



УДК 616-092.11

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ624867>

ПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А. Климов, О.В. Шамова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Климов Н.А., Шамова О.В. Патогенез нейروпсихических осложнений при коронавирусной инфекции // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 4. С. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ624867>

Рукопись получена: 27.11.2023

Рукопись одобрена: 21.12.2023

Опубликована: 27.04.2024

У значительного числа больных инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется неврологическими и психическими осложнениями, в основе которых лежат нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, проникновение в головной мозг провоспалительных цитокинов, нейровоспаление и коагулопатия. Патологоанатомические исследования головного мозга пациентов, умерших в острый период заболевания, показали наличие очагов периваскулярного воспаления, содержащих макрофаги и в небольшом количестве CD8⁺Т-клетки. В развитии нейровоспаления участвуют клетки микроглии, тучные клетки, макрофаги, эндотелиоциты. В образцах мозговой ткани наблюдались узелки микроглии, указывающие на нейрофагию и потерю нейронов. Некоторые белки SARS-CoV-2, в частности белок S, обладают патогенными свойствами по отношению к нейронам. Биохимические маркеры в спинномозговой жидкости больных COVID-19 — NfL (легкая цепь нейрофиламентов) и GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) — указывают на разрушение аксонов и повреждение астроцитов. У многих больных COVID-19 вследствие иммунной дисфункции и молекулярной мимикрии обнаруживаются аутоантитела к собственным антигенам, в том числе к некоторым рецепторам центральной нервной системы, и энцефалиты. У пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона коронавирусная инфекция усиливает их симптомы. Цель обзора — обобщение имеющихся в литературе данных для анализа иммунопатогенеза нейропсихических осложнений острой коронавирусной инфекции (COVID-19) и постковидного синдрома.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; постковидный синдром; нейровоспаление; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона.

PATHOGENESIS OF NEUROPSYCHIC COMPLICATIONS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

Nikolay A. Klimov, Olga V. Shamova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Klimov NA, Shamova OV. Pathogenesis of neuropsychic complications of new coronavirus infection. *Medical Academic Journal*. 2023;23(4):5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ624867>

Received: 27.11.2023

Accepted: 21.12.2023

Published: 27.04.2024

Infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is characterized by neurological and mental complications in a significant number of patients, which are based on disruption of the permeability of the blood-brain barrier, penetration of pro-inflammatory cytokines into the brain, neuroinflammation and coagulopathy. Studies of the brains of patients who died during an acute period of the disease showed a presence of foci of perivascular inflammation containing macrophages and, in a small number, CD8⁺ T cells. Microglial cells, mast cells, macrophages, and endothelial cells are involved in the development of neuroinflammation. Microglial nodules were observed in brain tissue samples, indicating neurophagia and neuronal loss. Some SARS-CoV-2 proteins, in particular the S protein, have pathogenic properties towards neurons. Biochemical markers in the cerebrospinal fluid of COVID-19 patients — NfL (neurofilament light chain) and GFAP (glial fibrillary acidic protein) indicate axonal destruction and astrocyte damage. Many patients with

Список сокращений

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ПКС — постковидный синдром; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ЦНС — центральная нервная система; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа; COVID-19 — острое респираторное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2; CD — кластер дифференциации; IL — интерлейкин; IFN — интерферон; TNF — фактор некроза опухоли.

COVID-19, develop autoantibodies to self-antigens, including some CNS receptors, and encephalitis due to immune dysfunction and molecular mimicry. In patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease, coronavirus infection increases the symptoms of these diseases. The purpose of the review is summarizing the literary data for the analysis of immunopathogenesis of neuropsychic complications of acute coronavirus infection (COVID-19) and post-COVID syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; post-COVID syndrome; neuroinflammation; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

Краткий обзор патогенеза острой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 связываются с клетками при помощи вирусного белка S1, расположенного на шипах коронавируса. Белок S1 взаимодействует с «главным» клеточным рецептором вируса — ангиотензин-превращающим ферментом II типа (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2), который экспрессируется на поверхности альвеолярных пневмоцитов II типа (83 % всех клеток, экспрессирующих ACE2, являются пневмоцитами), а также эпителиальных клеток многих органов и тканей, в частности кишечника, почек, сердца, яичек, мозга, ряда иммунных клеток, а также тромбоцитов, клеток эндотелия, гладкомышечных клеток и макрофагов [1, 2].

Помимо ACE2 были обнаружены еще 16 альтернативных рецепторов и корецепторов связывания данных вирусов с клетками, среди них нейропиплин, хондроитин сульфат, DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin), L-SIGN (Liver/Lymph Node-Specific Intracellular adhesion molecules-3 Grabbing Non-integrin), дектин-1, манозный рецептор-1, дипептидилпептидаза-4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP4), рецептор циклофилина А (CD147) и др. DPP4 (CD26) — главный рецептор коронавируса MERS-CoV и альтернативный рецептор SARS-CoV-2 [3, 4]. В частности, поверхностный белок нейропиплин способен в значительной степени усиливать инфицирование вирусом SARS-CoV-2 клеток, экспрессирующих ACE2, но в отсутствие ACE2 он неактивен [5, 6]. После связывания с рецептором происходит ограниченный протеолиз белка S протеиназой TMPRSS2 (Transmembrane Protease, Serine 2), обеспечивающий появление его фрагмента — белка S1, в котором далее происходят конформационные изменения, необходимые для проникновения вируса в клетку, где происходит цикл его размножения.

Во многих случаях заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 и получившее название COVID-19, протекает в легкой форме: наблюдается гриппоподобный синдром, который самостоятельно или при симптоматическом лечении проходит в течение недели, либо заболевание протекает бессимптомно. В течение недели так-

же появляется, а затем исчезает циркулирующий в крови больного вирус, наблюдается повышенная концентрация в крови провоспалительных цитокинов. Заболевание, таким образом, прекращается на стадии 1 (стадия ранней инфекции) благодаря действию врожденной иммунной системы.

В 15 % случаев наблюдается острая вирусная пневмония, при которой циркуляция вируса в крови и воспалительные реакции продолжают после 8 дней от начала заболевания (стадия 2 — пневмония). Могут наблюдаться нарушения дыхания и гипоксия. Через 8 дней после начала заболевания начинается сероконверсия — в крови больного появляются антитела к вирусу и к вирусному белку S. Показано, что в течение первой недели заболевания антитела к вирусу индуцируются у менее чем 40 % пациентов, но в 15-й день они обнаруживаются уже у 100 % больных [7].

При выздоровлении пациентов после острого COVID-19 слабой и средней тяжести титры вируснейтрализующих антител к белку S остаются стабильными в течение 3 мес., на 6-м месяце наблюдается снижение титров антител [8].

Инфекция SARS-CoV-2 в легких, сопровождаемая разрушением клеток легких, запускает местный иммунный ответ, привлекая иммунные клетки, которые реагируют на вирусную инфекцию, высвобождают провоспалительные цитокины и стимулируют иммунные реакции, реализуемые Т- и В-клетками. В большинстве случаев врожденная и приобретенная иммунные системы пациентов способны устранить вирусную инфекцию.

