abrahamse H. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010; 42 (6): 494–502. DOI: 10.1002/lsm.20812.
 46. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power

- laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005; 36 (4): 307–14. DOI: 10.1002/ism.20148.
47. Rizzi M, Migliario M, Tonello S, et al. Photobiomodulation induces in vitro re-epithelialization via nitric oxide production. *Lasers in Medical Science*. 2018; 33 (5): 1003–8. DOI: 10.1007/s10103-018-2443-7.
 48. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoreckij DP. Reakcii pial'nyh arterial'nyh sosudov na vozdejstvie nizkointensivnogo lazernogo izluchenija sinej i zelenoj oblasti spektra. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2013; 12 (3): 71–74. DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-3-71-74. Russian.
 49. Amaroli A, Benedicenti A, Ferrando S et al. Photobiomodulation by infrared diode laser: effects on intracellular calcium concentration and nitric oxide production of paramecium. *Photochemistry and Photobiology*. 2016; 92 (6): 854–62. DOI: 10.1111/php.12644.
 50. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoretzky DP. Role of nitric oxide in responses of pial arterial vessels to low-intensity red laser irradiation. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 155 (5): 598–600. DOI: 10.1007/s10517-013-2203-4.
 51. Glazova TG, Ryzkin AI, Pobedinskaja NS, Larjushkina RM. Analiz jeffektivnosti razlichnyh terapevticheskikh kompleksov pri bronhial'noj astme u detej. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2013; 18 (4): 56–57. Russian.
 52. Glazova TG, Ryzkin AI, Larjushkina RM, i dr. Nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v reabilitacii detej s bronhial'noj astmoj. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2016; 21 (1): 56–60. Russian.
 53. Barberis G, Gamron S, Acevedo G et al. In vitro release of prostaglandin E2 after helium-neon laser radiation from synovial tissue in osteoarthritis. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1995; 13 (4): 263–65. DOI: 10.1089/clm.1995.13.263.
 54. Campana VR, Castel A, Vidal AE et al. Prostaglandin E2 in experimental arthritis of rats irradiated with He-Ne laser. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1993; 11 (2): 79–81. DOI: 10.1089/clm.1993.11.79.
 55. Kwon H, Lim WB, Kim JS, et al. Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells. *Lasers in Medical Science*. 2013; 28 (3): 717–24. DOI: 10.1007/s10103-012-1122-3.
 56. Burduli NM, Tadtavae DYa. Vlijanie vnutrivennoj lazernoj terapii na dinamiku prostaglandinov E2 i F2a i sostojanie mikrocirkuljacji u bol'nyh, stradajushhijh gastroezofageal'noj refljusknoj bolezni'ju. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2012; 6: 17–20. Russian.
 57. Zazorina MA. Kombinirovanoe konservativnoe lechenie hronicheskoy kriticheskoj ishemii nizhnijh konechnostej v uslovijah neoperabel'nogo porazhenija arterial'nogo rusla [dissertacija]. M., 2005. Russian.
 58. Ishpahtin Yul. Aktual'nye problemy ginekologii detskogo vozrasta. Vladivostok: Izd-vo Dal'nevost. federal'nogo un-ta, 2015; 216 s. Russian.
 59. Krysjuk OB. Personalizirovannaja lazeroterapija bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju i ishemicheskoy bolezni'ju serdca [dissertacija]. SPb., 2006. Russian.
 60. Stupnickij AA. Magnitolazernaja terapija v kompleksnom lechenii bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju [dissertacija]. SPb., 2004. Russian.
 61. Chubarova OG. Vlijanie kvinaprila (akkupro) i kvantovoj gemoterapii na klinicheskoe techenie arterial'noj gipertenzii i metabolicheskogo sindroma [dissertacija]. M., 2004. Russian.
 62. Zavalej EG. Vlijanie opticheskogo izluchenija ul'trafioletovogo, vidimogo i infrakrasnogo diapazonov na osnovnye komponenty kallikrein-kininovoj sistemy krovi, serotonin, gistamin v dializatah kozhi u bol'nyh hronicheskimi bronhitom [dissertacija]. M., 1987. Russian.
 63. Nejmark MI, Kalinin AP. Jekstrakorporal'naja gemokorrekcija v jendokrinnoj hirurgii. M.: Medkniga, 2007; 205. Russian.
