



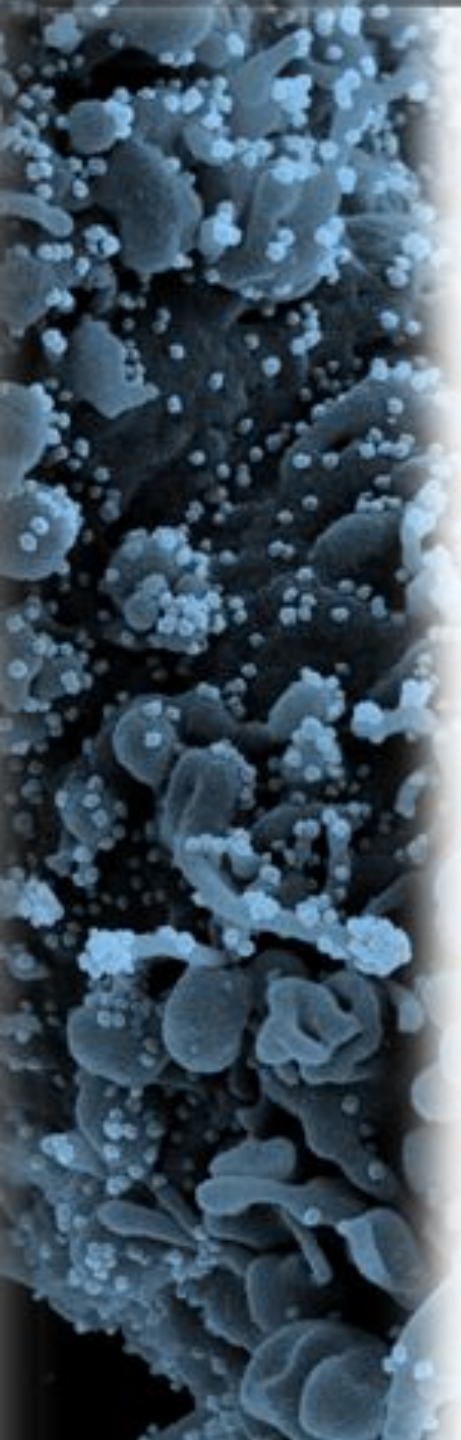
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

СНК кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской
генетики ЛФ

Нейрохимия и Covid-19

Подготовила: студентка 5 курса лечебного факультета
Мошкова Марьяна Андреевна

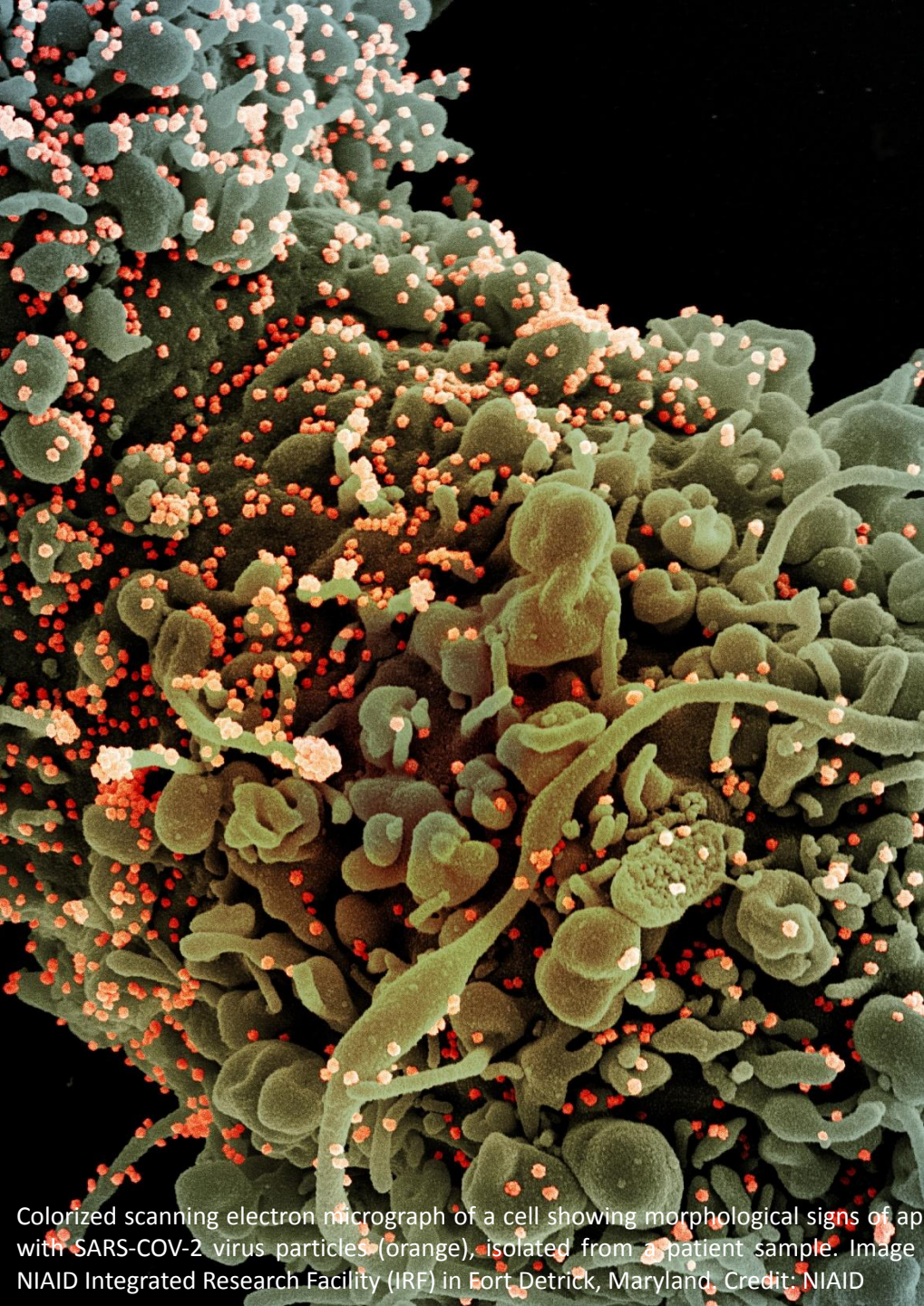
Куратор: к.м.н, доцент, заместитель декана ЛФ, старший
научный сотрудник, НИЛ сосудистых заболеваний
головного мозга
Чуканова Анна Сергеевна



Актуальность

Некоторые респираторные вирусы способны к нейроинвазии и активации иммунного ответа в тканях головного и спинного мозга. Иммунная реактивность может оказывать как нейропротективное действие, так и длительный повреждающий эффект, сходный с тем, что наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях.

Эпидемия SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ознаменована острой вирусной пневмонией, сопровождающейся высокой летальностью, и характеризуется значительным клиническим сходством с SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), включая неврологические проявления. Обнаружение сходств в строении и функционировании вирусов позволяет сделать предположение, что вирус SARS-CoV-2 так же обладает нейротропным и нейроинвазивным свойствами, что облегчает понимание патогенетических механизмов развития этой вирусной инфекции в организме человека.



Коронавирусы (Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать животных и человека (SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV). Подразделяются на четыре рода: alphaCoV, betaCoV, deltaCoV и gammaCoV.

**Атипичная
пневмония ТОРС**

**Ближневосточный
респираторный синдром**

COVID-19

По результатам SARS-CoV и MERS-CoV было установлено возникновение экстрапуль-мональных осложнений. В 2003 г. Hung et al. выявлен первый случай SARS-CoV с неврологической манифестацией, в частности с судорожным синдромом. Элементы вируса обнаруживались в трахеальном аспирате, ликворе, головном мозге на аутопсии. В нескольких исследованиях описана **нейротропная** и **нейроинвазивная** способности CoV посредством гематогенного или ретроградного нейронального транспорта.

В эксперименте на мышях, инфицированных интраназально SARS-CoV-34 или MERSCoV-13, вирус обнаруживался преимущественно в таламусе и стволе мозга. Описаны случаи, когда частицы MERS-CoV обнаруживались только в головном мозге без поражения легких.

Коронавирусы (Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать животных и человека (SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV). Подразделяются на четыре рода: alphaCoV, betaCoV, deltaCoV и gammaCoV.

**Атипичная
пневмония ТОРС**

**Ближневосточный
респираторный синдром**

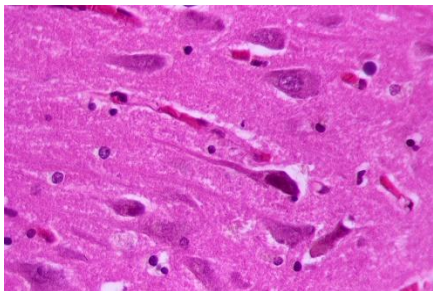
COVID-19

?

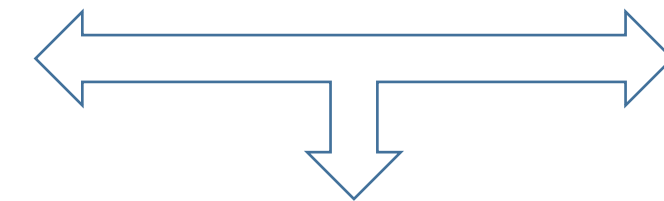
SARS-CoV

- Мишень – нижние дыхательные пути
- Гематогенный и нейрональный транспорт

На аутопсийном исследовании 8 случаев SARS вирусные частицы и следы их генома были обнаружены в мозговой ткани во всех случаях, в 6 из них присутствовал отек и scattered red degeneration of the neurons*



* - the classic appearance of acute neuronal degeneration is 'eosinophilic neurons' (also termed 'red' or 'red dead' neurons), which are characterized by cell body shrinkage, darkly stained pyknotic nuclei, and an intensely stained red eosinophilic cytoplasm. (Visualizing cell death in experimental focal cerebral ischemia: promises, problems, and perspectives. Marietta Zille, Tracy D Farr, Ingo Przesdzing, Jochen Müller, Clemens Sommer, Ulrich Dirnagl, and Andreas Wunder)



Гомология геномных последовательностей между SARS-CoV and SARS-CoV-2 – 79.5%

Гомология аминокислотных последовательностей между SARS-CoV and SARS-CoV-2 достигает 95–100%. Протеиновый состав нуклеокапсида SARSCoV-2 на ~ 90% идентичен SARS-CoV.

Схожесть клинической картины



SARS-CoV-2

- Мишень – верхние дыхательные пути

На аутопсийном исследовании – отек и парциальная нейрональная дегенерация (Xu et al., 2020).