В работе [9] изучали наличие вирусной РНК у выздоровевших пациентов с ковидной инфекцией легкой и средней тяжести. Было показано, что у большинства пациентов с легким течением заболевания вирусная РНК перестает определяться методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из горла на 15-й день после начала заболевания, в образцах легочной мокроты — на 20-й, в образцах кала — на 24-й день. У большинства, перенесшего заболевание средней степени тяжести, вирусная РНК в мазках из горла исчезала на 34-й, из мокроты — на 31-й, из кала — на 32-й день после начала заболевания.

Хотя основной очаг инфекции — легкие, патологоанатомическое исследование скончавшихся в период от 4 до 230 дней после начала заболевания показало наличие вирусной РНК (в том числе ее репликативной формы) во многих тканях и органах, включая сердце, лимфатические узлы, тонкий кишечник, надпочечники, поджелудочную железу и мозг [10].

Примерно в 5 % случаев заболевание переходит в стадию 3 — стадию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС — Acute respiratory distress syndrome, ARDS) [2]. На данной стадии происходит возрастание тяжести пневмонии с развитием ОРДС, синдрома активации тучных клеток и синдрома активации макрофагов, септического шока и коагулопатий [2].

Различают три фазы ОРДС — экссудативную, пролиферативную и фибринозную. В экссудативной фазе под воздействием провоспалительных цитокинов и инфильтрирующих легкие иммунных клеток возникают повреждения легочных альвеол, в пролиферативной и фибринозной фазах в альвеолах накапливаются фиброциты, миофибробласты и фибробласты, продуцирующие фибронектин и коллаген [11]. В легких происходит усиление продукции трансформирующего ростового фактора- β (Transforming Growth Factor-beta, TGF- β) и подавление продукции коллагеназы, что способствует отложению в легочной ткани коллагена. В результате ОРДС развивается фиброз легких, снижающий работоспособность, качество и продолжительность жизни больного [12].

На фоне продолжающейся циркуляции вируса в крови больных тяжелой формой COVID-19 обнаруживаются высокие и чрезвычайно высокие концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), индуцируемого интерфероном белка 10 (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1 α (Macrophage Inflammatory Protein 1 α , MIP-1 α), фактора некроза опухоли TNF- α . Данное состояние получило название цитокинового шторма [1, 13]. Особенность коронавирусной инфекции — недостаточное и отсроченное во времени повышение концентраций интерферонов I и II типов, играющих важную роль в подавлении вирусных инфекций [14].

В наибольшей степени при тяжелом течении заболевания повышаются концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и в меньшей степени — противовоспалительного цитокина IL-10 [15, 16].

Постковидный синдром

У многих пациентов наблюдается продолжительное течение заболевания, которое называют длинным ковидом (Long Covid), последствиями острой ковидной инфекции (Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC), постковидным синдромом (Post-COVID syndrome, PCS). В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет постковидный синдром (ПКС) как состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес. от начала заболевания, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [17].

Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после окончания острого периода заболевания. Симптомы также могут меняться или рецидивировать с течением времени [17]. ПКС может развиваться у пациентов с тяжелым, легким и даже асимптомным течением COVID-19 [2].

Типичные клинические симптомы ПКС — усталость, снижающая работоспособность пациента, кашель, одышка, субфебрильная температура, сердцебиение, затуманенность сознания, депрессия, вегетативные дисфункции, головная боль, стойкая потеря обоняния или вкуса, депрессия, нарушения сна, головокружение, мышечные боли и боли в суставах. Для ПКС также характерны разнообразные легочные, неврологические, сердечно-сосудистые, почечные, желудочно-кишечные, эндокринные, тромбоэмболические осложнения [2, 18, 19].

Постковидный синдром обычно сопровождается длительной дисфункцией иммунной системы с признаками системного или локального воспаления. В частности, у ряда больных может наблюдаться длительная продукция ряда провоспалительных цитокинов IFN- β , IFN- λ 1, PTX3, IFN- γ , IFN- λ 2/3, IL-6 [20]. Возможно, одна из причин ПКС — персистирующая вирусная инфекция, поскольку у 65 % пациентов белки S, S1 и N (белок нуклеокапсида) SARS-CoV-2 обнаруживались в плазме крови в течение нескольких месяцев после постановки диагноза, в том числе у одного пациента белок S циркулировал и на 12-м месяце [21]. В работе [22] было показано, что у большинства пациентов, перенесших COVID-19, вирусная РНК обнаруживается в клетках многих органов (легкие, носоглотка, миокард, перикард, аорта, кишечник, печень, поджелудочная железа, надпочечники, ткани глаза, различные области головного мозга) в течение всего периода исследования, составившего 7 мес. со дня появления первых симптомов заболевания.

Неврологические нарушения у пациентов с острым COVID-19 и постковидным синдромом

Метаанализ течения заболевания у 236 379 пациентов с диагнозом COVID-19 показал, что у 33,62 % из них в течение 6 мес. после начала заболевания диагностировали неврологические или психиатрические нарушения [23].

Наиболее частые неврологические жалобы больных ПКС, как уже упоминалось выше, — усталость, либо быстрая утомляемость, головокружение, головная боль, депрессия, беспокойство, потеря обоняния и вкуса [2], также отмечаются сенсомоторные симптомы, потеря памяти, когнитивные нарушения, парестезии, нарушения равновесия, головокружение, повышенная чувствительность к свету и шуму, шум в ушах, либо снижение слуха, состояние тревоги и беспокойство, депрессия и вегетативные нарушения [24]. Из психических расстройств следует отметить тревогу и депрессию, которые со временем нормализуются, а также риск когнитивных нарушений (мозговой туман), судороги, деменцию, психоз и другие, которые сохранялись у некоторых больных в течение 2 лет [25]. Вышеперечисленные нарушения существенно влияют на работоспособность и качество жизни пациентов.

Нарушения, обнаруженные при патологоанатомических исследованиях головного мозга при острой коронавирусной инфекции

В работе [26] было проведено патологоанатомическое исследование образцов мозга пациентов с COVID-19, умерших в период острого ковида. Обнаружено мультифокальное повреждение сосудов, сопровождающееся активацией эндотелиальных клеток; к эндотелиальным клеткам прилежали агрегаты тромбоцитов и микротромбы. На эндотелиальных клетках и тромбоцитах обнаруживались иммунные комплексы. Периваскулярные инфильтраты состояли в основном из макрофагов и небольшого количества CD8⁺T-клеток. В периваскулярных областях обнаруживался также астроглиоз. Узелки микроглии, указывающие на нейрофагию и потерю нейронов, находились в основном в заднем мозге. Данные результаты позволяют предположить, что инфекция COVID-19 приводит к потере целостности сосудов и нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что, в свою очередь, приводит к проникновению воспалительных цитокинов в мозг и вызывает нейровоспаление в различных областях мозга.

