

Журнал медико-биологических исследований. 2024. Т. 12, № 2. С. 240–252.
Journal of Medical and Biological Research, 2024, vol. 12, no. 2, pp. 240–252.

Обзорная статья
УДК [612.8.04+612.81]:[616-008.64+616-009]
DOI: 10.37482/2687-1491-Z182

Роль ацетилхолиновой системы и ее компонентов в формировании постковидных синдромов (обзор)

Сергей Петрович Лысенков* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>
Дмитрий Витальевич Муженя* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

*Майкопский государственный технологический университет
(Майкоп, Россия)

Аннотация. Согласно последним опубликованным данным, COVID-19 классифицируется как респираторный вирус. Однако доказано, что он вызывает значительную полиорганную дисфункцию. Несмотря на повышение эффективности тактики лечения, у пациентов после выздоровления наблюдается постковидный симптомокомплекс, проявляющийся в виде головной боли, «тумана в голове», высокой температуры, мышечной слабости, снижения (или повышения) артериального давления. Для описания этого состояния предложена клиническая характеристика – постострый синдром COVID-19 (PACS). Примерно у 57 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, наблюдаются симптомы PACS даже через 1 год после первоначального заражения COVID-19. Данное патологическое состояние активно изучается, однако вопрос о причинах возникновения PACS и механизмах его развития остается открытым. Одной из возможных причин указанной симптоматики, по мнению авторов статьи, является нарушение в работе ацетилхолиновой системы и ее компонентов в организме. Эта система играет интегральную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как регуляция мышечной системы, иммунные и воспалительные реакции, заживление ран, развитие сердечно-сосудистых, респираторных и других заболеваний. Ключевой способ трансляции сигналов ацетилхолиновой системы в организме – синаптическая передача посредством химического синапса. На основе современных литературных данных можно сделать вывод, что вирусная инвазия способна существенно изменить функциональную активность блуждающего нерва путем нарушения передачи сигнала в синапсе. Авторы статьи полагают, что гипериммунный ответ, вызванный COVID-19, запускает цепь патологических механизмов, которые связаны с нарушением продукции оксида азота, баланса ацетилхолина и его рецепторов. Понимание этих процессов, возможно, открывает перспективы для повышения эффективности лечения и реабилитации пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: нарушение работы ацетилхолиновой системы, нервно-мышечный синапс, нарушение синаптической сигнализации, последствия COVID-19, постковидный синдром

Для цитирования: Лысенков, С. П. Роль ацетилхолиновой системы и ее компонентов в формировании постковидных синдромов (обзор) / С. П. Лысенков, Д. В. Муженя // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 240-252. – DOI 10.37482/2687-1491-Z182.

Ответственный за переписку: Дмитрий Витальевич Муженя, адрес: 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191; e-mail: dmuzhenya@mail.ru

Review article

The Role of the Acetylcholine System and Its Components in the Development of Post-COVID Syndromes (Review)

Sergey P. Lysenkov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>
Dmitriy V. Muzhenya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

*Maykop State Technological University
(Maykop, Russia)

Abstract. According to the latest data, COVID-19 is classified as a respiratory virus. However, it has been proven to cause a significant multi-organ dysfunction. Despite the increase in the effectiveness of treatment tactics, a post-COVID-19 symptom complex has been observed in patients after recovery, manifesting itself as cephalalgia, brain fog, high fever, muscle weakness and a decrease (or increase) in arterial pressure. To describe this condition, a clinical characteristic has been proposed: post-acute COVID-19 syndrome (PACS). Approximately 57 % of patients hospitalized with COVID-19 have symptoms of PACS even one year after initial infection with COVID-19. This pathological condition is being actively studied, but the question of the causes of PACS and its development mechanisms remains open. One of the possible reasons behind this symptomatology, in our opinion, is a disorder of the body's acetylcholine system and its components. The acetylcholine system plays an integral role in various physiological and pathophysiological processes, such as the regulation of the muscular system, immune and inflammatory reactions, wound healing, as well as the development of cardiovascular, respiratory and other diseases. A key way of translating acetylcholine signals in the body is through the use of neurotransmission via a chemical synapse. Based on current literature data, there is reason to believe that viral invasion can significantly change the functional activity of the vagus nerve by disrupting signal transmission in a synapse. We believe that the hyperimmune response caused by COVID-19 triggers a chain of pathological mechanisms that are associated with disrupted nitric oxide production and imbalance in acetylcholine and its receptors. An understanding of these processes may open up prospects for improving the effectiveness of treatment and rehabilitation of patients with COVID-19.

Keywords: *acetylcholine system disorder; neuromuscular junction, synaptic signalling disorder; consequences of COVID-19, post-COVID syndrome*

For citation: Lysenkov S.P., Muzhenya D.V. The Role of the Acetylcholine System and Its Components in the Development of Post-COVID Syndromes (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 2, pp. 240–252. DOI: 10.37482/2687-1491-Z182

Коронавирус-19 (COVID-19) – это вирусное заболевание тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемое коронавирусом-2 (SARS-CoV-2). В период с 2019 по 2023 год

наблюдалась пандемия COVID-19 и, согласно статистике, во всем мире заразились почти 700 млн чел., из которых 6 831 756 умерли [1]. Вопреки тому, что данное заболевание класси-

Corresponding author: Dmitriy Muzhenya, address: ul. Pervomaiskaya 191, Maykop, 385000, Russia; e-mail: dmuzhenya@mail.ru

фицируется как респираторный вирус, доказано, что оно вызывает значительную полиорганную дисфункцию в условиях острой фазы, включая острый респираторный дистресс-синдром, повреждение почек, печени, миокарда и системный шок [2, 3].

Следует отметить, что, несмотря на излечение от заболевания у многих людей наблюдается дисфункция систем органов в постинфекционный период [4, 5]. Для описания ряда полиорганных нарушений и их симптомов, которые возникают или сохраняются в течение 4–12 недель после выздоровления, предложена клиническая характеристика – постострый синдром COVID-19 (PACS). Примерно у 57 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, наблюдаются симптомы PACS даже через 1 год после первоначального заражения. Наиболее часто описываемые симптомы включают головную боль, «туман в голове», периодическое повышение температуры, мышечную слабость, нарушение памяти и т. д. [6]. Например, в работе S. Willi et al. отмечается, что у обследуемых, перенесших COVID-19, наблюдались: повышенная утомляемость (39–73 % случаев); одышка (39–74 % случаев); нарушения функции легких, включая фиброз (39–83 % случаев); признаки перифокального миокардита (3–26 % случаев); изменения микроструктуры и функциональной целостности мозга со стойкими неврологическими симптомами (55 % случаев); повышенная частота психиатрических диагнозов (5,8 % случаев) [7].