С большой долей вероятности SARS-CoV-2 имеет как минимум схожий с SARS-CoV нейропатогенетический потенциал

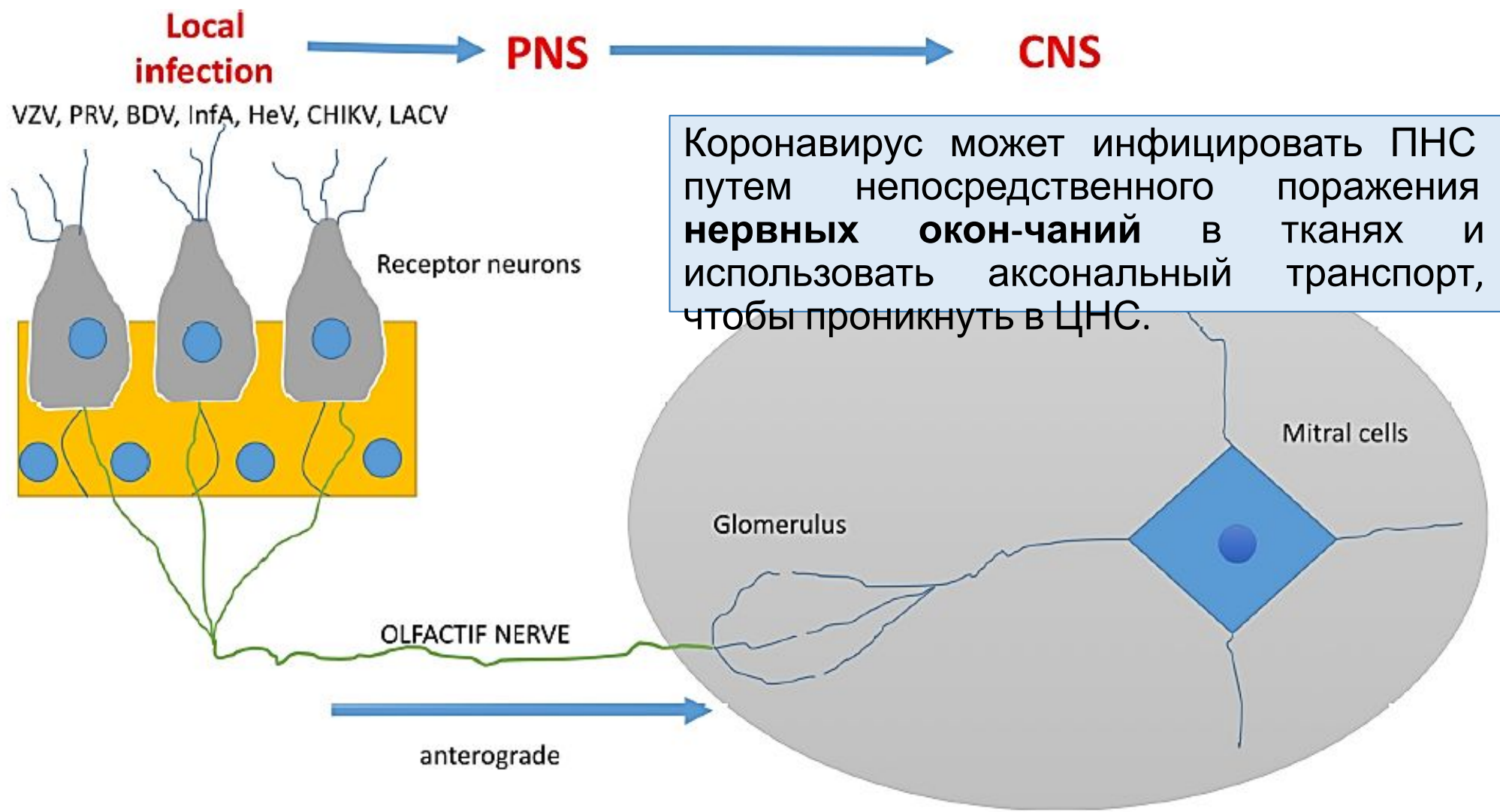
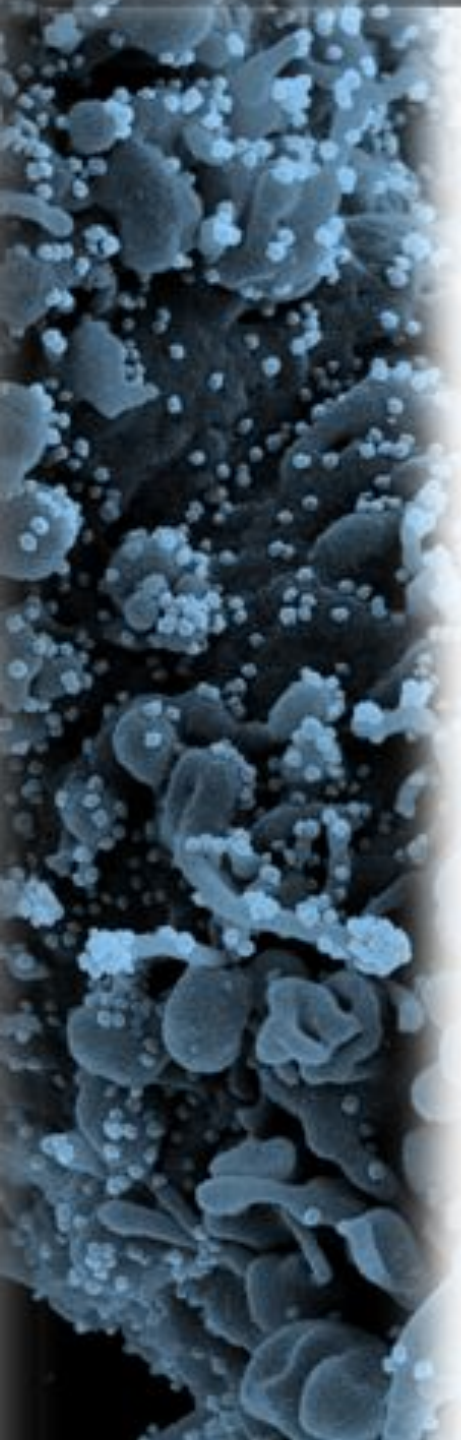
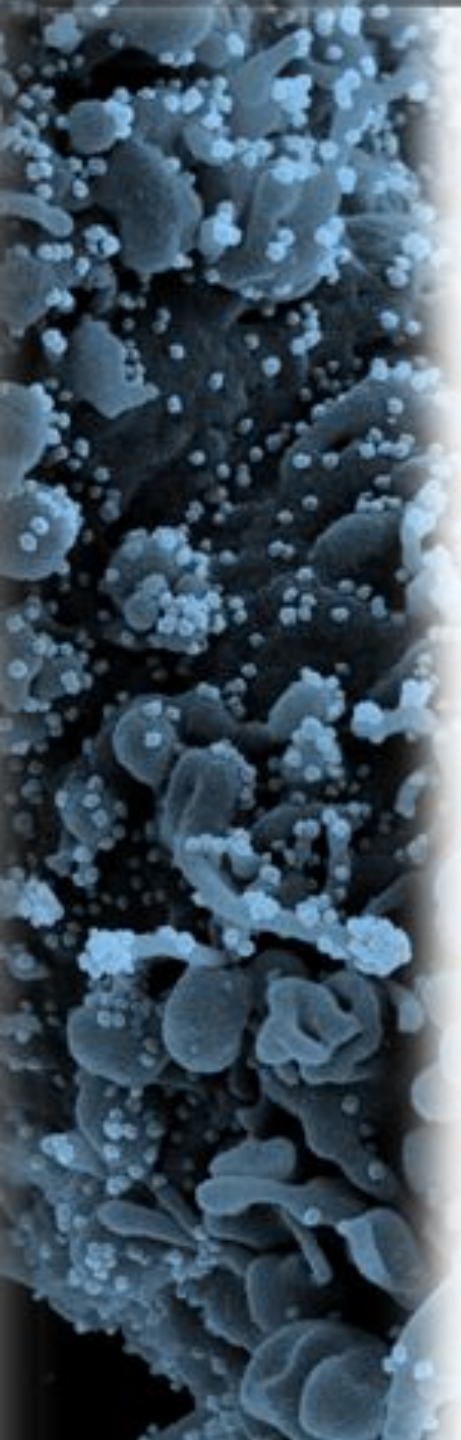


Fig. 2 Several viruses spread to the CNS by infecting the neuron receptor in the nasal olfactory epithelium to reach the brain by axonal transport along the olfactory nerve

Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients Yassine Yachou & Abdeslem El Idrissi & Vladimir Belapasov & Said Ait Benali



Другие респираторные вирусы, например, вирус гриппа А и В, энтеровирус D68, могут использовать в качестве способа распространения **обонятельный тракт**, а также нервные окончания **тройничного и блуждающего нервов** в других органах, в последнем случае – органах дыхательной системы.

Установлена возможность транснейро-нального распространения корона-вируса в корковые **обонятельные центры**, базальные ганглии и ствол мозга.