В работе [27] были произведены патологоанатомические исследования 43 пациентов

в возрасте от 51 до 94 лет, умерших от острой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Было показано наличие свежих очаговых ишемических поражений в 14 % случаев и астроглиоз — в 86 %. Активация микроглии и инфильтрация цитотоксическими T-лимфоцитами были наиболее выражены в стволе головного мозга и мозжечке, а менингеальная цитотоксическая T-лимфоцитарная инфильтрация наблюдалась у 79 %. Вирус SARS-CoV-2 удалось обнаружить в головном мозге 53 % человек, причем вирусные белки SARS-CoV-2 были обнаружены в нервах, берущих начало в нижней части ствола головного мозга и в изолированных клетках ствола головного мозга. Наличие SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС) не было связано с тяжестью нейropатологических изменений. В целом результаты данной работы показали, что нейropатологические изменения у пациентов с острым COVID-19, по-видимому, были незначительными, при этом наиболее распространены выраженные нейровоспалительные изменения в стволе головного мозга. Не было доказательств повреждения ЦНС, непосредственно вызванного SARS-CoV-2.

При аутопсии пациентов, скончавшихся от острого ковида (с положительным тестом на SARS-CoV-2, выполненным методом обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции), было обнаружено острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка с потерей нейронов в коре, гиппокампе и клетках Пуркинье мозжечка [28].

Пути проникновения вируса в головной мозг

Нейроны различных отделов головного мозга, олигодендриты, клетки микроглии, астроциты, клетки эндотелия сосудов мозга и перициты экспрессируют рецептор ACE2, а также протеиназу TMPRSS2, участвующие в проникновении коронавируса в клетки. В многочисленных работах показано, что коронавирусы (не только SARS-CoV-2) способны проникать в головной мозг через периферические нервы (нейрогенный путь проникновения), в первую очередь, через аксоны зрительного, обонятельного и тройничного нервов [29–31].

Кроме того, SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2, расположенным на поверхности эндотелиальных клеток мозговых сосудов, может проникать в головной мозг с помощью транцитоза [32].

Еще один возможный путь проникновения коронавируса в головной мозг — через зараженные вирусом T-клетки, проходящие через ГЭБ, проницаемость которого нарушается при коронавирусной инфекции [33].

Нарушение гематоэнцефалического барьера при COVID-19

ГЭБ, обеспечивающий гомеостаз центральной нервной системы и предотвращающий проникновение в мозг нейротоксических веществ и патогенов, поддерживается за счет тесного взаимодействия (tight junctions, TJ) эндотелиальных клеток мозговых сосудов, астроцитов, перицитов и экстраклеточного матрикса [34]. Показано, что проницаемость ГЭБ возрастает при высоком уровне провоспалительных цитокинов, свойственном острому ковиду [35]. Коронавирусный белок S способен непосредственно повреждать ГЭБ и вызывать воспалительный ответ эндотелиоцитов [36]. Неструктурные белки вируса SARS-CoV-2 (nsp5_c145a, nsp13, nsp7,orf7a, nsp2) также повышают проницаемость умбиликальных эндотелиальных клеток человека, о чем свидетельствует снижение на 20–28 % трансэндотелиального-эндотелиального электрического сопротивления, и подавляют экспрессию на поверхности эндотелиоцитов белков CD31, кадхеринов 1–5, окклюдина, ZO-1–3 (Zonula occludens-1, также известный как белок плотных контактов-1), участвующих в TJ [37, 38].

У зараженных вирусом SARS-CoV-2 трансгенных мышей K18-hACE2, экспрессирующих человеческий ACE2, и у золотистых хомячков, которые являются модельными животными для изучения COVID-19, было обнаружено повышение проницаемости ГЭБ. При этом содержание клаудина 5, окклюдина, ZO-1 и структура тесного взаимодействия клеток не изменялись, однако наблюдалось разрушение их базальной мембраны. Данные результаты подтверждены в модели ГЭБ человека *in vitro*, где показано прохождение коронавируса через эндотелиальные клетки, снижение содержания коллагена IV и повышение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), расщепляющей белки экстраклеточного матрикса. На этой модели также продемонстрировано, что SARS-CoV-2 может проникать через ГЭБ с помощью трансцитоза и разрушения базальной мембраны, а тесное взаимодействие клеток эндотелия при этом не нарушается [39].

В работе [40] инфицирование нейронов человека SARS-CoV-2 продемонстрировано в искусственных 3D-органоидах человека *in vitro*, где была обнаружена репликация вирусной РНК, максимум которой приходился на 24-й час после заражения. Получены электронно-микроскопические изображения коронавируса в нейронах, указывающие на продуктивную инфекцию вируса. Заражение нейронов вирусом в данной модели подавлялось антителами к ACE2. У трансгенных мышей, экспрессирующих ACE2 человека,

при интраназальном заражении вирусом он также обнаруживался в нейронах головного мозга. Наконец, было установлено наличие коронарусного белка S в кортикальных нейронах больного, скончавшегося в палате интенсивной терапии от острого ковида.

Между тем было высказано мнение, что нейровоспаление, повреждение нейронов, а также повреждение эндотелия сосудов при SARS-CoV-2 развиваются в отсутствие проникновения вируса в головной мозг [41]. В другой работе показано, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются не обонятельными нейронами, а эпителиальными, стволовыми и периваскулярными клетками, указывая на отсутствие прямого заражения обонятельных нейронов вирусом, следовательно, его действие на нейроны является, по мнению авторов, опосредованным [42].

В работе [43] у золотистых хомячков, зараженных коронавирусом *per nasi*, а также у больных острой ковидной инфекцией, умерших от несвязанных с COVID-19 причин, не было обнаружено вируса в обонятельных нейронах при наличии нарушенного ГЭБ, активации микроглии, продукции IL-1 β и IL-6 преимущественно в гиппокампе и нижней части оливкового ядра продолговатого мозга. При этом, несмотря на отсутствие заражения вирусом нейронов, SARS-CoV-2 индуцировал в мозге больных острой коронарусной инфекцией воспаление и гипоксию в областях мозга, отвечающих за моторные функции, обучение, эмоциональный ответ, что приводило к нарушению нейрогенеза в гиппокампе.

Исследование с помощью количественного ПЦР у больных, умерших от тяжелого острого COVID-19, не обнаружило вируса SARS-CoV-2 в мозге, при том что он присутствовал в верхних дыхательных путях, однако вирусная РНК была обнаружена во фронтальной доле мозга у всех исследованных больных при использовании более чувствительного метода ПЦР — капельной цифровой обратной транскрипции [44].

Таким образом, заражение вирусом SARS-CoV-2 нейронов ЦНС до сих пор является объектом дискуссии [45].

Биомаркеры нейровоспаления

В течение острой стадии COVID-19 у больных с неврологическими симптомами в плазме крови и спинномозговой жидкости обнаружена повышенная концентрация легкой цепи нейрофиламента (NfL). NfL — это субъединица нейрофиламентов, цилиндрических белков, располагающихся главным образом в покрытых миелином аксонах [46], и их выявление указывает на повреждение аксонов. В острой стадии заболевания

в плазме крови обнаруживается также повышенная концентрация глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), продуцируемого астроцитами, что подтверждает повреждение астроцитов. Еще один маркер — sCD163 — является растворимой формой рецептора комплекса гаптоглобин — гемоглобин, располагающегося на мембранах моноцитов и макрофагов. Повышение концентрации данного белка в цереброспинальной жидкости и плазме крови, указывающее на активацию периваскулярных макрофагов и клеток микроглии, обнаружено у пациентов с неврологическими симптомами в острой стадии COVID-19. Показано, что у госпитализированных пациентов с ковидной инфекцией концентрации всех трех белков (NfL, GFAP, sCD163) в плазме крови значительно снизились через 3 мес. после выписки из больницы [47]. В работе [48] показано повышение концентраций NfL и GFAP в плазме крови пациентов в острой стадии заболевания и их снижение до нормальных значений через 6 мес. после окончания острой фазы болезни.