Однако вопрос о причинах возникновения PACS и механизмах его развития остается открытым. Одной из возможных причин, на наш взгляд, является нарушение в функционировании ацетилхолиновой системы (АХС) и ее компонентов в организме.

АХС работает как мощный кооперативный аппарат, имеющий множественные информационные входы и выходы от многочисленных структур мозга [8–10]. Она является важной составляющей правильного развития мозга и его функций, которая обеспечивает синаптическую пластичность, необходимую для формирования памяти и обучения [11, 12].

АХС играет огромную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах, включая регуляцию мышечной системы, иммунные и воспалительные реакции, заживление ран, развитие сердечно-сосудистых, респираторных и других заболеваний [13–15].

Основным способом трансляции информации в нервной системе является синаптическая передача посредством химического синапса. Нервно-мышечный и центральный синапсы имеют много общего и состоят из пресинаптической области нервного окончания, синаптической щели и постсинаптической области (двигательная концевая пластинка) [16, 17].

Терминал нервного волокна содержит ацетилхолин (ACh) в везикулах диаметром 35–50 нм. Важными образованиями являются плотные полоски – активные зоны, через которые происходит выброс ACh в синаптическую щель. ACh высвобождается в специальной зоне пресинаптической мембраны после того, как был выполнен вход ионов кальция через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Слияние везикул происходит с помощью белков синаптобревина, синтаксина, SNAP-25, а регулируется холестерин-связывающими белками (синаптогмином) и активными молекулами (НАДФН-оксидаза). Процесс слияния белковых и липидных компонентов является стимулом для экзоцитоза нейромедиатора, а доставка везикул к местам выведения зависит от функций актина и синапсинов [18, 19].

На постсинаптической мембране имеются складки шириной 50–100 нм, которые увеличивают площадь соприкосновения с медиатором; у человека таких складок насчитывается 7–8 шт. В них (особенно в области углубления) находятся никотиновые ацетилхолиновые рецепторы плотностью 100 000 на $1 \mu\text{m}^2$ [20]. Также в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса имеются кавеолы, состоящие из белков кавеолинов (их насчитывают 6 форм). Кавеола – это своеобразный карман бислоя, в котором содержатся в высокой концентрации сфинголипиды, холестерин, а также

NO-синтаза [21], присутствуют протеинкиназы, рецепторы ростовых факторов, эндотелиальная NO-синтаза, фосфолипазы, G-белки, ионные каналы и транспортеры, рецепторы и др. [22]. Белок кавелин-3 обнаруживается в мышечных, а также глиальных клетках и периферических нервных волокнах, имеющих ACh-рецепторы (AChR) [23].

ACh активирует Na^+/K^+ -проводимость (возможно, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) постсинаптической мембраны или концевой пластинки с генерацией распространяющегося потенциала действия. Следует отметить, что количество рецепторов на постсинаптической мембране управляется малыми GTPases (Rab II) и протеинкиназами (Cds42, GSK3 β , фосфоинозитол-3-киназа). Снижение уровня холестерина в пре- и постсинаптических мембранах может вызывать «рассеивание» Ca^{2+} -каналов по поверхности плазматической мембраны и угнетение нейросекреции [24, 25]. Эти процессы способны нарушать синаптическую передачу. Недавно доказана ведущая роль холестерина в поддержании функции Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы в пуринергическом синапсе [26]. Можно предположить аналогичные механизмы в ACh-синапсе.

ACh после взаимодействия с AChR быстро разрушается ацетилхолинэстеразой, большая часть продуктов деградации поступает обратно в пресинаптическую область, а малая часть диффундирует во внесинаптические регионы. В нервных окончаниях ACh-синапсов обнаруживаются и другие нейропептиды: кальцитонин-ген-связанный пептид, вазоактивный интестинальный пептид. Они также участвуют в синаптической передаче и входят в состав парасимпатической нервной системы (получившей название «нехолиновая система»), которая расположена преимущественно в головном мозге [27].

Известно, что ACh и его никотиновые рецепторы (nAChR) являются одними из ключевых компонентов центральной нервной системы (ЦНС), а холинергический путь играет важную роль в модуляции воспалительной реакции [28]. Установлено, что стимуляция гомо-

пентамерного $\alpha 7$ nAChR, присутствующего на поверхности тканевых макрофагов, блокирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 [29]. Есть основания считать, что вирусная инвазия может существенно изменить функциональную активность как самого блуждающего нерва, так и его рецепторов.

Согласно последним исследованиям, количество AChR поддерживается за счет как вставки вновь синтезированных, так и повторного их использования путем так называемой рециркуляции [30]. Баланс между синтезом и разрушением рецепторов играет важную роль в поддержании нормального функционирования синапса. Однако при развитии патологических заболеваний этот процесс может нарушаться и вызывать негативные последствия. Например, при исследовании «миастении гравис» установлено, что образующиеся антитела к nAChR на поверхности мышечных клеток вызывают интернализацию и деградацию nAChR. Поскольку интернализированные и деградированные рецепторы не заменяются за счет увеличения синтеза новых nAChR, происходит общее снижение количества нормальных nAChR в нервно-мышечных соединениях с последующей потерей синаптической эффективности [31, 32].

Следует отметить статью N. Alexandris et al., авторы которой на основании модельного эксперимента взаимодействия SARS-CoV-2 с nAChR предположили в качестве одной из причин нарушения работы АХС то, что гликопротеиновая спайка SARS-CoV-2, несущая «токсисоподобную» последовательность в своем рецептор-связывающем домене, может взаимодействовать α -субъединицами никотиновых рецепторов (nAChR), в частности с $\alpha 7$ nAChR, подавляя активность АХС [33].