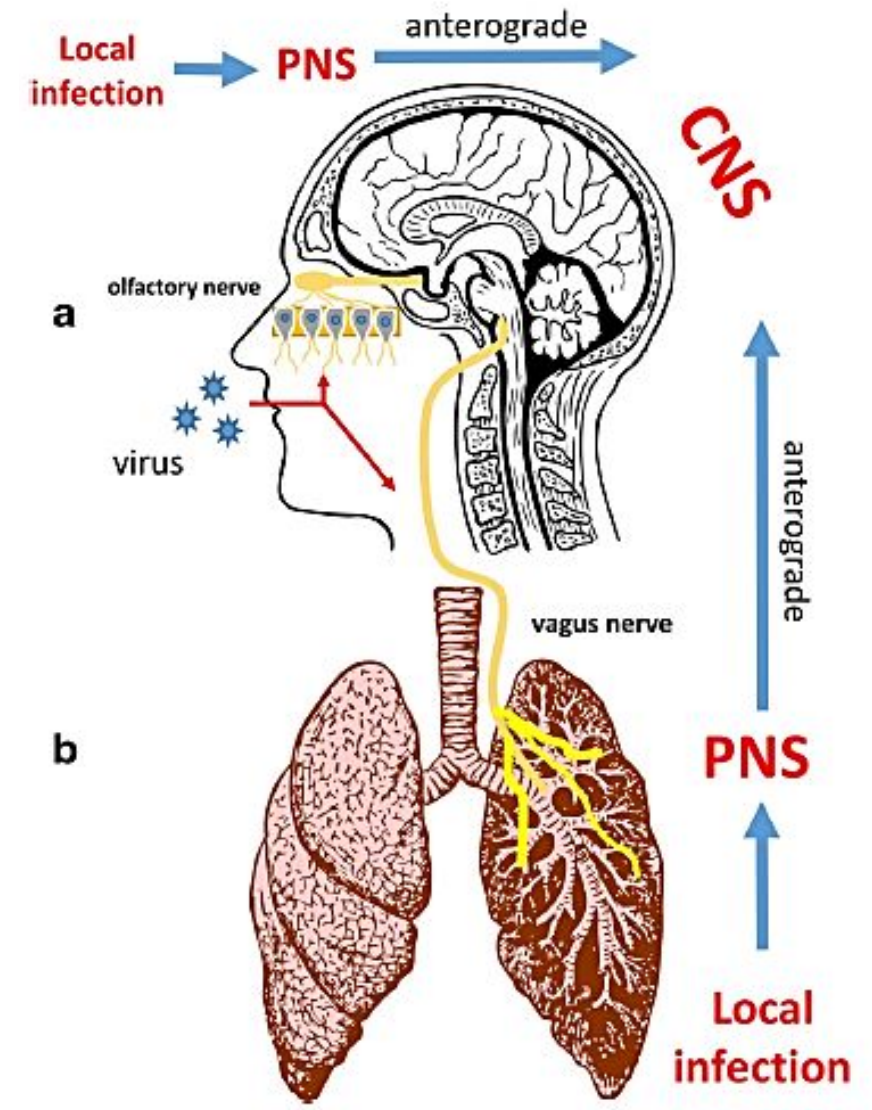
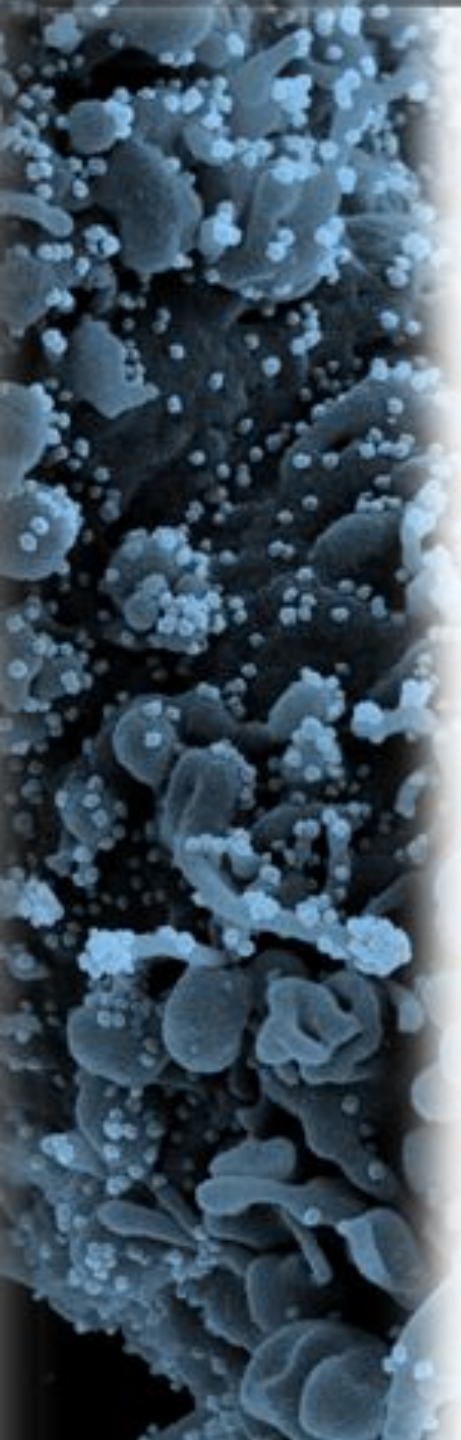


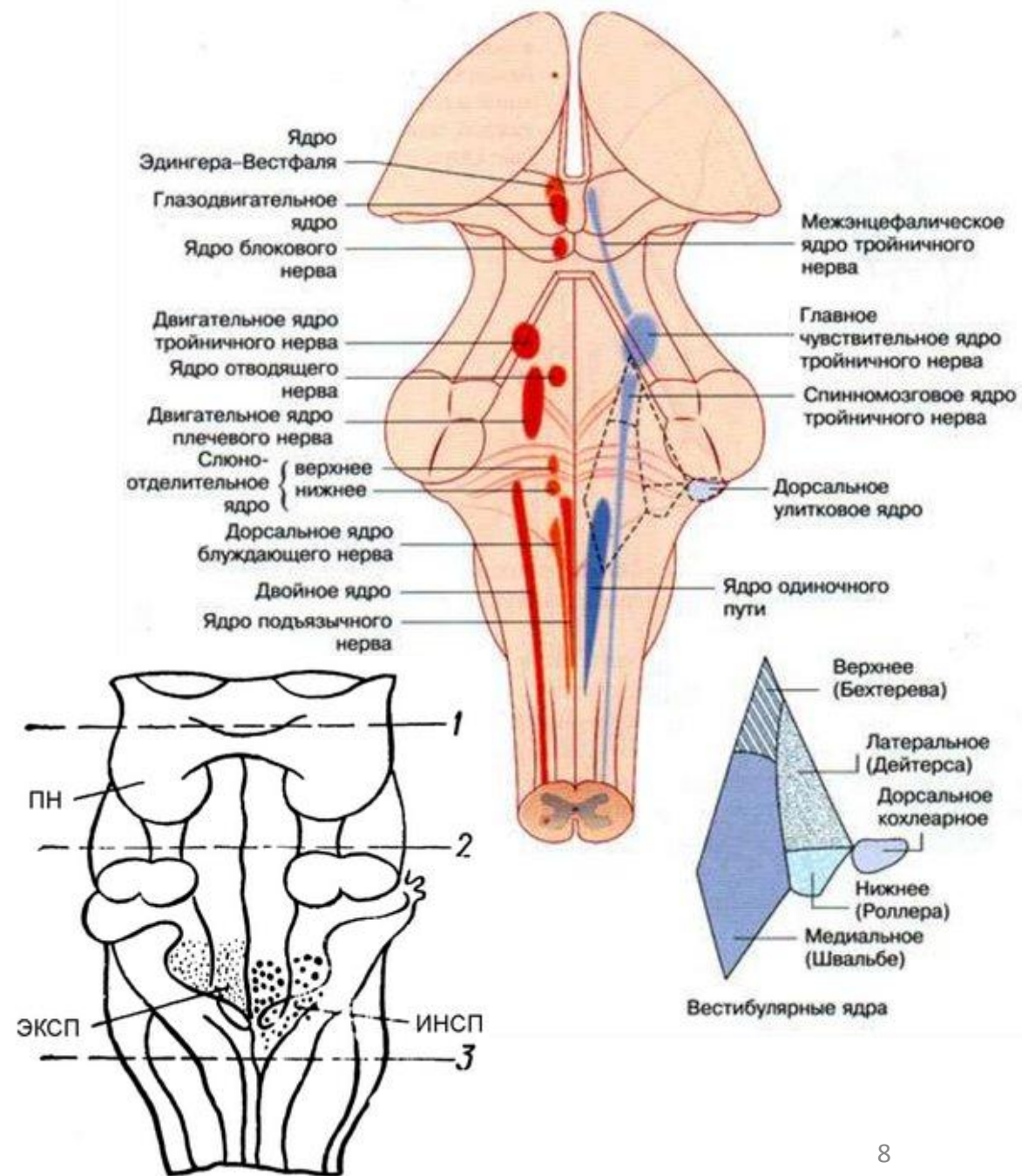
Fig. 4 a Several viruses spread to the CNS by infecting the neuron receptor in the nasal olfactory epithelium to reach the brain by axonal transport along the olfactory nerve. b Some respiratory viruses spread from the lungs to the CNS through the vagus nerve

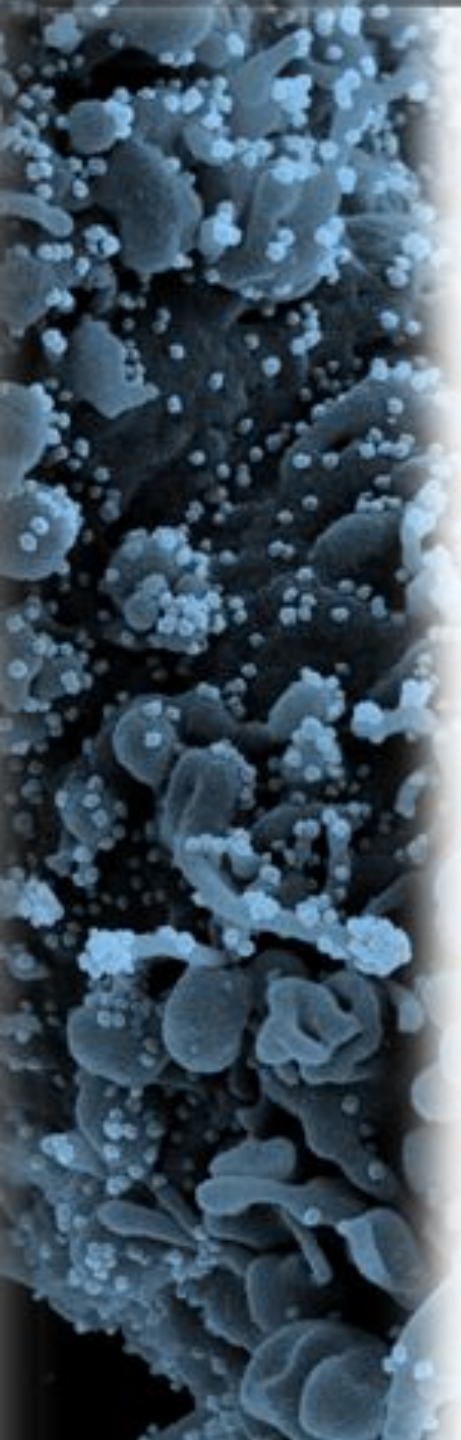


Группа ядер блуждающего нерва представлена ядром одиночного пути (общего с VII и IX), двойным ядром (общее с IX) и дорсальным ядром X ЧМН, расположенными в продолговатом мозге.

Основная часть нейронов дыхательного центра, генерирующих дыхательный ритм и смену фаз дыхательного цикла, сконцентрирована в двух участках ретикулярной формации продолговатого мозга.

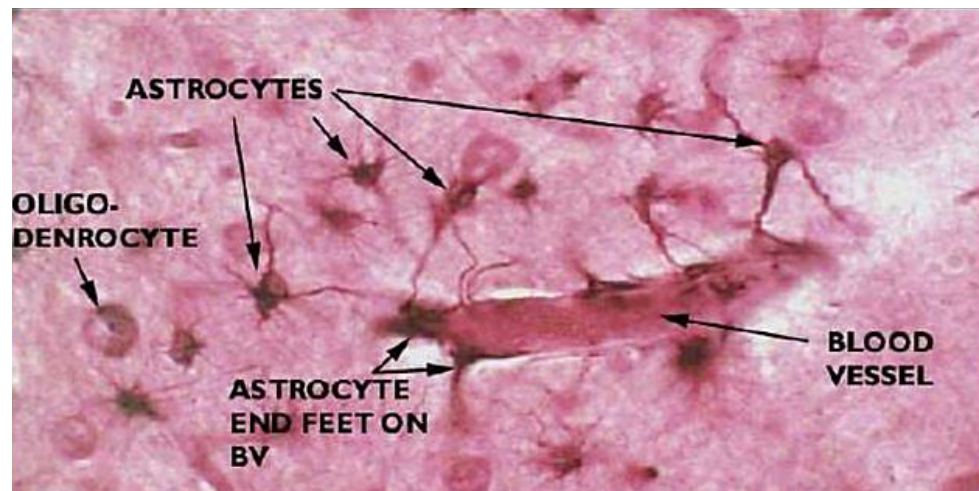
Их анатомические взаимоотношения могут обуславливать более тяжелые респираторные нарушения, чем те, что инициированы дыхательными центрами в нижней части ствола мозга (вид сзади): ПН — пневмотактический центр; ИНСП — инспираторный; ЭКСП — экспираторный. Центры являются двусторонними, но для упрощения схемы на каждой из сторон изображен только один.