 64. Proskurjakov VV. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz, puti korrekcii ih narushenij u bol'nyh bronhial'noj astmoj [dissertacija]. Perm, 1995; 21. Russian.
 65. Chikisheva IV. Jeffektivnost' nizkointensivnogo lazernogo izluchenija u bol'nyh infekcionno-allergicheskoy formoj bronhial'noj astmy [dissertacija]. Harkov, 1987. Russian.
 66. Moskvin SV, Ashadulin EV, Kondrateva MS. Opyt primenenija lazernoj terapii v reabilitacii bol'nyh COVID-19. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe periodicheskoe izdanie*. 2020; (4): Publikacija 3–2. Dostupno po ssylke: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16697. Russian.
 67. Ashadulin EV, Konchugova TV, Moskvin SV. Kombinirovannaja lazernaja terapija v lechenii pacientov s troficheskimi jazvami nizhnijh konechnostej. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2018; 95 (6): 27–33. DOI: 10.17116/kurort20189506127. Russian.
 68. Kochetkov AV, Moskvin SV. Lazernaja terapija bol'nyh cerebral'nym insul'tom. Tver: Triada, 2004; 51 s. Russian.
 69. Kochetkov AV, Moskvin SV, Karneev AN. Lazernaja terapija v nevrologii. Tver: Triada, 2012; 360 s. Russian.
 70. Anackaja LN, Goncharova NV, Severin IN, i dr. Vlijanie vnutrivennogo lazernogo obluchenija krovi na uroven' cirkulirujushhijh jendotelial'nyh kletok-predshestvennic v ostrom periode lakunarnyh infarktov mozga. *Izvestija Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Serija medicinskih nauk*. 2015; 3: 24–29. Russian.
 71. Belov VV, Harlamova UV. Ocenka vlijanija vnutrivennoj lazeroterapii na biohimicheskie pokazateli, tolerantnost' k fizicheskoj nagruzke v zavisimosti ot klassa tjazhesti nestabil'noj stenokardii. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaja kul'tura*. 2005; 1 (5): 313–15. Russian.
 72. Belov VV, Harlamova UV. Ocenka faktorov jeffektivnosti nizkointensivnogo lazernogo izluchenija u bol'nyh nestabil'noj stenokardiej. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2008; 72 (4): 16–19. Russian.
 73. Burduli NM, Gireeva EYu. Vlijanie vnutrivennogo lazernogo obluchenija krovi na funkciju jendotelija u bol'nyh stabil'noj stenokardiej. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2009; 16 (4): 101–02. Russian.
 74. Burduli NM, Krifaridi AS. Vlijanie nizkointensivnoj lazernoj terapii na disfunkciju jendotelija u bol'nyh hronicheskimi virusnymi gepatitami. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. 2014; 2 (3): 11. Russian.
 75. Burduli NM, Krifaridi AS, Aksenova IZ. Patogeneticheskie aspekty primenenija lazernogo izluchenija. *Nauchnye vedomosti. Serija: Medicina. Farmacija*. 2019; 42 (1): 5–12. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-5-12. Russian.
 76. Gireeva EYu. Dinamika pokazatelej gomocisteina, funkcii jendotelija, processov perekisnogo okislenija lipidov i gemostaza u bol'nyh stabil'noj stenokardiej pod vlijaniem nizkointensivnogo lazernogo izluchenija [dissertacija]. Vladikavkaz, 2010; 25 s. Russian.
 77. Burduli NM, Gabueva AA. Korrekcija jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh vnebol'nichnoj pnevmoniej s pomoshh'ju nizkointensivnogo lazernogo obluchenija krovi. *Pul'monologija*. 2015; 25 (2): 196–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-196-198. Russian.
 78. Moskvin SV, Konchugova TV, Hadarcev AA. Osnovnye terapevticheskie metodiki lazernogo osvechivanija krovi. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2017; 94 (5): 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.
 79. Kulova LA, Burduli NM. Vlijanie nizkointensivnogo lazernogo izluchenija na disfunkciju jendotelija i sostojanie mikrocirkuljatornogo rusla u bol'nyh revmatoidnym artritom. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. 2014; 2 (3): 44–45. Russian.
 80. Moskvin SV, Hadarcev AA. KVCh-lazernaja terapija. Tver: Triada, 2016; 168 s. Russian.
 81. Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2020; 56: 25–31. DOI: 10.29390/cjrt-2019-015.
 82. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2.