E.G. Bruneau, M. Akaaboune показали, что в нервно-мышечном препарате крысы при денервации мышц, а также фармакологической блокаде нерва наблюдается не только увеличение скорости удаления восстанавливаемых рецепторов, но и снижение скорости образования новых [34].

Однако механизм нарушений синаптической передачи, возникающий при COVID-19, скорее всего, отличается от описанных выше. Мы полагаем, что данные нарушения могут быть связаны с гиперпродукцией оксида азота и образованием таких токсических соединений в синапсах, как пероксинитрит (ONOO^-). По нашему мнению, токсическое действие пероксинитрита при цитокиновом шторме может быть одной из главных причин сбоя при передаче сигнала, поскольку он может окислять рецепторы и другие структуры синапса, а также нарушать образование новых. В настоящее время показана роль оксида азота в формировании воспалительной реакции при ковидной инфекции. Выступая как элемент противовирусной защиты, он переводит физиологическую воспалительную реакцию в патологическую.

Оксид азота может влиять на процесс выхода ионов кальция из эндоплазматического ретикулума, а также ускорять процесс экзоцитоза нейромедиаторов на пресинаптической мембране путем повышения активности Ca^{2+} -каналов [35, 36]. Кроме того, мишенью для оксида азота служат самые различные синаптические белки. Наиболее изученной в этом плане является растворимая гуанилатциклаза (sGC), которая может активироваться оксидом азота и обратимо десенситизироваться [37]. В работе С.Е. Проскуриной было убедительно показано, что эндогенный оксид азота способен ингибировать ацетилхолинэстеразу в нервно-мышечном синапсе млекопитающих (крыс) [38]. Этот эффект, по-видимому, играет важную роль в повышении функциональной активности синапса.

Известно, что оксид азота ингибирует синтез и действие ацетилхолинэстеразы (АХЭ), что проявляется в более длительной активации АChR, открытии Na^+ -, Ca^{2+} -каналов и замедлении их инактивации. По аналогии с этим процессом установлено, что при активации NMDA-рецепторов глутаматом и глицином наблюдаются похожие амплитудно-временные параметры ингиби-

рования АХЭ [39, 40]. Однако вследствие развития патологического процесса (воспаления) возникает гиперпродукция оксида азота, которая может приводить к образованию токсического продукта пероксинитрита.

Пероксинитрит вступает в реакции с липидами пре- и постсинаптических мембран, нарушает процессы эндо- и экзоцитоза АCh. Кроме того, происходит окисление и денатурирование белково-липидных комплексов АCh, Na^+ -, Ca^{2+} -каналов [41]. Все эти соединения начинают приобретать свойства антигенов. Формируется аутоиммунная реакция с выработкой соответствующих антител, нарушающих работу АCh-синапсов (возможно, и других синапсов). Действительно, в ряде исследований в постковидном периоде обнаружены антитела к АChR. В связи с этим во второй фазе инфекционного процесса, после цитокинового шторма, АChR могут частично блокироваться собственными аутоантителами. Возникает один из вариантов миастении [32, 42, 43].

Необходимо отметить, что уменьшение концентрации холестерина вследствие действия пероксинитрита приводит к уплощению структуры кавеол или их исчезновению. Следует предположить, что в условиях активного воспалительного процесса нарушаются процессы с угнетением генерации потенциала действия на постсинаптической мембране и работа $\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса. Также было показано, что 5L-холестан-3-ОН, продукт окисления холестерина, не влияя на спонтанное выделение АCh, угнетал при низко- и высокочастотной стимуляции секрецию АCh и нарушал кратковременную синаптическую пластичность [43]. В свою очередь, активность 5L-холестан-3-ОН зависела от содержания мембранного холестерина. В эксперименте на мышах G.E. Grajales-Reyes et al. установили, что воздействие статинов приводит к снижению синтеза холестерина и нарушению работы АChR, что влечет за собой развитие синдрома миастении [44]. Усугубляются эти процессы тканевой гипоксией и нарушением внутриклеточного баланса ионов кальция.

Кальций является одним из ключевых участников не только синаптической передачи, но и мышечного сокращения. Согласно литературным данным, для адекватного мышечного сокращения необходимо, чтобы концентрация кальция между миофибриллами возросла примерно в 500 раз (до $2 \cdot 10^{-4}$ ммоль/л). После завершения процесса ионы реабсорбируются в саркоплазматический ретикулум. Следует отметить, что процесс «откачки» энергозатратен и осуществляется с обязательным участием аденозинтрифосфатазы, т. к. идет против градиента концентрации. Если возникает дефицит синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), то данный процесс замедляется. В запущенных случаях это может вызвать длительное сокращение (спазм) мышц [45, 46].

В результате проведенных исследований установлено, что коронавирус продуцирует специальный белок, который может собираться в виде виропоринов – проводников Ca^{2+} , что облегчает проникновение вируса в клетку. Активное поглощение ионов кальция митохондриями через поры в мембране вызывает осмотические изменения, которые влекут за собой набухание митохондрий и увеличение продукции активных форм кислорода. Накопление ионов кальция приводит к отклонению концентрационного баланса и, как следствие, может вызывать нарушения в синаптической передаче [47].

Однако, как мы отмечали выше, изменение синаптической передачи вследствие вирусной инвазии ЦНС может способствовать еще и нарушению мышечной работы во всем организме. Если обратиться к нервно-мышечному синапсу, то накопление ионов кальция в митохондриях и дефицит аденозинтрифосфатазы в саркоплазматическом ретикулуме формируют синдром миопатии. Появление целой группы триггеро-активаторов Ca^{2+} -каналов при ковидной инфекции сопровождается резким ростом ионов кальция в саркоплазме и активным гидролизом АТФ. По мере расходования АТФ наблюдается замедление работы Ca -аденозинтрифосфатазы, что вызывает задержку расслабления скелетных мышц и одновременно запуск анаэробного

дыхания в мышцах [39, 40]. Данный процесс может сопровождаться ростом задолженности по кислороду и накоплением молочной кислоты. Клинически это проявляется в виде быстрой мышечной утомляемости. Описанная ситуация представляет опасность для саркомеров, которые частично могут переходить в стадию апоптоза и некроза из-за гипоксии и перегрузки кальцием. В дополнение к этому возникающий системный эндотелиит при цитокиновом шторме вызывает нарушения кровотока в мышечной ткани и ресинтеза АТФ, а также развитие циркуляторной и тканевой гипоксии, метаболического ацидоза. Все указанные факторы являются компонентами нарушения нервно-мышечной передачи [48].