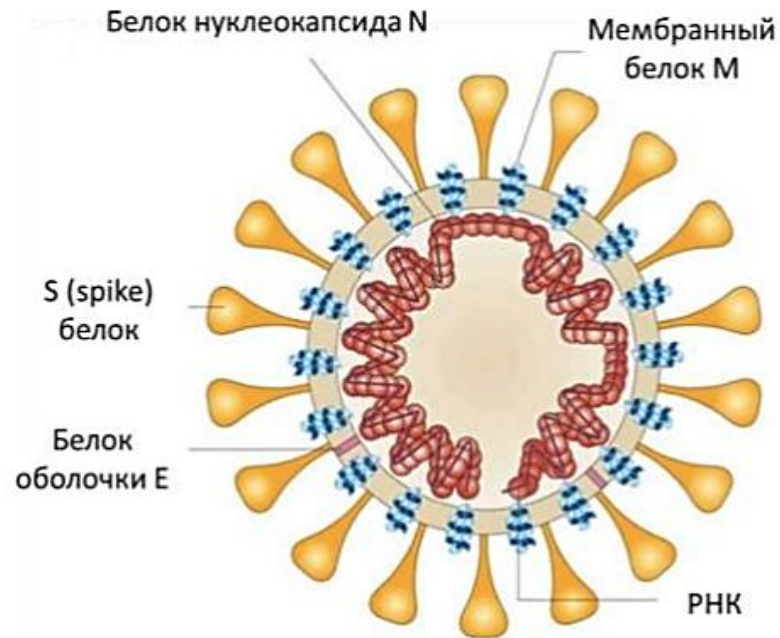
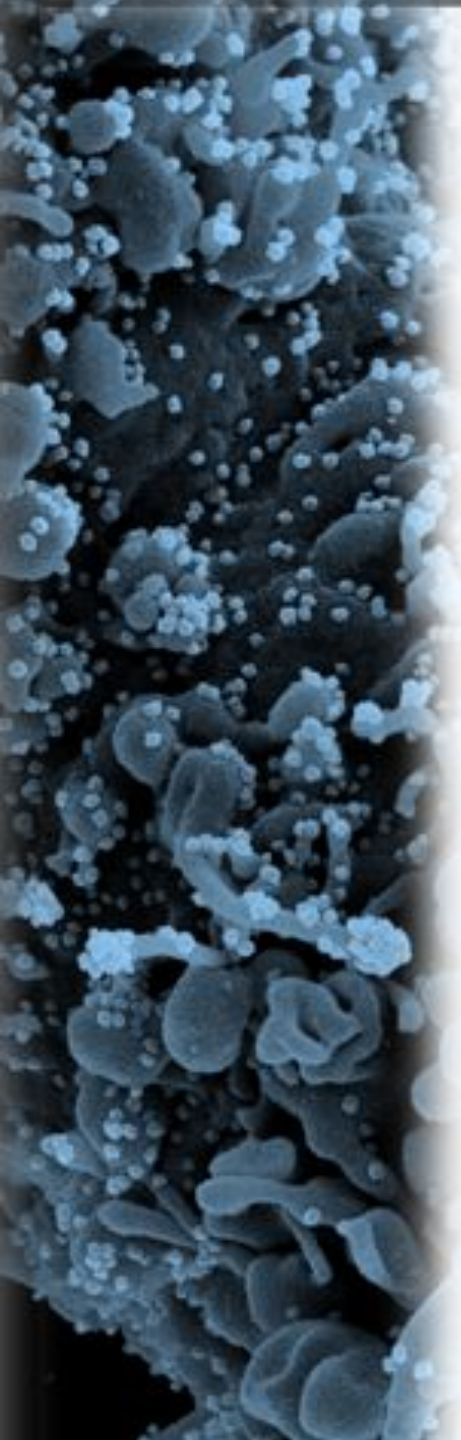


Коронавирус может инфицировать **клетки крови**, чтобы проникнуть в ЦНС (клеточная инвазия).

В норме гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не пропускает в мозг вещества массой более 400 углеродных единиц. В условиях гематогенной диссеминации вируса происходит инфицирование клеток эндотелия ГЭБ или эпителиальных клеток сосудистых сплетений мозговых желудочков (гемато-ЦСЖ барьер). В результате внедрения, а также развития местной воспалительной реакции целостность естественных барьеров может нарушаться.



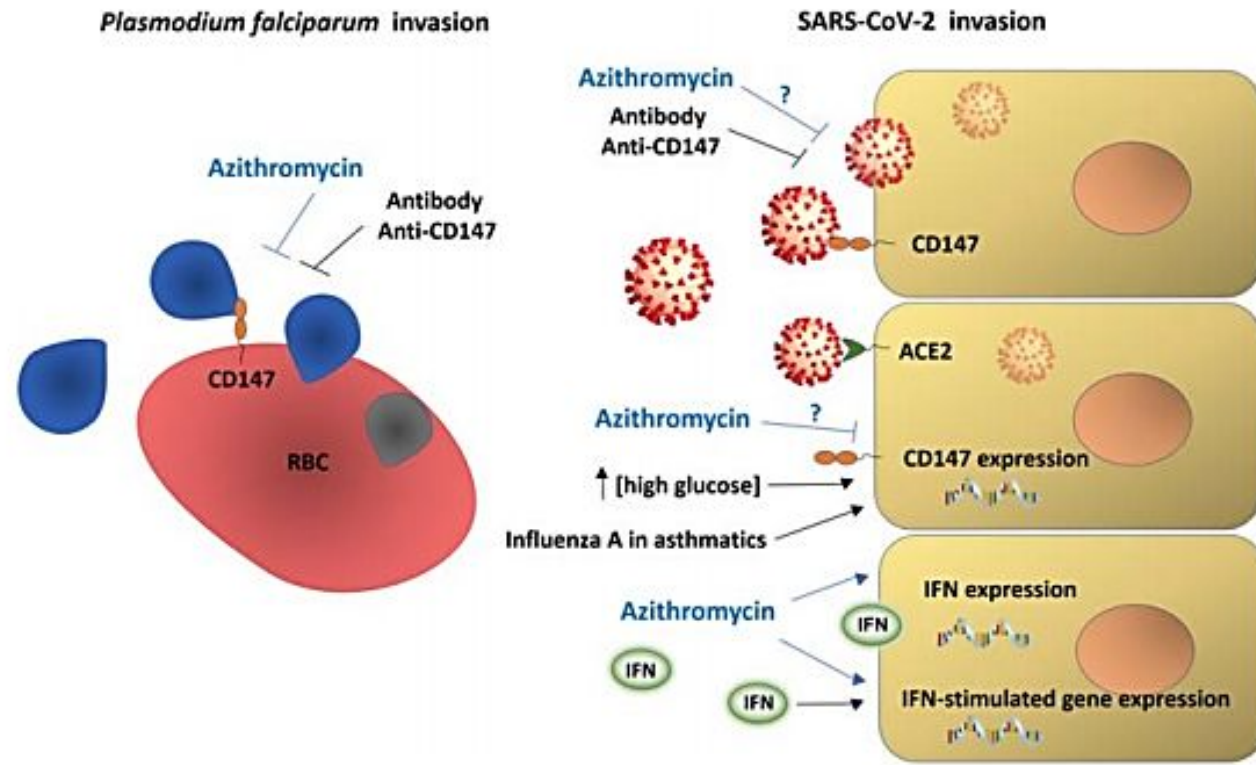
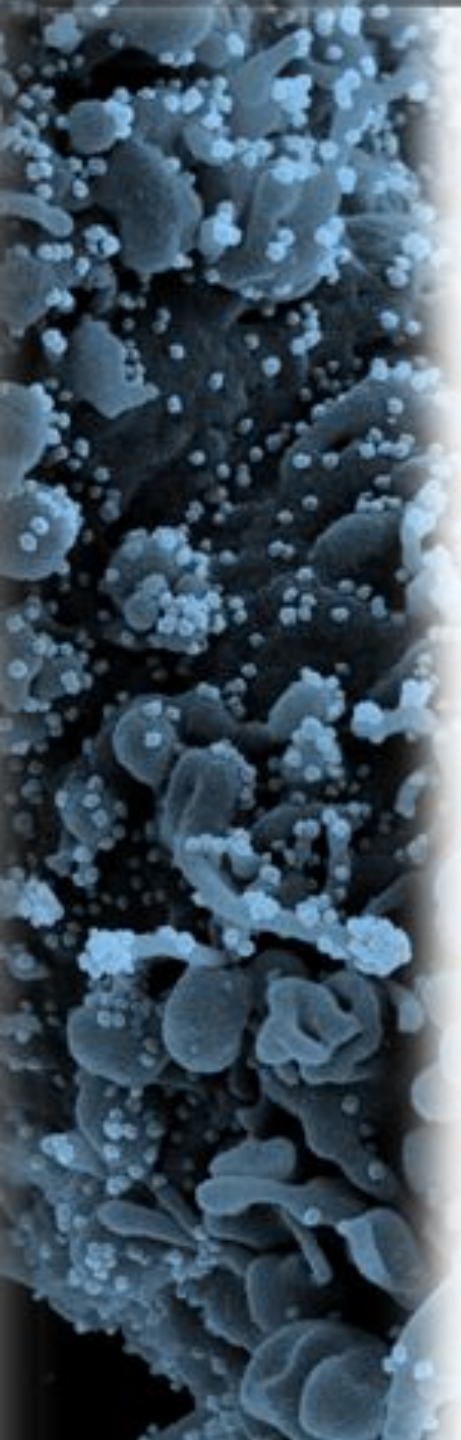
Гематоэнцефалический барьер



Peiris et al., Nature medicine, 2005

SARS-CoV-2 характеризуется высокой патогенностью благодаря **S-протеину** (spike glycoprotein), который активируется с помощью **клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2** (ТСП; англ. TMPRSS2) и позволяет вирусу связываться с **рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2)**.