В работе [49] исследовали показатели спинномозговой жидкости 24 больных COVID-19 с неврологическими осложнениями — энцефалопатией и энцефалитом/менингитом. Обнаружено повышенное содержание неоптерина у 75 %, интратекальный синтез иммуноглобулинов — у 54 % больных (изофокусирование показало во всех случаях олигоклональные полосы IgG), средняя концентрация NfL была более чем в два раза выше, чем у контрольной группы психиатрических больных, не болеющих COVID-19. Неоптерин — это маркер иммунной активации, его концентрация повышается при многих воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях, при первичной лимфоме ЦНС и при нейровоспалениях, вызываемых вирусами, например, при герпетическом энцефалите, энтеровирусном менингоэнцефалите, а высокая концентрация NfL в спинномозговой жидкости указывает на разрушение аксонов.

Высказано мнение, что нейровоспаление — главный отличительный признак патологии мозга при инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 [49]. Метаанализ работ, в которых исследовали маркеры в цереброспинальной жидкости больных COVID-19 [50], показал, что повышенное содержание лейкоцитов, либо повышение концентрации общего белка наблюдалось у 52,7 % больных энцефалитом, у 29,4 % больных энцефалопатией, интратекальный синтез иммуноглобулинов обнаружен у 8 % пациентов. Повышенное содержание цитокинов и хемокинов обнаружено у 85 %, а повышенное содержание NfL и белка Tau — у 71 и 36 % пациентов соответственно.

Активация клеток микроглии

Микроглия представляет собой макрофагоподобные иммунные клетки ЦНС. Активированные глиальные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины и хемокины и свободные радикалы, активирующие астроциты, которые, в свою очередь, также продуцируют провоспалительные цитокины, стимулируя нейровоспаление [51, 52].

В работе [53] культивируемые *in vitro* клетки микроглии человека заражали SARS-CoV-2. Было показано размножение вируса в клетках микроглии и поляризация данных клеток по провоспалительному M1-типу с продукцией IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL1. В инфицированных клетках наблюдалась повышенная экспрессия маркеров активации макрофагов и активированной микроглии CD68, CX3CL1, CX3CR1 и NOS2. На 4-й и 6-й день после заражения вирусом наблюдалась повышенная экспрессия рецепторов смерти, запускающих апоптоз (Fas, DR4, DR5, TNFR2), при этом снижалась экспрессия антиапоптозного белка Bcl-2 и повышалась экспрессия проапоптозных белков Vim, Bid, Bax. Активация каспаз-9, -8, -3 указывала на активацию как экстраклеточного, так и цитоплазматического путей индукции апоптоза. На 6-й день после заражения живыми оставалось не более 30 % клеток.

Показано, что инактивированный нагреванием SARS-CoV-2 и рекомбинантный белок S вызывают активацию клеток микроглии *in vitro*, которая выражается в продукции активных форм кислорода и экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23, IL-33. В присутствии белка S наблюдалось повышение экспрессии рецептора ACE2, индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α и синтазы окиси азота NOS. Кроме того, белок S вызывал апоптоз глиальных клеток, о чем свидетельствовала активация каспаз-3 и -7. Следовательно, взаимодействие белка S с клетками микроглии вызывает окислительный стресс, провоспалительный сигналинг и апоптотическую гибель клеток [54].

Таким образом, получены данные, свидетельствуют, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки микроглии человека и вызывать их апоптоз. Провоспалительную активацию и апоптоз клеток микроглии также могут вызывать инактивированный вирус и вирусный белок S.

Активация тучных клеток

Тучные клетки широко распространены в организме и известны, прежде всего, как медиаторы аллергических и анафилактических реакций.

Активированные тучные клетки являются источником провоспалительных молекул, в частности, брадикинина, химазы, гистамина, триптазы, хемокинов CCL2 и CXCL8, IL-6, IL-1 β , TNF α [55]. В головном мозге, особенно в его оболочках и гипоталамусе, значительная часть тучных клеток располагается периваскулярно [52], на мозговой стороне гематоэнцефалического барьера, вблизи клеток микроглии [56].

Тучные клетки активируются многими вирусами, в том числе SARS-CoV-2 и коронавирусным белком S, и участвуют в периваскулярном воспалении в легких, в частности продуцируя провоспалительные цитокины, вызывающие цитокиновый шторм, а также в периваскулярном воспалении головного мозга [52, 57], при этом провоспалительные молекулы, продуцируемые тучными клетками, активируют клетки микроглии. В частности, кондиционная среда тучных клеток, стимулированных кортикотропин-релизинг гормоном, при добавлении к культуре клеток микроглии вызывала продукцию IL-6 и TNF- α . Блокирование рецептора гистамина 1, активируемого протеиназами рецептора PAR2 и рецептора TLR4 снижало продукцию провоспалительных цитокинов клетками микроглии и активацию сигнальных путей MAPK и PI3K/AKT. Таким образом, тучные клетки активируют клетки микроглии, вырабатывая гистамин, триптазу и неидентифицированный индуктор рецептора TLR4 [58]. Длительная активация тучных клеток поддерживает хроническое воспаление у пациентов с постковидным синдромом [52, 58].

Старение клеток головного мозга

Стареющие клетки перестают делиться и перестраивают свой фенотип для выживания [59]. Старение клеток ведет к изменению их морфологии и метаболизма, к нарушению лизосомальной активности, включая аутофагию, и накоплению в мозгу липофусцина — липидных капель. В стареющих нейронах происходят изменения метилирования ДНК, перестройки хроматина, снижение пластичности, окислительный стресс. В совокупности данные процессы приводят к снижению функции и последующей потере нейронов [60].

В работе [61] был произведен транскриптомный анализ коры фронтального отдела головного мозга у 12 больных COVID-19 разного возраста и контрольных неинфицированных лиц, по полу и возрасту соответствующих таковым в группе испытуемых. Сравнение тысяч дифференциально экспрессирующихся генов показало, что у больных ковидной инфекцией усилена транскрипция генов, связанных с активностью иммунной системы, и понижена транскрипция

генов, связанных с обучением и памятью, которая также наблюдалась у пожилых неинфицированных коронавирусом лиц.

Эти данные коррелируют с агрегацией неправильно фолдированных белков, включая α -синуклеин, фосфолированный Tau, различные амилоиды, наблюдаемые в мозге как у больных COVID-19, так и у пожилых людей [62–64]. Таким образом, ковидная инфекция может вызывать ускорение старения мозга, стимулируя неправильный фолдинг белков, в том числе белков, важных для функционирования ЦНС.