Следует также отметить, что многие пациенты после перенесенного COVID-19 часто жалуются на нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. В постковидный период выделяют синдромы постуральной ортостатической тахикардии и ортостатической гипотензии. Первый характеризуется устойчивым увеличением частоты сердечных сокращений в среднем на 30 уд/мин при переходе из положения лежа в положение стоя, продолжающимся в течение 10 мин в отсутствие ортостатической гипотонии. Синдром ортостатической гипотонии характеризуется снижением систолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. после 3 мин ортостаза. Синдром сопровождается одышкой, головокружением, сердцебиением, тремором. Эти симптомы могут проявляться на протяжении 3 месяцев [49, 50].

Мы полагаем, что после COVID-19 сбои в автономной нервной системе могут существенно влиять на функции сердечно-сосудистой системы, что выражается в неадекватности ортостатических реакций [51], обусловленной нарушением симпатического контроля тонуса сосудов при перераспределении объема крови под действием гравитации. Иннервация резистивных сосудов обеспечивается через

симпатические ганглии, включая ганглии надпочечников, медиатором в которых выступает АСh. Потеря симпатического тонуса обусловлена, вероятно, нарушением нервно-мышечной передачи в адренергических синапсах гладкой мускулатуры сосудов. Основанием для такого утверждения служат данные о том, что при COVID-19 одним из ведущих факторов прогрессирования заболевания является воспаление эндотелия (системный эндотелиит) [52]. В этих условиях нарушаются энергетические процессы в эндотелии с образованием микротромбов, формированием тканевой и циркуляторной гипоксии, а также развитием патологических изменений во всех нижележащих субэндотелиальных областях, включая мышцы сосудов и синапсы.

Однако, несмотря на сильное влияние центральных отделов регуляции, расположенных в ЦНС, на работу сердца через парасимпатический и симпатический отделы, необходимо принять во внимание то, что существуют внутрисердечные рефлекторные дуги, в состав которых входят клетки Догеля (1, 2, 3-го порядка) с медиатором АСh. Эти рефлексы в норме обеспечивают быструю перестройку работы сердца, вслед за которой включаются механизмы системной регуляции через сосудодвигательный и кардиоингибирующий центры, поддерживающие артериальное давление [53]. Потеря контроля со стороны блуждающего нерва, его афферентного и эфферентного звеньев, может сопровождаться приступами тахикардии и появлением эктопических очагов в миокарде. Аналогичные реакции отмечены в пожилом возрасте. Было показано, что с возрастом эффективность кардиовагальной барорецепторной регуляции снижается из-за модификации рецепторов дуги аорты, синокаротидной, кардиопульмональной и других рефлексогенных зон [54]. Более значимым доказательством несостоятельности нервной регуляции является ортостатическая гипотония, сопровождающаяся уменьшением венозного возврата в сердце в момент принятия вертикального положения, а в некоторых случаях

включением так называемого обратного рефлекса Бейнбриджа с развитием брадикардии и гипотонии. Физиологическая целесообразность этого рефлекса не совсем понятна, и, вероятнее всего, это проявление патологии [55].

В редких случаях возможно возникновение рефлекса Безольда–Яроша с развитием брадикардии, гипотонии и апноэ. Пусковым моментом этого рефлекса служит повышенная активность афферентного звена (рецепторов растяжения предсердий) блуждающего нерва при чрезмерном сокращении «пустых» желудочков. Рефлекс созвучен «обратному» рефлексу Бейнбриджа. Во многих случаях нарушения сердечной деятельности у лиц, перенесших COVID-19, имеет место сбой в функционировании АХС и ее взаимодействии с другими регуляторными системами [54].

Опираясь на анализ научной литературы, мы предлагаем рассмотреть в качестве дискуссионного вопроса один из возможных механизмов возникновения PACS вследствие нарушения в работе АХС. Указанные механизмы могут лежать в основе формирования патологических реакций в острый и отдаленный периоды инфекции. Мы предполагаем, что в условиях тяжелого течения COVID-19 формируется несостоятельность АХС, обусловленная гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов и оксида азота. Активация выброса АСh в синапсы с резким угнетением ацетилхолинэстеразной активности вызывает длительную активацию Na^+ -каналов с последующим нарушением передачи сигналов в нервно-мышечном, нервном и нервно-иммунном синапсе. Гиперпродукция оксида азота сопровождается образованием мощного окислителя – пероксинитрита, вызывающего модификацию белковой и липидной составляющих АСhR, Ca^{2+} -, Na^+ -каналов, что в еще большей степени нарушает передачу сигналов в синапсах. Модификация белково-липидных соединений АСhR, белково-липидных образований Na^+ -, Ca^{2+} -каналов сопровождается иммунным ответом на собственные антигены. После активации выброса АСh в синапс, особенно в период ци-

токинового шторма, на этапе стихания процесса развивается холинергический дефицит. Формируется аутоиммунный хронический процесс с периодической манифестацией того или иного синдрома (артрита, артралгии, миалгии, ми-