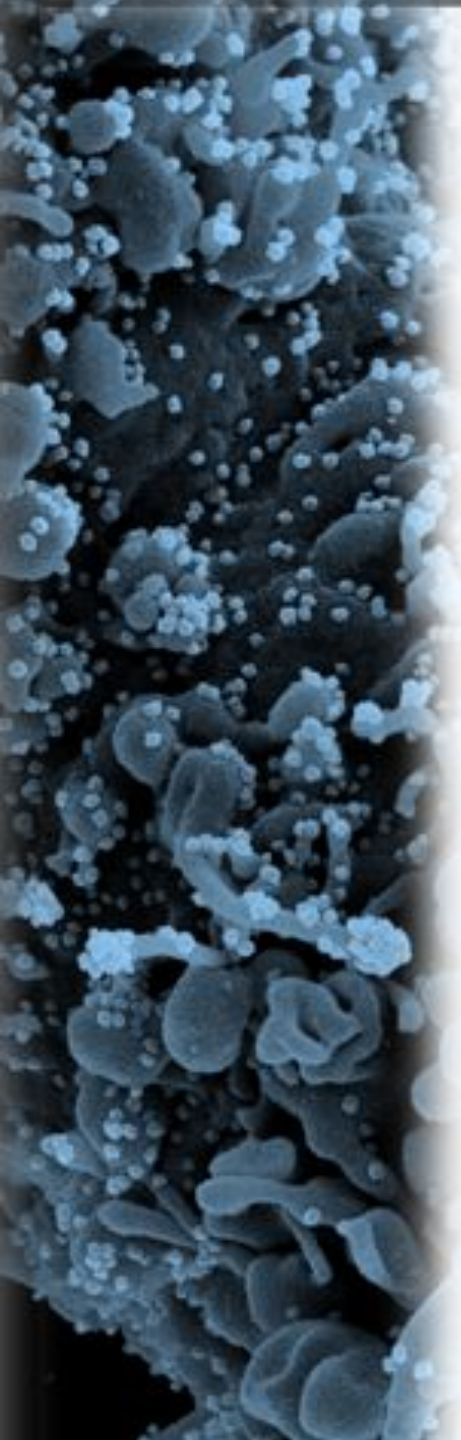
Этим же путем происходило проникновение в случае SARS-CoV, однако структура домена связывания SARS-CoV-2 предполагает, возможно, более сильное взаимодействие с рецептором. Рецепторы АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга, а также эндотелия и макрофагов. В головном мозге рецепторы АПФ2 отмечены на нейронах, клетках глии и нейроваскулярном эндотелии, преимущественно в стволовых отделах.



CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Henning Ulrich & Micheli M. Pillat

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса

В инвазии клеток обсуждается роль **CD147** (англ. **Very Large VLDL receptor** metalloproteinase inducer (EMMPRIN)) – трансмембранный гликопротеин, входящего в суперсемейство иммуноглобулинов. Является мишенью на эритроцитах для малярийного плазмодия человека. Экспрессирован на многих клетках, в том числе на эпителиоцитах, эндотелиоцитах и лейкоцитах. Исследования в Китае показали способность коронавируса проникать в клетки хозяина посредством S-протеина (spike protein) CD147.



Манифестация COVID-19 с anosмии и гипосмии может свидетельствовать о повреждении обонятельного эпителия, так же экспрессирующего рецепторы АПФ2 and TMPRSS2.

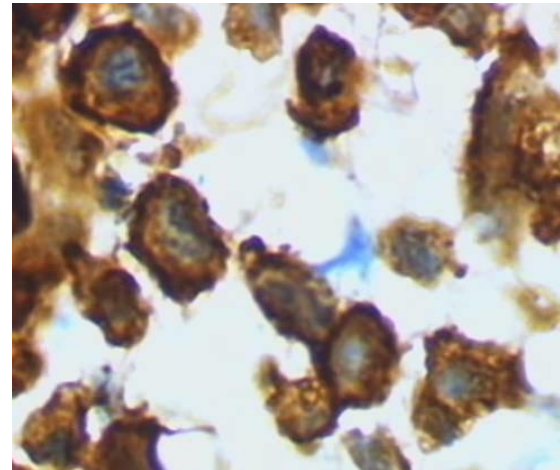
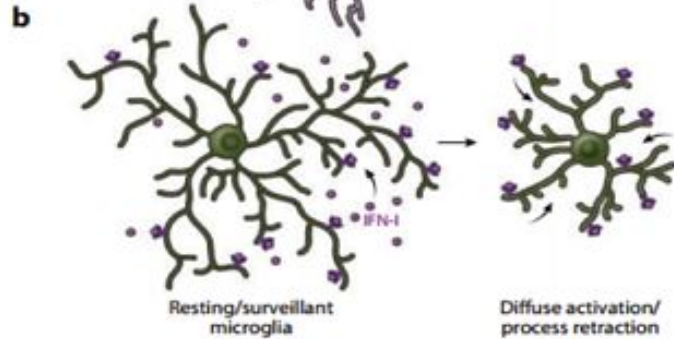
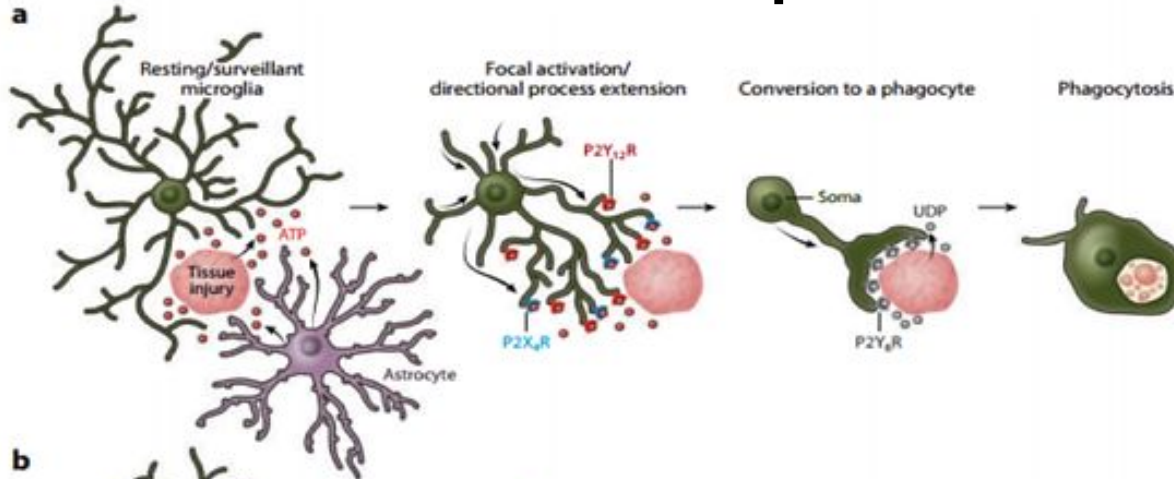
Исследования на мышах показали, что экспрессия рецепторов АПФ2 и TMPRSS2 имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Это дает основание предполагать, что обонятельный эпителий пожилых пациентов более чувствителен к SARS-CoV-2.

Saraiva LR, Ibarra-Soria X, Khan M, Omura M, Scialdone A, Mombaerts P, Marioni JC, Logan DW (2015). Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq. Sci Rep 5:18178

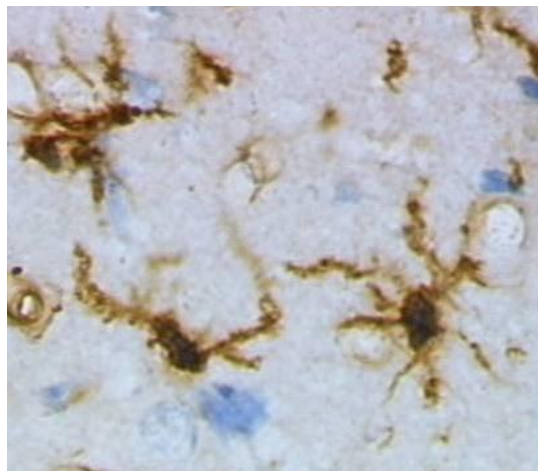
Пораженные нервные клетки обонятельного эпителия инициируют местный иммунный ответ, который препятствует распространению вируса по дендритам/телам нейронов и далее – с помощью anterograde axonal transport по обонятельному тракту в головной мозг.

Исходя из этого можно сделать вывод, что пациенты с SARS-CoV-2 и симптомами обонятельной дисфункции демонстрируют более высокую иммунную реактивность против инфекции. Примечательно, что пожилые пациенты более уязвимы к COVID-19 вследствие возрастных дегенеративных изменений обонятельного эпителия, а также ослабленного местного и общего иммунитета.

Микроглия – «второй барьер»?



Реактивная микроглия амёбовидной формы. Credit: public domain.



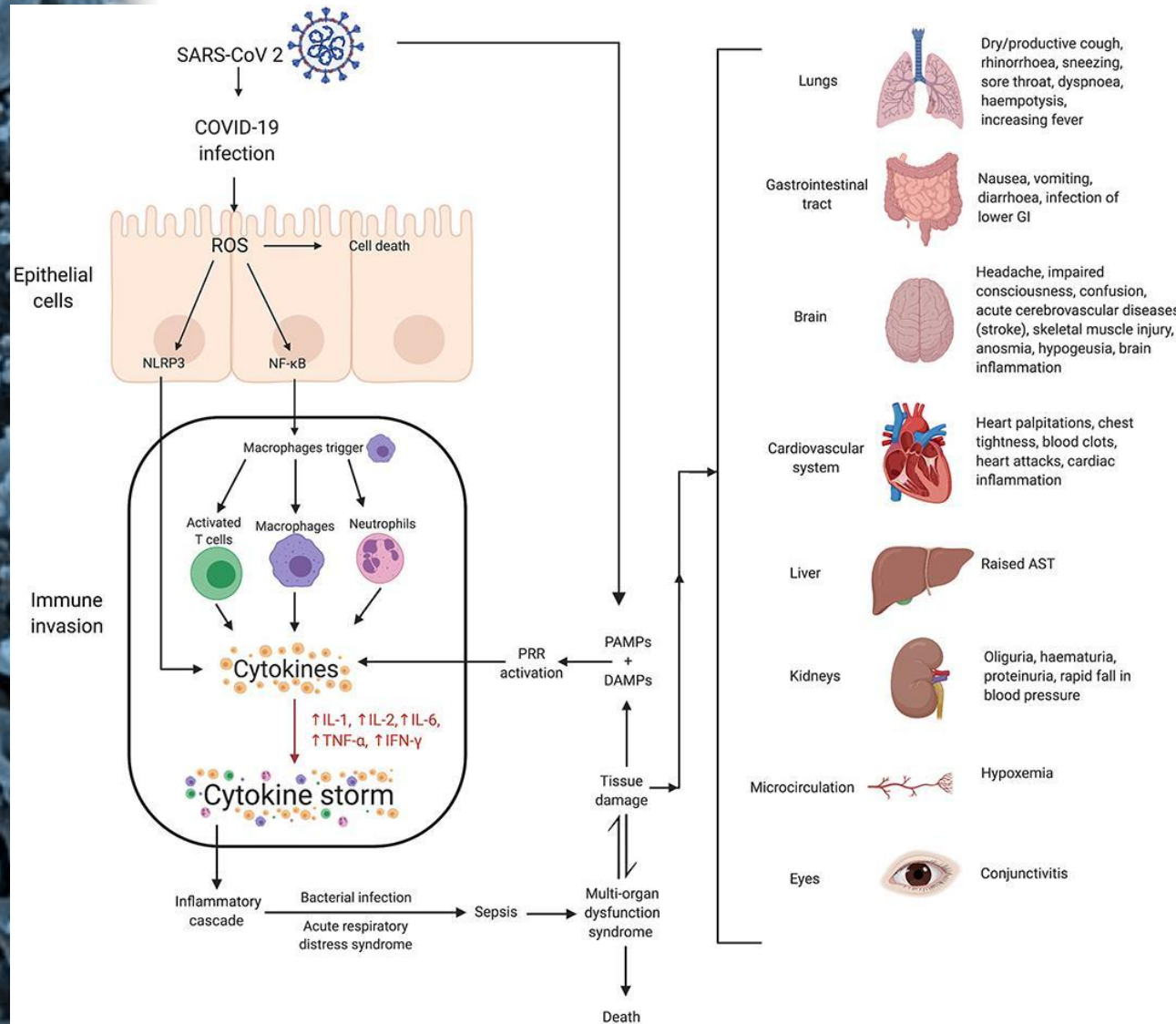
«Покоящаяся» микроглия. Credit: Grzegorz Wicher