Аутоиммунные процессы

Нарушения клеточного иммунитета при COVID-19 (уменьшение содержания различных типов лимфоцитов, включая CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, и регуляторных Т-лимфоцитов [65], а также нарушения баланса противовоспалительных/провоспалительных цитокинов при ковидной инфекции) во многих случаях приводят к состоянию иммуносупрессии, которая может вызвать потерю иммуноtolерантности к некоторым собственным антигенам и, как следствие, к развитию аутоиммунных реакций [66, 67], чему способствует и молекулярная мимикрия. Так, в последовательностях белков SARS-CoV-2 были обнаружены гексапептиды, общие для эпитопов вируса и 460 белков человека [68], среди которых легочные сурфактанты, шапероны, белки теплового шока, белок мембраны эритроцитов анкирин 1, рецептор запаха 7D4, поли(АДФ-рибоза) полимеразы 9. На основании этого структурного сходства были высказаны гипотезы о возможной аутоиммунной природе некоторых осложнений и заболеваний, наблюдаемых при острой ковидной инфекции и ПКС [69].

Высокая частота появления аутоантител у больных ПКС, таким образом, может быть следствием такой иммуносупрессии и молекулярной мимикрии. Так, у 31 больного ПКС с выявленными неврологическими и кардиологическими нарушениями были обнаружены блокирующие антитела к сопряженным с G-белками рецепторам (ноцицептин-подобному рецептору опиоидов, рецепторам эндотелина, мускарина, ангиотензина II, к β 2- и α 1-адренорецепторам), причем индивидуально у каждого больного были выявлены антитела одновременно к 2–7 рецепторам. Возможно, образование таких антител участвует в развитии неврологических и кардиологических осложнений при ПКС [70].

Продукция антифосфолипидных антител была обнаружена у 52 % пациентов с ПКС [71]. В крови у 93 % больных острым ковидом и у 81 % выздоравливающих были обнаружены антитела к рецептору ACE2 [72].

Заболевания аутоиммунной природы, встречающиеся при COVID-19 и ПКС, компилированы в работе [69]. К неврологическим заболеваниям аутоиммунной природы относятся энцефалиты, миелиты, нейриты глазного нерва, васкулиты ЦНС, множественный склероз, синдром Гулиана – Баре, а также миастении (*Myastenia Gravis*), в том числе связанные с антителами к рецептору ацетилхолина.

Метаанализ 37 работ, посвященных исследованию энцефалитов при SARS-CoV-2, показал, что у 9,5 % таких пациентов наблюдались антитела к N-метил-D-аспартату, у 7,1 % — антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, а также были обнаружены более редкие типы аутоиммунного энцефалита. В 50 % случаев идентифицировать антитела не удалось [73].

Коагулопатия

Для инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, характерна активация эндотелиоцитов кровеносных сосудов разных органов, в том числе мозга. На эндотелиоциты действуют провоспалительные цитокины, гипоксия, активированная система комплемента. В результате взаимодействия активированных эндотелиоцитов, тромбоцитов и коагуляционных факторов усиливается коагуляция крови, которая приводит к тромбозам [74, 75], свойственным как острому ковиду [76], так и ПКС [77, 78]. Лабораторные показатели коагулопатии при COVID-19 — высокие концентрации D-димера (продукта деградации фибрина), P-селектина и фибриногена в крови, а последствия — частые и множественные микротромбы в различных отделах головного мозга, которые могут привести к инсульту и обнаруживаемые при аутопсии [46].

При диагностировании коагулопатии у ковидных больных рекомендуется проведение антикоагуляционной терапии [76].

COVID-19 и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера — наиболее частая причина деменции [79]. При болезни Альцгеймера происходит продукция амилоида, состоящего из пептидов $A\beta_{1-40}$ и $A\beta_{1-42}$, и его накопление в тканях мозга в виде амилоидных бляшек. Эти бляшки образуют очаги локального воспаления, активируя клетки микроглии и вызывая продукцию ими провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [79]. Кроме того, компоненты амилоида, особенно циркулирующие в тканях мозга и спинномозговой жидкости олигомеры пептида $A\beta_{1-42}$ обладают нейротоксическим действием [80]. Олигомеры $A\beta$ индуцируют гиперфосфорилирование белка Тау и обра-

зование нейрофибриллярных тяжей — второго нейрпатогенного компонента данного заболевания [81]. Было показано, что белок S1 вируса SARS-CoV-2 с высокой аффинностью связывается с пептидом $A\beta_{1-42}$ и, кроме того, с клеточным рецептором вируса ACE2. Пептид $A\beta_{1-40}$ данным свойством не обладает, таким образом, две C-концевые аминокислоты пептида имеют важное значение для связывания. Пептид $A\beta_{1-42}$ также может связывать белки S1 и ACE2 одновременно, усиливая их взаимодействие друг с другом [82].

Стимулирующее действие $A\beta_{1-42}$ на COVID-19 продемонстрировано на модели, в которой псевдовirus, содержащий полноразмерный белок S вируса SARS-CoV-2 и экспрессирующий флуоресцентный белок, заражал клетки VERO. Добавление пептида $A\beta_{1-42}$ в значительной степени повышало флуоресценцию клеток, показывая, что данный пептид стимулирует связывание псевдовirusа с клетками, тем самым стимулируя вирусную инфекцию. Поскольку при болезни Альцгеймера пептид $A\beta_{1-42}$ содержится не только в сенильных бляшках, но и частично в ткани мозга и в цереброспинальной жидкости, он может стимулировать инфекцию SARS-CoV-2 в ЦНС [82].

Клинические наблюдения показывают, что у пациентов с болезнью Альцгеймера при инфекции SARS-CoV-2 симптомы данного заболевания (ухудшение памяти и деменция) усиливаются, что неудивительно, учитывая патогенное влияние коронавируса на ЦНС [79]. Сочетание болезни Альцгеймера с COVID-19 приводит к высокой смертности, которая составляет 54,5 % [83]. Очевидно, болезнь Альцгеймера и инфекция SARS-CoV-2 взаимно усиливают друг друга [79].

COVID-19 и болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона связана с гибелью дофаминергических нейронов в *Substantia nigra pars compacta*, что связано с накоплением в нейронах включений α -синуклеина в виде телец Леви. Тельца Леви представляют собой агрегаты белковых волокон, состоящих из неправильно фолдированного α -синуклеина и возникающих вследствие сниженной активности убиквитин-протеасомной и лизосомной систем, что снижает распад и удаление α -синуклеина, в результате чего данный белок накапливается в неправильно фолдированной и агрегированной форме [84]. При болезни Паркинсона возникают моторные (брадикинезия, тремор, ригидность, ухудшение походки и равновесия) и немоторные (когнитивные изменения, ухудшение настроения, проблемы со сном и вегетативные дисфункции) нарушения. Патогенез заболевания

остается неясным, несмотря на множество выдвинутых гипотез [85, 86].

В частности, была отмечена связь между вирусными инфекциями, вызываемыми вирусом Эпштейна – Барр, ВИЧ, вирусами гепатита В и С, гриппа и болезнью Паркинсона. По-видимому, данные вирусы способны вызывать нейровоспаление и аутоиммунные процессы, которые могут разрушать дофаминовые нейроны, что приводит к паркинсонизму и болезни Паркинсона [87, 88].