астении, сахарного диабета, синдрома Гийена–Барре и др.). Фазность в активности АХС при вирусной инфекции диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению на разных этапах воспалительной реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. WHO COVID-19 Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 04.04.2023).
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li X., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao H., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10223. P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
3. Yahia A.I.O. Liver Injury and Dysfunction Associated with COVID-19: A Review Article // *Clin. Lab*. 2022. Vol. 68, № 1. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.210535>
4. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-Covid Syndrome in Individuals Admitted to Hospital with Covid-19: Retrospective Cohort Study // *BMJ*. 2021. Vol. 372. Art. № n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
5. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-Term Complications of COVID-19 // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2022. Vol. 322, № 1. P. C1–C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
6. Tobler D.L., Pruzansky A.J., Naderi S., Ambrosy A.P., Slade J.J. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2022. Vol. 24, № 7. P. 563–570. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
7. Willi S., Lüthold R., Hunt A., Hänggi N.V., Sejdiu D., Scaff C., Bender N., Staub K., Schlagenhaupt P. COVID-19 Sequelae in Adults Aged Less Than 50 Years: A Systematic Review // *Travel Med. Infect. Dis*. 2021. Vol. 40. Art. № 101995. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
8. Haam J., Yakel J.L. Cholinergic Modulation of the Hippocampal Region and Memory Function // *J. Neurochem*. 2017. Vol. 142, suppl. 2. P. 111–121. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>
9. Mesulam M. The Cholinergic Lesion of Alzheimer's Disease: Pivotal Factor or Side Show? // *Learn. Mem*. 2004. Vol. 11, № 1. P. 43–49. <https://doi.org/10.1101/lm.69204>
10. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior // *Neuron*. 2012. Vol. 76, № 1. P. 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>
11. Ahmed N.Y., Knowles R., Dehorter N. New Insights into Cholinergic Neuron Diversity // *Front. Mol. Neurosci*. 2019. № 12. Art. № 204. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00204>
12. Rima M., Lattouf Y., Younes M.A., Bullier E., Legendre P., Mangin J.-M., Hong E. Dynamic Regulation of the Cholinergic System in the Spinal Central Nervous System // *Sci. Rep*. 2020. Vol. 10. Art. № 15338. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72524-3>
13. Bosmans G., Shimizu G., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic Modulation of Type 2 Immune Responses // *Front. Immunol*. 2017. Vol. 8. Art. № 1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01873>
14. Scott G.D., Fryer A.D. Role of Parasympathetic Nerves and Muscarinic Receptors in Allergy and Asthma // *Chem. Immunol. Allergy*. 2012. № 98. P. 48–69. <https://doi.org/10.1159/000336498>
15. Saw E.L., Pearson J.T., Schwenke D.O., Munasinghe P.E., Tsuchimochi H., Rawal S., Coffey S., Davis P., Bunton R., Van Hout I., Kai Y., Williams M.J.A., Kakinuma Y., Fronius M., Katare R. Activation of the Cardiac Non-Neuronal Cholinergic System Prevents the Development of Diabetes-Associated Cardiovascular Complications // *Cardiovasc. Diabetol*. 2021. Vol. 20, № 1. Art. № 50. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01231-8>

16. Eccles J.C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and Inhibitory Synapses in a Pathway from Motor-Axon Collaterals to Motoneurons // *J. Physiol.* 1954. Vol. 126, № 3. P. 524–562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005226>
17. Chen J., Mizushige T., Nishimune H. Active Zone Density Is Conserved During Synaptic Growth but Impaired in Aged Mice // *J. Comp. Neurol.* 2012. Vol. 520, № 2. P. 434–452. <https://doi.org/10.1002/cne.22764>
18. Schiavo G., Stenbeck G., Rothman J.E., Söllner T.H. Binding of the Synaptic Vesicle v-SNARE, Synaptotagmin, to the Plasma Membrane t-SNARE, SNAP-25, Can Explain Docked Vesicles at Neurotoxin-Treated Synapses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94, № 3. P. 997–1001. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.997>
19. White D.N., Stowell M.H.B. Room for Two: The Synaptophysin/Synaptobrevin Complex // *Front. Synaptic Neurosci.* 2021. Vol. 13. Art. № 740318. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.740318>
20. Krause M., Wernig A. The Distribution of Acetylcholine Receptors in the Normal and Denervated Neuromuscular Junction of the Frog // *J. Neurocytol.* 1985. Vol. 14, № 5. P. 765–780. <https://doi.org/10.1007/BF01170827>
21. Fujita A., Cheng J., Tauchi-Sato K., Takenawa T., Fujimoto T. A Distinct Pool of Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate in Caveolae Revealed by a Nanoscale Labeling Technique // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, № 23. P. 9256–9261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900216106>
22. Петров А.М., Зефиоров А.И. Холестерин и липидные плотники биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов // *Успехи физиол. наук.* 2013. Т. 44, № 1. С. 17–38.
23. Gazzero E., Sotgia F., Bruno C., Lisanti M.P., Minetti C. Caveolinopathies: From the Biology of Caveolin-3 to Human Diseases // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 18, № 2. P. 137–145. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.103>
24. Hausser A., Schlett K. Coordination of AMPA Receptor Trafficking by Rab GTPases // *Small GTPases.* 2019. Vol. 10, № 6. P. 419–432. <https://doi.org/10.1080/21541248.2017.1337546>
25. Zakany F., Kovacs T., Panyi G., Varga Z. Direct and Indirect Cholesterol Effects on Membrane Proteins with Special Focus on Potassium Channels // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020. Vol. 1865, № 8. Art. № 158706. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158706>
26. Kravtsova V.V., Matchkov V.V., Bouzinova E.V., Vasiliev A.N., Razgovorova I.A., Heiny J.A., Krivoi I.I. Isoform-Specific Na,K-ATPase Alterations Precede Disuse-Induced Atrophy of Rat Soleus Muscle // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Art. № 720172. <https://doi.org/10.1155/2015/720172>
27. McHardy S.F., Wang H.L., McCowen S.V., Valdez M.C. Recent Advances in Acetylcholinesterase Inhibitors and Reactivators: An Update on the Patent Literature (2012–2015) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2017. Vol. 27, № 4. P. 455–476. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1272571>
28. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Therapeutic Potential of Vagus Nerve Stimulation for Inflammatory Bowel Diseases // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Art. № 650971. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.650971>
29. de Jonge W.J., Ulloa L. The Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor as a Pharmacological Target for Inflammation // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151, № 7. P. 915–929. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707264>
30. Brenner H.R., Akaaboune M. Recycling of Acetylcholine Receptors at Ectopic Postsynaptic Clusters Induced by Exogenous Agrin in Living Rats // *Dev. Biol.* 2014. Vol. 394, № 1. P. 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.07.018>
31. Barrantes F.J. Cell-Surface Translational Dynamics of Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Front. Synaptic Neurosci.* 2014. Vol. 6. Art. № 25. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00025>
32. Karimi N., Okhovat A.A., Ziaadini B., Haghi Ashtiani B., Nafissi S., Fatehi F. Myasthenia Gravis Associated with Novel Coronavirus 2019 Infection: A Report of Three Cases // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021. Vol. 208. Art. № 106834. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106834>
33. Alexandris N., Lagoumintzis G., Chasapis C.T., Leonidas D.D., Papadopoulos G.E., Tzartos S.J., Tsatsakis A., Eliopoulos E., Poulas K., Farsalinos K. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: *In silico* Evaluation of Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists as Potential Therapeutic Interventions // *Toxicol. Rep.* 2020. Vol. 8. P. 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.12.013>
34. Bruneau E.G., Akaaboune M. The Dynamics of Recycled Acetylcholine Receptors at the Neuromuscular Junction *in vivo* // *Development.* 2006. Vol. 133, № 22. P. 4485–4493. <https://doi.org/10.1242/dev.02619>
35. Lück G., Hoch W., Hopf C., Blotner D. Nitric Oxide Synthase (NOS-1) Coclustered with Agrin-Induced AChR-Specializations on Cultured Skeletal Myotubes // *Mol. Cell. Neurosci.* 2000. Vol. 16, № 3. P. 269–281. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0873>
36. Klyachko V.A., Ahern G.P., Jackson M.B. cGMP-Mediated Facilitation in Nerve Terminals by Enhancement of the Spike Afterhyperpolarization // *Neuron.* 2001. Vol. 31, № 6. P. 1015–1025. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00449-4)