Микроглия представляет собой макрофаги ЦНС (около 10% всей клеточной популяции). В процессе иммунного ответа выделяет перекись водорода и NO, а также специфические протеазы и цитокины (например, ИЛ 1, вызывающий демиелинизацию аксонов). Выделяя избыток глутамата, может способствовать повреждению нейронов с помощью NMDA-рецепторопосредованных процессов – **эксайтотоксичность**.

Активация микроглии носит сокращенное название MAP (microglial activation and proliferation). MAP может провоцировать дальнейшее повреждение ГЭБ.

На рисунке слева под буквой «а» изображена частичная активация микроглии в результате стерильной травмы ЦНС, под «b» — её диффузная активация в результате вирусной инфекции.

Цитокиновый шторм при COVID-19



Гипервоспалительный синдром при COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма. При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, «дисрегуляция» синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин). Такая иммунная гиперреакция может приводить к развитию менингитов, энцефалитов, менингоэнцефалитов или смерти. Также цитокиновый шторм повышает риск острых цереброваскулярных нарушений.

И Цитокиновый шторм при COVID-19?

Table. Plasma Levels of Interleukin-6 Reported in COVID-19 Compared With Levels Previously Reported in ARDS^a

COVID-19	Total population		Severe disease		Measurement platform
	No.	IL-6 levels, pg/mL	No.	IL-6 levels, pg/mL	
Zhou et al ⁴	191	7 (5-11)	54 ^b	11 (8-14)	CL
Wu et al ¹	123	7 (6-9)	84 ^c	7 (6-11)	CL
Mo et al ⁵	155	45 (17-96)	85 ^d	64 (31-165)	CL
Qin et al ²	452	21 (6-47)	286 ^e	25 (10-55)	CL
Cummings et al ⁶	NR	NR	237 ^f	26 (11-69)	CL

ARDS	Total population		Hypoinflammatory		Hyperinflammatory		Measurement platform
	No.	IL-6 levels, pg/mL	No.	IL-6 levels, pg/mL	No.	IL-6 levels, pg/mL	
ALVEOLI ⁷	521	238 (94-741) ^f	386	154 (67-344)	135	1525 (584-3802)	ELISA
FACTT ⁸	884	130 (46-411) ^f	638	86 (34-216)	246	578 (181-2621)	ELISA
SAILS ⁹	720	443 (173-1513) ^f	451	282 (115-600)	269	1618 (517-3205)	ELISA

Abbreviations: ALVEOLI, Assessment of Low Tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure to Obviate Lung Injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CL, clinical laboratory; CLIA, chemiluminescent immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FACTT, Fluids And Catheters Treatment Trial; ICU, intensive care unit; IL-6, interleukin-6; NR, not reported; SAILS, Statins for Acutely Injured Lungs From Sepsis.

^a Presented values are the medians with interquartile ranges. The top segment of the Table reports data from selected COVID-19 cohorts (n > 100) and their corresponding severe subgroups. The bottom segment reports data from 3 National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS network randomized clinical trials. Values are reported for the total cohorts and in subgroups stratified by

ARDS phenotypes (hypoinflammatory and hyperinflammatory). The mean (SD) IL-6 levels for the ARDS trials were as follows: ALVEOLI, 2051 (8208) pg/mL; FACTT, 1048 (3348) pg/mL; and SAILS, 2363 (10 940) pg/mL.

^b Nonsurvivors.

^c ARDS.

^d Refractory hypoxemia.

^e Acute hypoxemic respiratory failure.

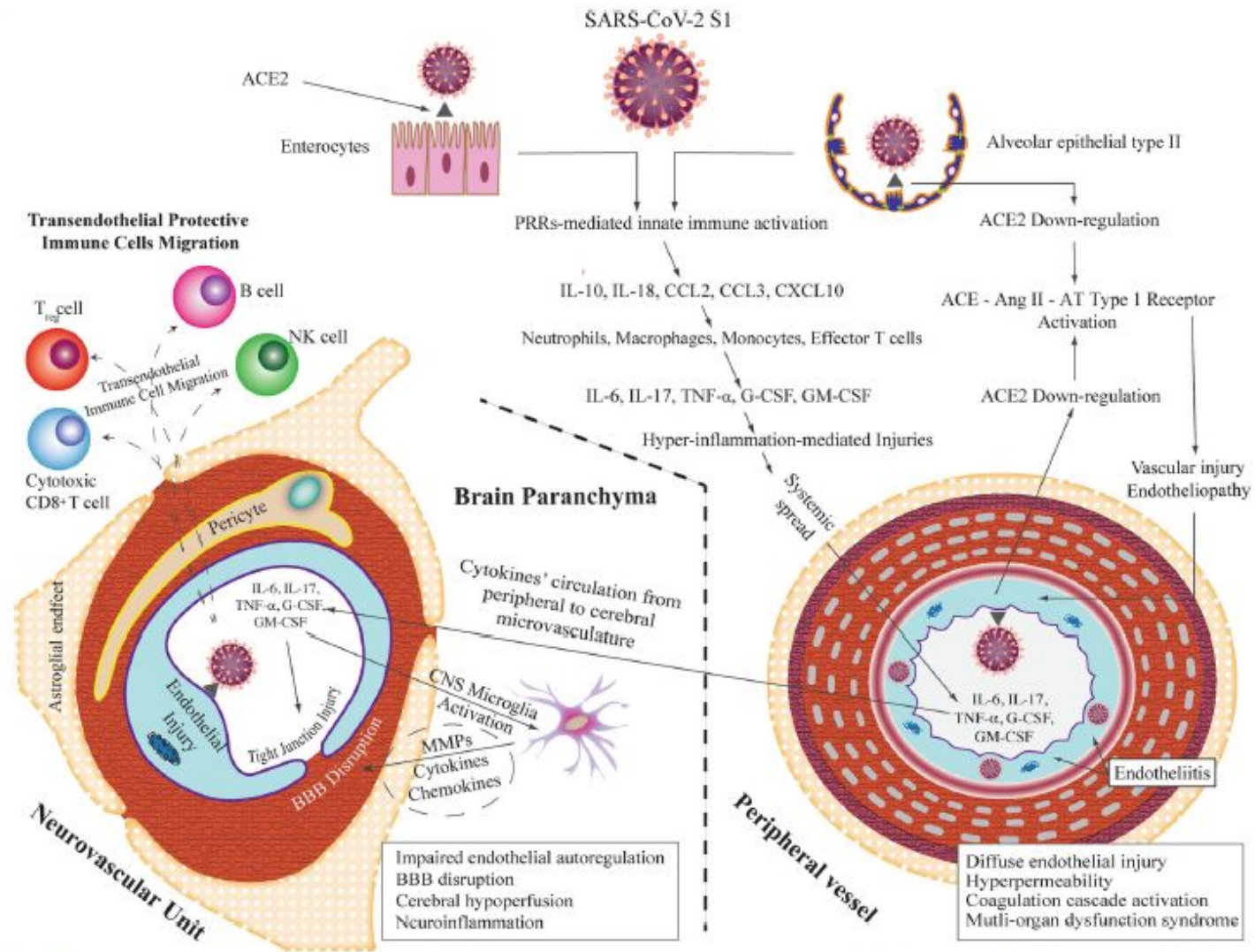
^f Requiring ICU admission.

Описанные случаи заболевания демонстрировали повышение уровней некоторых цитокинов в плазме по сравнению с нормой, но в большинстве случаев значения были ниже, чем уровни цитокинов при ОРДС.

Можно предположить, что тяжесть клинических проявлений коронавирусной инфекции определяется не уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, а выраженным поражением в первую очередь легких. Приводятся сведения, что степень распространения альвеолярных микротромбов у пациентов с COVID-19 и ОРДС в 9 раз больше, чем при ОРДС, обусловленном гриппозной пневмонией.

Обобщающая схема патофизиологии COVID-19-ассоциированных нарушений ЦНС, демонстрирующая связь гипервоспалительного синдрома (спровоцированного связыванием S-протеина с АПФ2-экспрессирующими клетками в легких и кишечнике) с невровазкулярной эндотелиальной дисфункцией, нарушением проницаемости ГЭБ и активацией иммунного ответа ЦНС. Повреждение эндотелия периферических сосудов сопровождается так называемым «COVID-эндотелитом» (Frank Ruschitzka) и сломом эндотелиальной АПФ2-регуляции – аналогичная картина может наблюдаться в сосудах головного мозга.