Паркинсонизм может развиваться как при остром COVID-19, очевидно, в результате нейроинвазии или проникновения вирусных белков в ЦНС в сочетании с нейровоспалением и гипоксией, либо в период реконвалесценции или при постковидном синдроме, в последнем случае возможно участие аутоиммунных реакций [89, 90].

Систематический метаанализ, выполненный в работах [91, 92], показал, что риск заболеть COVID-19 у людей с диагнозом «болезнь Паркинсона» в 1,65 раз выше, чем в общей популяции. В работе [94] на выборке из 552 человек также была показана повышенная заболеваемость COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона.

В работе [93] было установлено, что белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 (белок N, главный структурный белок, выполняющий ряд функций в жизненном цикле вируса) связывается с α -синуклеином, что приводит к агрегации α -синуклеина в белковые тяжи.

Кроме того, с α -синуклеином связывается, вызывает его агрегацию и образование α -синуклеиновых фибрилл еще и белок S1 шипа SARS-CoV-2 [94].

Известно, что ACE2 высоко экспрессирован на дофаминовых нейронах, а в течение болезни Паркинсона количество данных нейронов неуклонно снижается. Инвазия SARS-CoV-2 в дофаминовые нейроны может ускорить гибель нейронов и прогрессирование болезни Паркинсона [95]. Действительно, при метаанализе в общей сложности 16 971 пациентов [96] было показано, что у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются более тяжелые моторные и немоторные осложнения по сравнению с контрольной группой больных. В работе [97] также было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается утяжеление симптомов заболевания в острой фазе инфекции SARS-CoV-2.

Для уточнения механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с болезнью Паркинсона был принят компьютерный анализ генов, белков, их взаимодействия и активации, а также сигнальных путей с помощью программного продукта IPA, который использует для анализа машин-

ное обучение и сетевые алгоритмы и содержит различные инструменты для анализа [98].

Объектом анализа служила база данных Qiagen Knowledge Base (QKB), в которой в настоящее время хранится более 7 млн фактов, опубликованных в научной литературе. В результате было установлено (пока виртуально), что SARS-CoV-2 стимулирует экспрессию гена *SNCA*, кодирующего α -синуклеин, что может приводить к агрегации избытка α -синуклеина, образованию телец Леви и к последующим нейродегенерации, возникновению и прогрессированию болезни Паркинсона.

Первоначально с помощью инструмента «Crow», входящего в состав программного продукта IPA, были выделены молекулы, общие для COVID-19 (830 молекул) и Parkinson's disease (559 молекул). Таких было найдено 81. Далее с помощью инструмента «Core Analysis» были вычислены вышестоящие регуляторные молекулы и сигнальные пути, влияющие на найденные молекулы. Данный анализ показал, что канонический сигнальный путь нейровоспаления NISP — один из наиболее вышестоящих сигнальных путей, а также что одним из вышестоящих регуляторов при COVID-19 и при болезни Паркинсона является ген *SNCA*, кодирующий α -синуклеин.

Аналогичным образом найдены 92 молекулы, общие для COVID-19 и экспрессии гена *SNCA* и были предсказаны сигнальные пути: нейровоспалительный и «гиперцитокинемия и гиперхемокинемия в патогенезе инфлюэнции» («цитокинетический шторм»), управляющие проведением сигналов между ними. Далее с помощью инструментов «Connect» и «Pathway explorer», содержащихся в IPA, и мануальной проверки сеть взаимодействия молекул, с помощью которой COVID-19 управляет геном *SNCA*, была уточнена. Обнаружено, что одним из ключевых регуляторов при подавлении коронавирусной инфекции является IFN- γ , который, так же как и ACE2, был вставлен в карту взаимодействия молекул.

В результате установлено, что за проведение сигнала между COVID-19 и экспрессией гена *SNCA* отвечают, в первую очередь, IFN- γ и ACE2, между которыми и конечным получателем сигнала — геном *SNCA* — располагается сигнальная сеть, состоящая из 34 молекул, в которую входят 14 ингибирующих молекул (CCL2, CCL5, CHL1, CHRNA4, CHRNA6, DUSP1, EMP1, NR4A2, NTRK2, RET, SYN1, SYN2, TP53, TUBB3) и 20 активирующих (ABL1, AGT, AKT1, Alp, CCK, CD74, HLA-DRA, HLA-DRB5, IL-6, IL1- β , IRF7, ISG15, MX1, PLAC8, PLSCR1, PTGS2, RBP4, RSAD2, STAT1, TNF).

Проведенный анализ предсказывает, что подавление экспрессии IFN- γ при инфекции SARS-CoV-2 угнетает экспрессию ACE2, что

активирует экспрессию цитокина IL-1 β и ангиотензиногена и подавляет CCL5. Данное изменение профиля цитокинов, в свою очередь, активирует экспрессию гена *SNCA*, что приводит к повышению синтеза α -синуклеина и усилению патогенеза болезни Паркинсона.

Заключение

В основе неврологических и психических осложнений, возникающих при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, лежат нарушения гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, аутоиммунные реакции и нарушения коагуляции. По-видимому, при постковидном синдроме данные нарушения могут поддерживаться длительной персистенцией вируса в других органах и тканях организма. Новая коронавирусная инфекция способна ускорять прогрессирование хронических нейродегенеративных заболеваний — болезнью Альцгеймера и Паркинсона. В силу того, что человечество ранее не встречалось с данной инфекцией, в настоящее время отсутствуют данные об ее отдаленных, в том числе неврологических последствиях для здоровья. Между тем, угроза таких осложнений коронавирусной инфекции как хроническое нейровоспаление, инсульт головного мозга в результате коагулопатии, прогрессирующие нейродегенеративные заболевания после пандемии COVID-19 могут стать вызовом для медицины в ближайшем будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена по теме Государственного задания № 122020300189-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведенные исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Климов* — подбор литературы, обобщение, анализ и интерпретация литературных данных, написание рукописи; *О.В. Шамова* — анализ и интерпретация литературных данных, корректура рукописи.

Additional information

Funding source. This work is performed according to the State assignments No. 122020300189-6.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *N.A. Klimov* — selection the literature, summarizing, analysis and interpretation of literary data, writing the manuscript; *O.V. Shamova* — analysis and interpretation of literary data, correction the text of the manuscript.