37. Sayed N., Baskaran P., Ma X., van den Akker F., Beuve A. Desensitization of Soluble Guanylyl Cyclase, the NO Receptor, by S-Nitrosylation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, № 30. P. 12312–12317. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703944104>
38. Проскураина С.Е. Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы: дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2016. 134 с.
39. Petrov K.A., Malomouzh A.I., Kovyazina I.V., Krejci E., Nikitashina A.D., Proskurina S.E., Zobov V.V., Nikolsky E.E. Regulation of Acetylcholinesterase Activity by Nitric Oxide in Rat Neuromuscular Junction via N-Methyl-D-Aspartate Receptor Activation // Eur. J. Neurosci. 2013. Vol. 37, № 2. P. 181–189. <https://doi.org/10.1111/ejn.12029>
40. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic Nerve Is Required for Cholinergic Antiinflammatory Pathway Control of TNF in Endotoxemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105, № 31. P. 11008–11013. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803237105>
41. Balez R., Ooi L. Getting to NO Alzheimer's Disease: Neuroprotection versus Neurotoxicity Mediated by Nitric Oxide // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. Vol. 2016. Art. № 3806157. <https://doi.org/10.1155/2016/3806157>
42. Gilhus N.E., Tzartos S., Evoli A., Palace J., Burns T.M., Verschuuren J.J.G.M. Myasthenia Gravis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. Art. № 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
43. Leoni V., Caccia C. The Impairment of Cholesterol Metabolism in Huntington Disease // Biochim. Biophys. Acta. 2015. Vol. 1851, № 8. P. 1095–1105. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.12.018>
44. Grajales-Reyes G.E., Báez-Pagán C.A., Zhu H., Grajales-Reyes J.G., Delgado-Vélez M., García-Beltrán W.F., Luciano C.A., Quesada O., Ramírez R., Gómez C.M., Lasalde-Dominicci J.A. Transgenic Mouse Model Reveals an Unsuspected Role of the Acetylcholine Receptor in Statin-Induced Neuromuscular Adverse Drug Reactions // Pharmacogenomics J. 2013. Vol. 13, № 4. P. 362–368. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.21>
45. Crespi B., Alcock J. Conflicts Over Calcium and the Treatment of COVID-19 // Evol. Med. Public Health. 2021. Vol. 9, № 1. P. 149–156. <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa046>
46. Ramadan J.W., Steiner S.R., O'Neill C.M., Nunemaker C.S. The Central Role of Calcium in the Effects of Cytokines on Beta-Cell Function: Implications for Type 1 and Type 2 Diabetes // Cell Calcium. 2011. Vol. 50, № 6. P. 481–490. <https://doi.org/10.1016/j.cecca.2011.08.005>
47. Luciani D.S., Gwiazda K.S., Yang T.L., Kalynyak T.B., Bychkivska Y., Frey M.H., Jeffrey K.D., Sampaio A.V., Underhill T.M., Johnson J.D. Roles of IP₃R and RyR Ca²⁺ Channels in Endoplasmic Reticulum Stress and β-Cell Death // Diabetes. 2009. Vol. 58, № 2. P. 422–432. <https://doi.org/10.2337/db07-1762>
48. Berchtold M.W., Brinkmeier H., Müntener M. Calcium Ion in Skeletal Muscle: Its Crucial Role for Muscle Function, Plasticity, and Disease // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80, № 3. P. 1215–1265. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1215>
49. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. Vol. 5, № 7. P. 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
50. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M., Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State // JAMA. 2020. Vol. 323, № 16. P. 1612–1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
51. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic Dysfunction in 'Long COVID': Rationale, Physiology and Management Strategies // Clin. Med. (Lond.). 2021. Vol. 21, № 1. P. e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
52. Jung F., Krüger-Genge A., Franke R.P., Hufert F., Küpper J.H. COVID-19 and the Endothelium // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2020. Vol. 75, № 1. P. 7–11. <https://doi.org/10.3233/ch-209007>
53. Jardine D.L., Wieling W., Brignole M., Lenders J.W.M., Sutton R., Stewart J. The Pathophysiology of the Vasovagal Response // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15, № 6. P. 921–929. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.013>
54. Chung S.A., Yuan H., Chung F. A Systemic Review of Obstructive Sleep Apnea and Its Implications for Anesthesiologists // Anesth. Analg. 2008. Vol. 107, № 5. P. 1543–1563. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c83a>
55. Monahan K.D. Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 293, № 1. P. R3–R12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007>