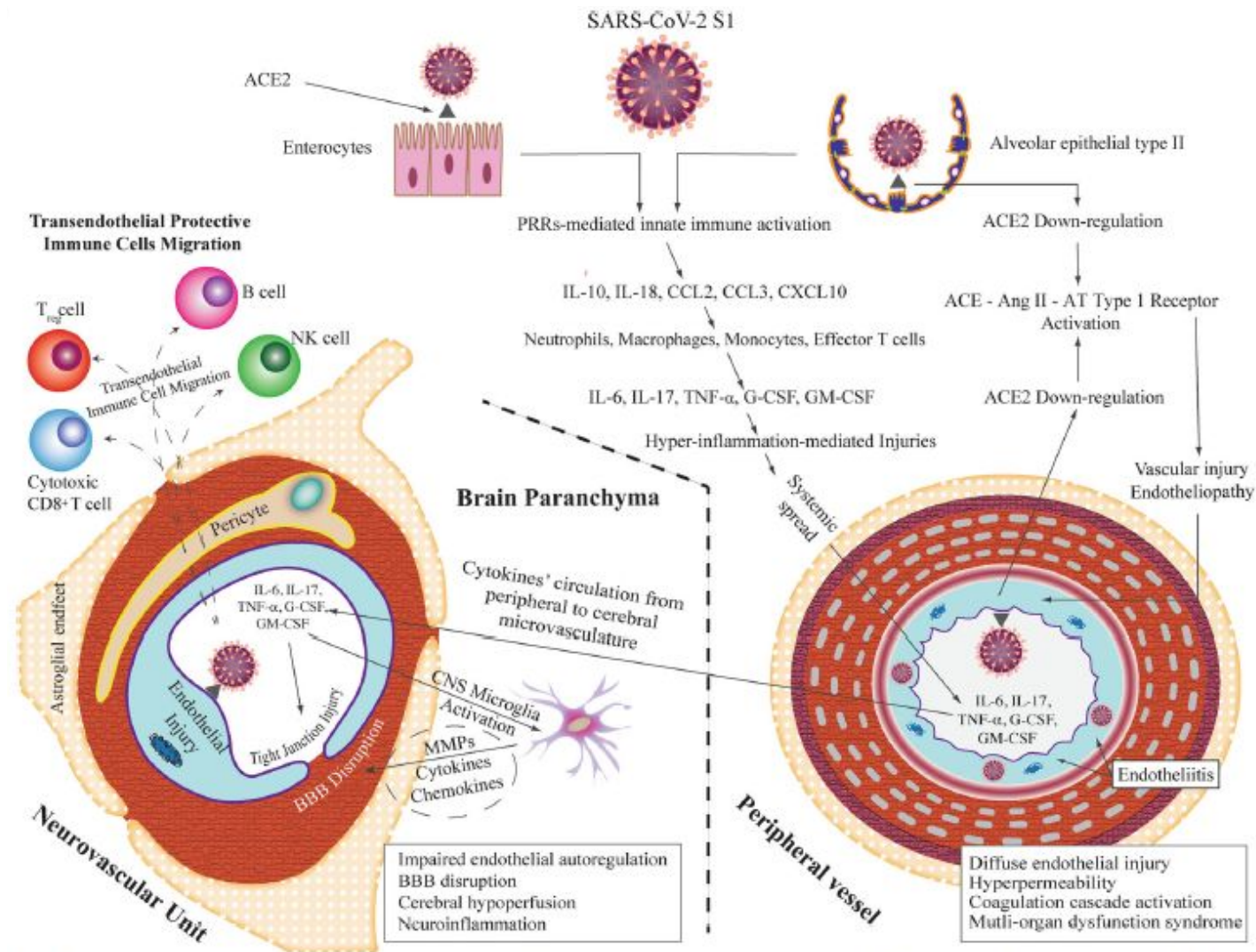
Непоследнюю роль играет миграция иммунных клеток через поврежденный ГЭБ и



ACE – angiotensin-converting enzyme; ACE2 – angiotensin-converting enzyme II; AT type 1 receptor – angiotensin type 1 receptor; BBB – blood-brain barrier; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor; MAP – microglial activation and proliferation; MMPs – matrix metalloproteinases; PRRs – pattern recognition receptors; TNF α – tumor necrosis factor- α . *Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports* Souhel Najjar, Amanda Najjar, Derek J. Chong, Bidyut K. Pramanik, Claudia Kirsch, Ruben I. Kuzniecky, Steven V. Pacia and Salman Azhar

IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17 и другие провоспалительные цитокины повышают проницаемость ГЭБ и, оказываясь в ЦНС, инициируют MAP (microglial activation and proliferation). MAP, в свою очередь, способствует повреждению плотных контактов ГЭБ посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации матриксных металлопротеаз (MMPs) и индукцией окислительного стресса.

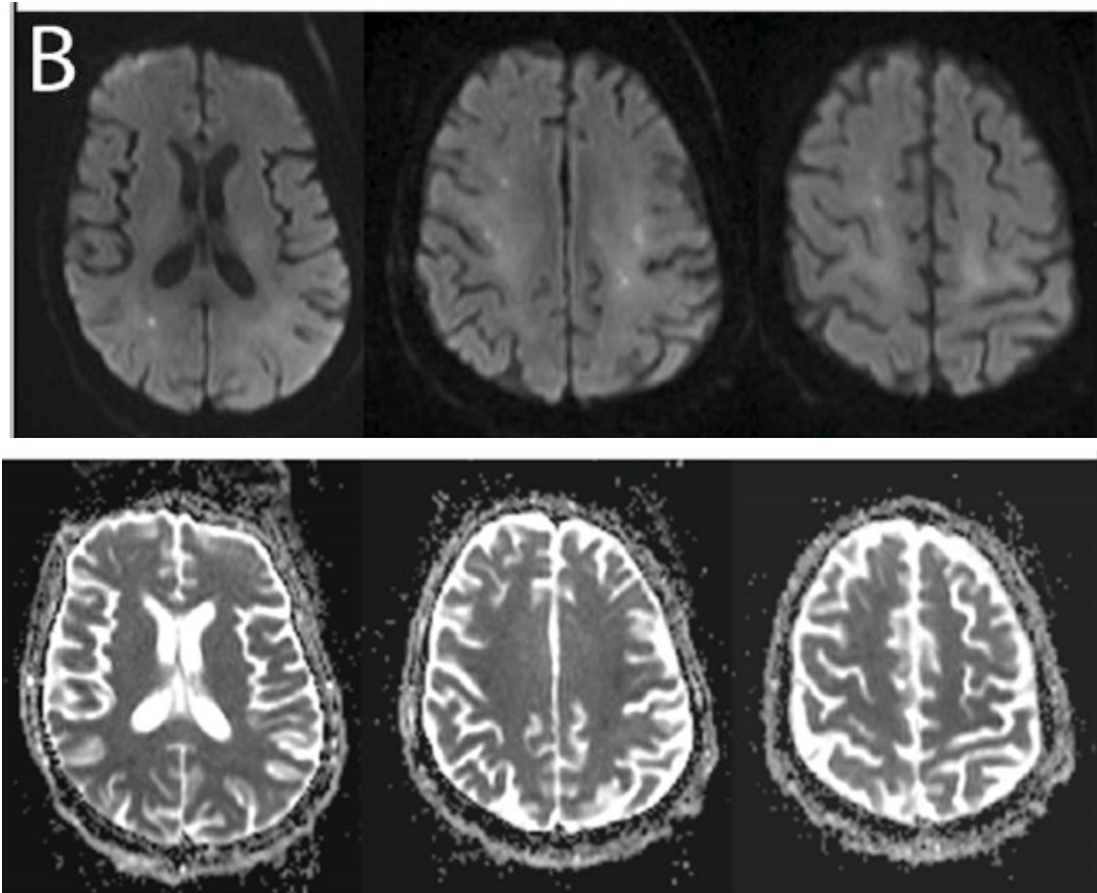
Повреждение ГЭБ способствует аутоиммунизации и поддержанию процесса воспаления, что приводит к нарушению нейротрансмиттерной передачи. Кроме того повреждение эндотелия приводит к нарушению NO-вазодилатации и снижению мозговой перфузии.



ACE – angiotensin-converting enzyme; ACE2 – angiotensin-converting enzyme II; AT type 1 receptor – angiotensin type 1 receptor; BBB – blood-brain barrier; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor; MAP – microglial activation and proliferation; MMPs – matrix metalloproteinases; PRRs – pattern recognition receptors; TNF α – tumor necrosis factor- α . *Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports Souhel Najjar, Amanda Najjar, Derek J. Chong, Bidyut K. Pramanik, Claudia Kirsch, Ruben I. Kuzniecky, Steven V. Pacia and Salman Azhar*

IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17 и другие провоспалительные цитокины повышают проницаемость ГЭБ и, оказываясь в ЦНС, инициируют MAP (microglial activation and proliferation). MAP, в свою очередь, способствует повреждению плотных контактов ГЭБ посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации матриксных металлопротеаз (MMPs) и индукцией окислительного стресса.

Повреждение ГЭБ способствует аутоиммунизации и поддержанию процесса воспаления, что способствует нарушению нейротрансмиттерной передачи. Кроме того повреждение эндотелия приводит к нарушению NO-вазодилатации и снижению мозговой перфузии.



ДВИ МРТ: точечные очаги ограниченной диффузии со снижением интенсивности сигнала ИКД в подкорковом белом веществе с двух сторон.

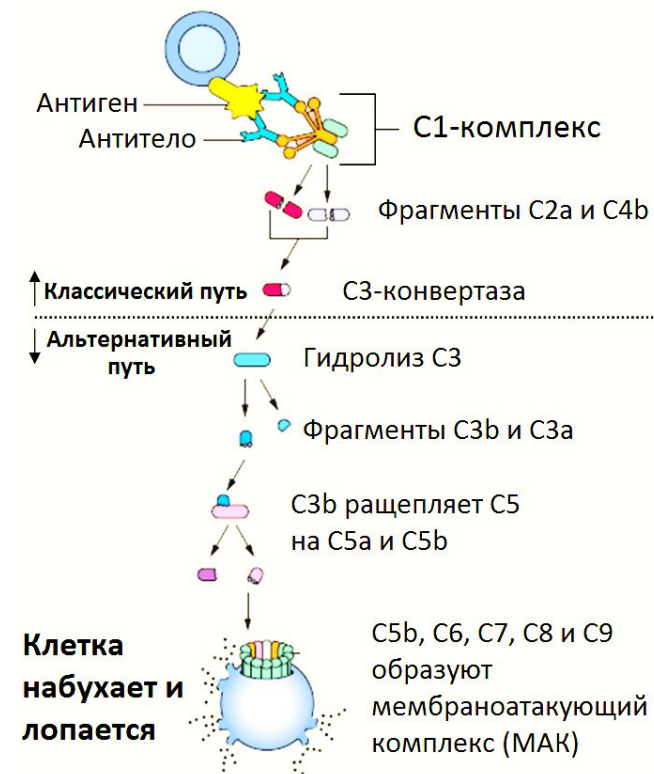
Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports Souhel Najjar, Amanda Najjar, Derek J. Chong, Bidyut K. Pramanik, Claudia Kirsch, Ruben I. Kuzniecky, Steven V. Pacia and Salman Azhar