References

1. WHO COVID-19 Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: 4 April 2023).
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li X., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao H., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
3. Yahia A.I.O. Liver Injury and Dysfunction Associated with COVID-19: A Review Article. *Clin. Lab.*, 2022, vol. 68, no. 1. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.210535>
4. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-Covid Syndrome in Individuals Admitted to Hospital with Covid-19: Retrospective Cohort Study. *BMJ*, 2021, vol. 372. Art. no. n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
5. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-Term Complications of COVID-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2022, vol. 322, no. 1, pp. C1–C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
6. Tobler D.L., Pruzansky A.J., Naderi S., Ambrosy A.P., Slade J.J. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2022, vol. 24, no. 7, pp. 563–570. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
7. Willi S., Lüthold R., Hunt A., Hänggi N.V., Sejdiu D., Scaff C., Bender N., Staub K., Schlagenhauf P. COVID-19 Sequelae in Adults Aged Less Than 50 Years: A Systematic Review. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2021, vol. 40. Art. no. 101995. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
8. Haam J., Yakel J.L. Cholinergic Modulation of the Hippocampal Region and Memory Function. *J. Neurochem.*, 2017, vol. 142, suppl. 2, pp. 111–121. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>
9. Mesulam M. The Cholinergic Lesion of Alzheimer's Disease: Pivotal Factor or Side Show? *Learn. Mem.*, 2004, vol. 11, no. 1, pp. 43–49. <https://doi.org/10.1101/lm.69204>
10. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron*, 2012, vol. 76, no. 1, pp. 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>
11. Ahmed N.Y., Knowles R., Dehorter N. New Insights into Cholinergic Neuron Diversity. *Front. Mol. Neurosci.*, 2019, no. 12. Art. no. 204. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00204>
12. Rima M., Lattouf Y., Younes M.A., Bullier E., Legendre P., Mangin J.-M., Hong E. Dynamic Regulation of the Cholinergic System in the Spinal Central Nervous System. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10. Art. no. 15338. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72524-3>
13. Bosmans G., Shimizu Bassi G., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic Modulation of Type 2 Immune Responses. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8. Art. no. 1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01873>
14. Scott G.D., Fryer A.D. Role of Parasympathetic Nerves and Muscarinic Receptors in Allergy and Asthma. *Chem. Immunol. Allergy*, 2012, no. 98, pp. 48–69. <https://doi.org/10.1159/000336498>
15. Saw E.L., Pearson J.T., Schwenke D.O., Munasinghe P.E., Tsuchimochi H., Rawal S., Coffey S., Davis P., Bunton R., Van Hout I., Kai Y., Williams M.J.A., Kakinuma Y., Fronius M., Katare R. Activation of the Cardiac Non-Neuronal Cholinergic System Prevents the Development of Diabetes-Associated Cardiovascular Complications. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021, vol. 20, no. 1. Art. no. 50. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01231-8>
16. Eccles J.C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and Inhibitory Synapses in a Pathway from Motor-Axon Collaterals to Motoneurons. *J. Physiol.*, 1954, vol. 126, no. 3, pp. 524–562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005226>
17. Chen J., Mizushige T., Nishimune H. Active Zone Density Is Conserved During Synaptic Growth but Impaired in Aged Mice. *J. Comp. Neurol.*, 2012, vol. 520, no. 2, pp. 434–452. <https://doi.org/10.1002/cne.22764>
18. Schiavo G., Stenbeck G., Rothman J.E., Söllner T.H. Binding of the Synaptic Vesicle v-SNARE, Synaptotagmin, to the Plasma Membrane t-SNARE, SNAP-25, Can Explain Docked Vesicles at Neurotoxin-Treated Synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, no. 3, pp. 997–1001. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.997>
19. White D.N., Stowell M.H.B. Room for Two: The Synaptophysin/Synaptobrevin Complex. *Front. Synaptic Neurosci.*, 2021, vol. 13. Art. no. 740318. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.740318>

20. Krause M., Wernig A. The Distribution of Acetylcholine Receptors in the Normal and Denervated Neuromuscular Junction of the Frog. *J. Neurocytol.*, 1985, vol. 14, no. 5, pp. 765–780. <https://doi.org/10.1007/BF01170827>
21. Fujita A., Cheng J., Tauchi-Sato K., Takenawa T., Fujimoto T. A Distinct Pool of Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate in Caveolae Revealed by a Nanoscale Labeling Technique. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 23, pp. 9256–9261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900216106>
22. Petrov A.M., Zefirov A.L. Kholesterin i lipidnye plotiki biologicheskikh membran. Rol' v sekretsii, retseptsii i funkcionirovanii ionnykh kanalov [Cholesterol and Lipid Rafts in the Biological Membranes. Role in the Release, Reception and Ion Channel Functions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2013, vol. 44, no. 1, pp. 17–38.
23. Gazzero E., Sotgia F., Bruno C., Lisanti M.P., Minetti C. Caveolinopathies: From the Biology of Caveolin-3 to Human Diseases. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010, vol. 18, no. 2, pp. 137–145. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.103>
24. Hausser A., Schlett K. Coordination of AMPA Receptor Trafficking by Rab GTPases. *Small GTPases*, 2019, vol. 10, no. 6, pp. 419–432. <https://doi.org/10.1080/21541248.2017.1337546>
25. Zakany F., Kovacs T., Panyi G., Varga Z. Direct and Indirect Cholesterol Effects on Membrane Proteins with Special Focus on Potassium Channels. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 2020, vol. 1865, no. 8. Art. no. 158706. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158706>
26. Kravtsova V.V., Matchkov V.V., Bouzinova E.V., Vasiliev A.N., Razgovorova I.A., Heiny J.A., Krivoi I.I. Isoform-Specific Na,K-ATPase Alterations Precede Disuse-Induced Atrophy of Rat Soleus Muscle. *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 2015. Art. no. 720172. <https://doi.org/10.1155/2015/720172>
27. McHardy S.F., Wang H.L., McCowen S.V., Valdez M.C. Recent Advances in Acetylcholinesterase Inhibitors and Reactivators: An Update on the Patent Literature (2012–2015). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2017, vol. 27, no. 4, pp. 455–476. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1272571>
28. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Therapeutic Potential of Vagus Nerve Stimulation for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Neurosci.*, 2021, vol. 15. Art. no. 650971. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.650971>
29. de Jonge W.J., Ulloa L. The Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor as a Pharmacological Target for Inflammation. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 151, no. 7, pp. 915–929. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707264>
30. Brenner H.R., Akaaboune M. Recycling of Acetylcholine Receptors at Ectopic Postsynaptic Clusters Induced by Exogenous Agrin in Living Rats. *Dev. Biol.*, 2014, vol. 394, no. 1, pp. 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.07.018>
31. Barrantes F.J. Cell-Surface Translational Dynamics of Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Front. Synaptic Neurosci.*, 2014, vol. 6. Art. no. 25. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00025>
32. Karimi N., Okhovat A.A., Ziaadini B., Haghi Ashtiani B., Nafissi S., Fatehi F. Myasthenia Gravis Associated with Novel Coronavirus 2019 Infection: A Report of Three Cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2021, vol. 208. Art. no. 106834. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106834>
33. Alexandris N., Lagoumintzis G., Chasapis C.T., Leonidas D.D., Papadopoulos G.E., Tzartos S.J., Tsatsakis A., Eliopoulos E., Poulas K., Farsalinos K. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: *In silico* Evaluation of Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists as Potential Therapeutic Interventions. *Toxicol. Rep.*, 2020, vol. 8, pp. 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.12.013>
34. Bruneau E.G., Akaaboune M. The Dynamics of Recycled Acetylcholine Receptors at the Neuromuscular Junction *in vivo*. *Development*, 2006, vol. 133, no. 22, pp. 4485–4493. <https://doi.org/10.1242/dev.02619>
35. Lück G., Hoch W., Hopf C., Blottner D. Nitric Oxide Synthase (NOS-1) Coclustered with Agrin-Induced AChR-Specializations on Cultured Skeletal Myotubes. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2000, vol. 16, no. 3, pp. 269–281. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0873>
36. Klyachko V.A., Ahern G.P., Jackson M.B. cGMP-Mediated Facilitation in Nerve Terminals by Enhancement of the Spike Afterhyperpolarization. *Neuron*, 2001, vol. 31, no. 6, pp. 1015–1025. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00449-4)
37. Sayed N., Baskaran P., Ma X., van den Akker F., Beuve A. Desensitization of Soluble Guanylyl Cyclase, the NO Receptor, by S-Nitrosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 30, pp. 12312–12317. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703944104>
38. Proskurina S.E. *Vliyanie oksida azota (NO) na aktivnost' fermenta atsetilkholinesterazy v nervno-myshechnom sinapse krysy* [Effect of Nitric Oxide (NO) on the Activity of the Acetylcholinesterase Enzyme in Rat Neuromuscular Junction: Diss.]. Kazan, 2016. 134 p.

39. Petrov K.A., Malomouzh A.I., Kovyazina I.V., Krejci E., Nikitashina A.D., Proskurina S.E., Zobov V.V., Nikolsky E.E. Regulation of Acetylcholinesterase Activity by Nitric Oxide in Rat Neuromuscular Junction via *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Activation. *Eur. J. Neurosci.*, 2013, vol. 37, no. 2, pp. 181–189. <https://doi.org/10.1111/ejn.12029>
40. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic Nerve Is Required for Cholinergic Antiinflammatory Pathway Control of TNF in Endotoxemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 31, pp. 11008–11013. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803237105>
41. Balez R., Ooi L. Getting to NO Alzheimer's Disease: Neuroprotection versus Neurotoxicity Mediated by Nitric Oxide. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, vol. 2016, Art. no. 3806157. <https://doi.org/10.1155/2016/3806157>
42. Gilhus N.E., Tzartos S., Evoli A., Palace J., Burns T.M., Verschuuren J.J.G.M. Myasthenia Gravis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, Art. no. 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
43. Leoni V., Caccia C. The Impairment of Cholesterol Metabolism in Huntington Disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1851, no. 8, pp. 1095–1105. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.12.018>
44. Grajales-Reyes G.E., Báez-Pagán C.A., Zhu H., Grajales-Reyes J.G., Delgado-Vélez M., García-Beltrán W.F., Luciano C.A., Quesada O., Ramírez R., Gómez C.M., Lasalde-Dominicci J.A. Transgenic Mouse Model Reveals an Unsuspected Role of the Acetylcholine Receptor in Statin-Induced Neuromuscular Adverse Drug Reactions. *Pharmacogenomics J.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 362–368. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.21>
45. Crespi B., Alcock J. Conflicts Over Calcium and the Treatment of COVID-19. *Evol. Med. Public Health*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 149–156. <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa046>
46. Ramadan J.W., Steiner S.R., O'Neill C.M., Nunemaker C.S. The Central Role of Calcium in the Effects of Cytokines on Beta-Cell Function: Implications for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Cell Calcium*, 2011, vol. 50, no. 6, pp. 481–490. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2011.08.005>
47. Luciani D.S., Gwiazda K.S., Yang T.L., Kalynyak T.B., Bychkivska Y., Frey M.H., Jeffrey K.D., Sampaio A.V., Underhill T.M., Johnson J.D. Roles of IP₃R and RyR Ca²⁺ Channels in Endoplasmic Reticulum Stress and β -Cell Death. *Diabetes*, 2009, vol. 58, no. 2, pp. 422–432. <https://doi.org/10.2337/db07-1762>
48. Berchtold M.W., Brinkmeier H., Müntener M. Calcium Ion in Skeletal Muscle: Its Crucial Role for Muscle Function, Plasticity, and Disease. *Physiol. Rev.*, 2000, vol. 80, no. 3, pp. 1215–1265. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1215>
49. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
50. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M., Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 16, pp. 1612–1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
51. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic Dysfunction in 'Long COVID': Rationale, Physiology and Management Strategies. *Clin. Med. (Lond.)*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
52. Jung F., Krüger-Genge A., Franke R.P., Hufert F., Küpper J.H. COVID-19 and the Endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 7–11. <https://doi.org/10.3233/ch-209007>
53. Jardine D.L., Wieling W., Brignole M., Lenders J.W.M., Sutton R., Stewart J. The Pathophysiology of the Vasovagal Response. *Heart Rhythm*, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 921–929. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.013>
54. Chung S.A., Yuan H., Chung F. A Systemic Review of Obstructive Sleep Apnea and Its Implications for Anesthesiologists. *Anesth. Analg.*, 2008, vol. 107, no. 5, pp. 1543–1563. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c83a>
55. Monahan K.D. Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2007, vol. 293, no. 1, pp. R3–R12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007>

Поступила в редакцию 10.04.2023 / Одобрена после рецензирования 01.12.2023 / Принята к публикации 29.12.2023.
Submitted 10 April 2023 / Approved after reviewing 1 December 2023 / Accepted for publication 29 December 2023.