Когда комплемент не комплимент

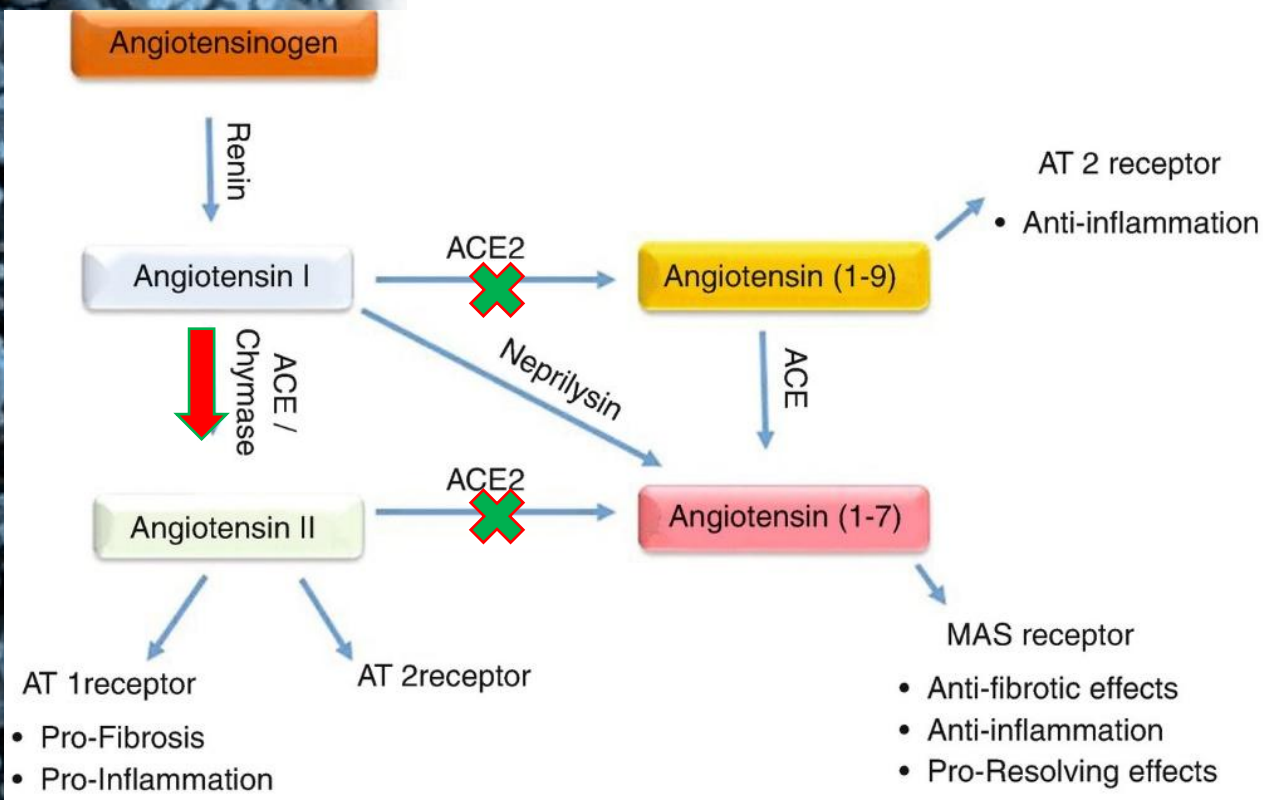
Исследования в колумбийском университете (Columbia University Irving Medical Center, published on Aug. 3, 2020 in Nature Medicine) показали связь тяжелых форм COVID-19 с гиперактивностью комплемента и избыточным свертыванием крови. SARS-CoV-2, имитируя белки комплемента или коагуляции, может привести обе системы в гиперактивное состояние.

Среди 11 000 COVID-подозрительных пациентов исследователи обнаружили летальность более 25% в случае сопутствующей макулярной дегенерации, ассоциированной с возрастом (при среднем уровне смертности 8.5%), примерно 20% требовалась интубация.

Предрасположенность к макулярной дегенерации выражается в мутации гена SERPING1, отвечающего за ингибирование C1 компонента комплемента.



Ренин-ангиотензиновая система



Действие SARS-CoV-2 на нервную ткань обусловлено не только прямым «воспалительным» эффектом, но и непрямым – коронавирусная инфекция может подавлять экспрессию АПФ2, увеличивая уровень тканевого ангиотензина II, что приводит к невровазкулярной эндотелиальной и нейрональной дисфункции.

АПФ2 катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин 1-7.

Вазопротективное действие ангиотензина 1-7 осуществляется за счет G-протеин-связывающего рецептора, известного как MAS рецептор. Ангиотензин 1-7/MAS рецепторный каскад также обеспечивает вазодилатацию посредством регуляции теломеразной активности в клетках эндотелия. SARS-CoV-2 подавляет «полезный» ангиотензин 1-7/MAS рецепторный каскад и потенцирует «вредный» АПФ/ангиотензин II/АТ рецептор 1 типа каскад.

Возможные неврологические проявления COVID-19

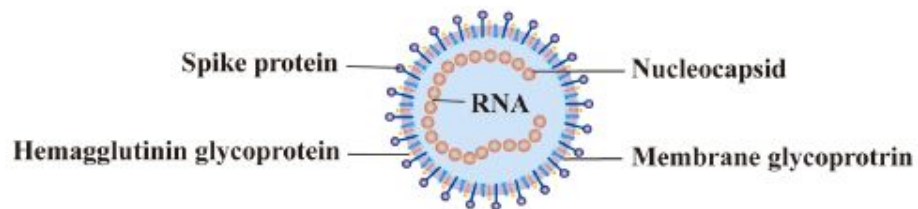
Центральные

- Головная боль
- Головокружение
- Нарушения сознания, делирий, психические нарушения
- Энцефалопатии (токсические, аутоиммунные), вирусные энцефалиты и миелиты
- Синкопэ
- Судорожный синдром
- Нарушения походки
- Цереброваскулярные нарушения

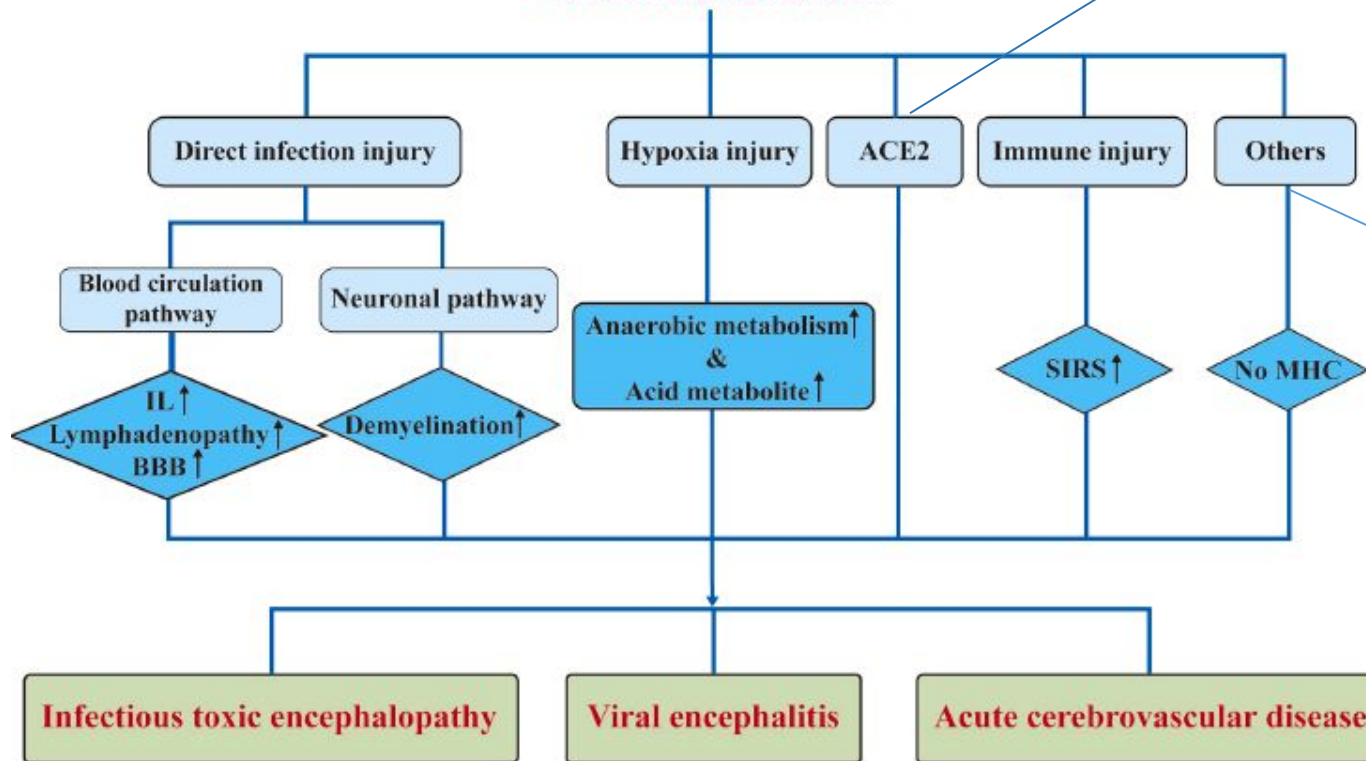
Периферические

- Изолированные нарушения функций черепных нервов (аносмия, гипосмия, агевзия, гипогевзия)
- Синдром Гийена-Барре
- Синдром Миллера-Фишера
- Миастения Гравис?
- Миопатии

Заклучение



Coronavirus invasion



Связываясь с рецепторами АПФ2, коронавирус провоцирует чрезмерное повышение артериального давления, увеличивая риск ОНМК.

с помощью белка ORF8 вирус может нарушать антиген-презентацию некоторых генетических вариантов МНС.

Патогенез повреждения нервной системы при коронавирусной инфекции. ACE2: ангиотензин превращающий фермент 2; BBB: гематоэнцефалический барьер; IL: интерлейкин; МНС (major histocompatibility complexes) главный комплекс гистосовместимости; SIRS (systemic inflammatory response syndrome) синдром системной воспалительной реакции. *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Y. Wu, et al. Brain, Behavior, and Immunity 87 (2020) 18–22.*

Список литературы

- Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Souhel Najjar, Amanda Najjar, Derek J. Chong, Bidyut K. Pramanik, Claudia Kirsch, Ruben I. Kuzniecky, Steven V. Pacia and Salman Azhar. Journal of Neuroinflammation, 2020.*
- Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Yeshun Wu, Xiaolin Xuc, Zijun Chenb, Jiahao Duanb, Kenji Hashimoto, Ling Yangb, Cunming Liua, Chun Yanga. Brain, Behavior, and Immunity 87 (2020) 18–22.*
- Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Yassine Yachou & Abdeslem El Idrissi & Vladimir Belapasov & Said Ait Benali. Fondazione Società Italiana di Neurologia, 2020.*
- Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. Letter to the Editor. *Journal of the Neurological Sciences 412 (2020) 116824.*
- The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Gustavo C. Romána, Peter S. Spencerc, Jacques Reisd. Journal of the Neurological Sciences 414 (2020) 116884.*
- Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Zhiqiang Zhou, Huicong Kang, Shiyong Li, Xu Zhao. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature, 2020.*
- Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *Pratik Sinha, MB, ChB, PhD; Michael A. Matthay, MD; Carolyn S. Calfee, MD, MAS.*
- Ancient part of immune system may underpin severe COVID. Science Daily. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/08/200803092123.htm>
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020).
- Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Терновых И. К., Топузова М. П. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, 2020.*

Спасибо за внимание!

Shusaku Takocka