Список литературы

- Bordallo B., Bellas M., Cortez A.F. et al. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? // *Adv. Rheumatol.* 2020. Vol. 60, No. 1. P. 50. DOI: 10.1186/s42358-020-00151-7
- Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective // *Virology*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2
- Evans J.P., Liu S.-L. Role of host factors in SARS-CoV-2 entry // *J. Biol. Chem.* 2021. Vol. 297, No. 1. P. 100847. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100847
- Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L. et al. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 3. P. 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
- Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science*. 2020. Vol. 370, No. 6518. P. 856–860. DOI: 10.1126/science.abd2985
- Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // *Science*. 2020. Vol. 370, No. 6518. P. 861–865. DOI: 10.1126/science.abd3072
- Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 16. P. 2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
- Wajnberg A., Amanat F., Firpo A. et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months // *Science*. 2020. Vol. 370, No. 6521. P. 1227–1230. DOI: 10.1126/science.abd7728
- Sun J., Xiao J., Sun R. et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26, No. 8. P. 1834–1838. DOI: 10.3201/eid2608.201097
- Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Vol. 612, No. 7941. P. 758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y
- Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, No. 7. P. 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077
- Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, No. 1. P. 276–285. DOI: 10.1183/09031936.00196412
- Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 55. P. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development

- of COVID-19 // *Cell*. 2020. Vol. 181, No. 5. P. 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
15. Yang Y., Shen C., Li J. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 119–127.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
 16. Yang L., Liu S., Liu J. et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5, No. 1. P. 128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2
 17. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol. 22, No. 4. P. e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
 18. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect. Dis. (Lond)*. 2021. Vol. 53, No. 10. P. 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
 19. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21, No. 3. P. 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
 20. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 224, No. 11. P. 1839–1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
 21. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae // *Clin. Infect. Dis.* 2023. Vol. 76, No. 3. P. e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722
 22. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Vol. 612, No. 7941. P. 758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y
 23. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, No. 5. P. 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
 24. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21, No. 1. P. 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
 25. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients // *Lancet Psychiatry*. 2022. Vol. 9, No. 10. P. 815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
 26. Lee M.H., Perl D.P., Steiner J. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain*. 2022. Vol. 145, No. 7. P. 2555–2568. DOI: 10.1093/brain/awac151
 27. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19, No. 11. P. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
 28. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological features of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No. 10. P. 989–992. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
 29. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: Current views and new hypotheses // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 18. P. 2793–2803. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00434
 30. Wellcome M.O., Mastorakis N.E. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection // *Inflammopharmacology*. 2021. Vol. 29, No. 4. P. 939–963. DOI: 10.1007/s10787-021-00806-x
 31. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat. Neurosci.* 2021. Vol. 24, No. 2. P. 168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
 32. Burks S.M., Rosas-Hernandez H., Alejandro Ramirez-Lee M. et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? // *Brain Behav. Immun.* 2021. Vol. 95, No. 1. P. 7–14. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.031
 33. Granholm A.C. Long-term effects of SARS-CoV-2 in the brain: clinical consequences and molecular mechanisms // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, No. 9. P. 3190. DOI: 10.3390/jcm12093190
 34. Kaplan L., Chow B.W., Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. Vol. 21, No. 8. P. 416–432. DOI: 10.1038/s41583-020-0322-2
 35. Huang X., Hussain B., Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms // *CNS Neurosci. Ther.* 2021. Vol. 27, No. 1. P. 36–47. DOI: 10.1111/cns.13569
 36. Wang F., Kream R.M., Stefano G.B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19 // *Med. Sci. Monit.* 2020. Vol. 26. P. e928996. DOI: 10.12659/MSM.928996
 37. Rauti R., Shahoha M., Leichtmann-Bardoogo Y. et al. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability // *Elife*. 2021. Vol. 10. P. e69314. DOI: 10.7554/eLife.69314
 38. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. Vol. 16, No. 11. P. 636–644. DOI: 10.1038/s41582-020-0398-3
 39. Zhang L., Zhou L., Bao L. et al. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021. Vol. 6, No. 1. P. 337–373. DOI: 10.1038/s41392-021-00719-9
 40. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // *J. Exp. Med.* 2021. Vol. 218, No. 3. P. e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
 41. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19 // *Science*. 2022. Vol. 375, No. 6578. P. 267–269. DOI: 10.1126/science.abm2052
 42. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia // *Sci. Adv.* 2020. Vol. 6, No. 31. P. eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
 43. Soung A.L., Vanderheiden A., Nordvig A.S. et al. COVID-19 induces CNS cytokine expression and loss of hippocampal neurogenesis // *Brain*. 2022. Vol. 145, No. 12. P. 4193–4201. DOI: 10.1093/brain/awac270
 44. Poloni T.E., Moretti M., Medici V. et al. COVID-19 Pathology in the lung, kidney, heart and brain: The different roles of T-cells, macrophages, and microthrombosis // *Cells*. 2022. Vol. 11, No. 19. P. 3124. DOI: 10.3390/cells11193124

45. Frank S. Catch me if you can: SARS-CoV-2 detection in brains of deceased patients with COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19, No. 11. P. 883–884. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30371-9
46. Gafson A.R., Barthélemy N.R., Bomont P. et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications // *Brain.* 2020. Vol. 143, No. 7. P. 1975–1998. DOI: 10.1093/brain/awaa098
47. Zingaropoli M.A., Pasculli P., Barbato C. et al. Biomarkers of neurological damage: From acute stage to post-acute sequelae of COVID-19 // *Cells.* 2023. Vol. 12, No. 18. P. 2270. DOI: 10.3390/cells12182270
48. Kanberg N., Simrén J., Edén A. et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 70. P. 103512. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103512
49. Karnik M., Beeraka N.M., Uthaiyah C.A. et al. A review on SARSCoV-2-induced neuroinflammation, neurodevelopmental complications, and recent updates on the vaccine development // *Mol. Neurobiol.* 2021. Vol. 58, No. 9. P. 4535–4563. DOI: 10.1007/s12035-021-02399-6
50. Chaumont H., Kaczorowski F., San-Galli A. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in SARS-CoV-2 patients with acute neurological syndromes // *Rev. Neurol.* 2022. Vol. 179, No. 3. P. 208–217. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.11.002
51. Colonna M., Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration // *Annu. Rev. Immunol.* 2017. Vol. 35. P. 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358
52. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 spike-protein-induced activation of microglia and mast cells in the pathogenesis of neuro-COVID // *Cells.* 2023. Vol. 12, No. 5. P. 688. DOI: 10.3390/cells12050688
53. Jeong G.U., Lyu J., Kim K.D. et al. SARS-CoV-2 infection of microglia elicits proinflammatory activation and apoptotic cell death // *Microbiol. Spectr.* 2022. Vol. 29, No. 3. P. e0109122. DOI: 10.1128/spectrum.01091-22
54. Clough E., Inigo J., Chandra D. et al. Mitochondrial dynamics in SARS-CoV-2 spike protein treated human microglia: implications for neuro-COVID // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2021. Vol. 16, No. 4. P. 770–784. DOI: 10.1007/s11481-021-10015-6
55. Mukai K., Tsai M., Saito H. et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors // *Immunol. Rev.* 2018. Vol. 282, No. 1. P. 121–150. DOI: 10.1111/imr.12634
56. Skaper S.D., Facci L., Zusso M. et al. Neuroinflammation, mast cells, and glia: dangerous liaisons // *Neuroscientist.* 2017. Vol. 23, No. 5. P. 478–498. DOI: 10.1177/1073858416687249
57. Lee M.H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 5. P. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
58. Zhang X., Wang Y., Dong H. et al. Induction of microglial activation by mediators released from mast cells // *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 38, No. 4. P. 1520–1531. DOI: 10.1159/000443093
59. Blinkouskaya Y., Caçoilo A., Gollamudi T. et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations // *Mech. Ageing Dev.* 2021. Vol. 200. P. 111575. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111575
60. Mattson M.P., Arumugam T.V. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states // *Cell Metab.* 2018. Vol. 27, No. 6. P. 1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011
61. Mavrikaki M., Lee J.D., Solomon I.H. et al. Severe COVID-19 induces molecular signatures of aging in the human brain // *Nat. Aging.* 2022. Vol. 2, No. 12. P. 1130–1137. DOI: 10.1038/s43587-022-00321-w
62. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021. Vol. 554, No. 1. P. 94–98. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.100
63. Mysiris D.S., Vavougiou G.D., Karamichali E. et al. Post-COVID-19 parkinsonism and Parkinson's disease pathogenesis: The exosomal cargo hypothesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 17. P. 9739. DOI: 10.3390/ijms23179739
64. Groh N., Buhler A., Huang C. et al. Age-dependent protein aggregation initiates amyloid-beta aggregation // *Front. Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9, No. 1. P. 138. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00138
65. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 15. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
66. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 1. P. 110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
67. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21, No. 3. P. 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
68. Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry // *Antibodies (Basel).* 2020. Vol. 9, No. 4. P. 33. DOI: 10.3390/antib9030033
69. Tang K.T., Hsu B.C., Chen D.Y. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 645013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013
70. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. Vol. 4. P. 100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
71. Schofield J.R. Persistent antiphospholipid antibodies, mast cell activation syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome and post-COVID syndrome: 1 year on // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2021. Vol. 8, No. 3. P. 002378. DOI: 10.12890/2021_002378
72. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 9. P. e0257016. DOI: 10.1371/journal.pone.0257016
73. Xue H., Zeng L., He H. et al. Autoimmune encephalitis in COVID-19 patients: a systematic review of case reports and case series // *Front. Neurol.* 2023. Vol. 14. P. 1207883. DOI: 10.3389/fneur.2023.1207883
74. Wang J., Saguner A.M., An J. et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside // *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37, No. 7. P. 3033–3039. DOI: 10.1007/s12325-020-01399-7
75. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E. et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy // *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7, No. 8. P. e553–e555. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5
76. Barbosa L.C., Gonçalves T.L., de Araujo L.P. et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: an intimate relationship // *Vascul. Pharmacol.* 2021. Vol. 137. P. 106829. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106829

77. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14, No. 1. P. e241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059
78. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19, No. 4. P. 1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267
79. Xia X., Wang Y., Zheng J. COVID-19 and Alzheimer's disease: how one crisis worsens the other // *Transl. Neurodegener.* 2021. Vol. 10, No. 1. P. 15. DOI: 10.1186/s40035-021-00237-2
80. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14, No. 8. P. 837–842. DOI: 10.1038/nm1782
81. Jin M., Shepardson N., Yang T. et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, No. 14. P. 5819–5824. DOI: 10.1073/pnas.1017033108
82. Hsu J.T., Tien C.F., Yu G.Y. et al. The effects of A β 1-42 binding to the SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit and angiotensin-converting enzyme 2 // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 15. P. 8226. DOI: 10.3390/ijms22158226
83. Matias-Guiu J.A., Pytel V., Matias-Guiu J. Death rate due to COVID-19 in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *J. Alzheimers Dis.* 2020. Vol. 78, No. 2. P. 537–541. DOI: 10.3233/JAD-200940
84. Zhang J., Bishir M., Barbhuiya S. et al. Meta-analysis of the mechanisms underlying COVID-19 modulation of Parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No. 17. P. 13554. DOI: 10.3390/ijms241713554
85. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology // *Clin. Geriatr. Med.* 2020. Vol. 36, No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002
86. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27, No. 1. P. 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
87. Baizabal-Carvalho J.F., Alonso-Juarez M. The role of viruses in the pathogenesis of Parkinson's disease // *Neural Regen. Res.* 2021. Vol. 16, No. 6. P. 1200–1201. DOI: 10.4103/1673-5374.300437
88. Jiang T., Li G., Xu J. et al. The challenge of the pathogenesis of Parkinson's disease: is autoimmunity the culprit? // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 2047. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02047
89. Sulzer D., Antonini A., Leta V. et al. COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: From bench to bedside // *NPJ Parkinsons Dis.* 2020. Vol. 6, No. 1. P. 18. DOI: 10.1038/s41531-020-00123-0
90. Leta V., Urso D., Batzu L. et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: The past, present and future // *J. Neural Transm.* 2022. Vol. 129, No. 9. P. 1119–1132. DOI: 10.1007/s00702-022-02536-y
91. Smadi M., Kaburis M., Schnapper Y. et al. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 illness course and outcome in people with pre-existing neurodegenerative disorders: Systematic review with frequentist and Bayesian meta-analyses // *Br. J. Psychiatry.* 2023. Vol. 223, No. 2. P. 348–361. DOI: 10.1192/bjp.2023.43
92. Przytuła F., Kasprzak J., Dulski J. et al. Morbidity and severity of COVID-19 in patients with Parkinson's disease treated with amantadine — a multicenter, retrospective, observational study // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2023. Vol. 106. P. 105238. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.105238
93. Semerdzhiev S.A., Fakhree M.A.A., Segers-Nolten I. et al. Interactions between SARS-CoV-2 N-Protein and alpha-synuclein accelerate amyloid formation // *ACS Chem. Neurosci.* 2022. Vol. 13, No. 1. P. 143–150. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00666
94. Wang J., Dai L., Deng M. et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 domain accelerates α -synuclein phosphorylation and aggregation in cellular models of synucleinopathy // *Mol. Neurobiol.* 2023. DOI: 10.1007/s12035-023-03726-9
95. Antonini A., Leta V., Teo J., Chaudhuri K.R. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19 // *Mov. Disord.* 2020. Vol. 35, No. 6. P. 905–908. DOI: 10.1002/mds.28104
96. Brown E.G., Chahine L.M., Goldman S.M. et al. The effect of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease // *J. Parkinsons Dis.* 2020. Vol. 10, No. 4. P. 1365–1377. DOI: 10.3233/JPD-202249
97. Leta V., Boura I., van Wamelen D.J. et al. COVID-19 and Parkinson's disease: Acute clinical implications, long-COVID and post-COVID-19 parkinsonism // *Int. Rev. Neurobiol.* 2022. Vol. 165, No. 1. P. 63–89. DOI: 10.1016/bs.irm.2022.04.004
98. Zhang J., Bishir M., Barbhuiya S. et al. Meta-analysis of the mechanisms underlying COVID-19 modulation of Parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No. 17. P. 13554. DOI: 10.3390/ijms241713554

References

- Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, et al. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):50. DOI: 10.1186/s42358-020-00151-7
- Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective. *Viral J.* 2022;19(1):158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2
- Evans JP, Liu S-L. Role of host factors in SARS-CoV-2 entry. *J Biol Chem.* 2021;297(1):100847. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100847
- Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, et al. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
- Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856–860. DOI: 10.1126/science.abd2985
- Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861–865. DOI: 10.1126/science.abd3072
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227–1230. DOI: 10.1126/science.abd7728
- Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1834–1838. DOI: 10.3201/eid2608.201097
- Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y

11. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(7):562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077
12. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014;43(1):276–285. DOI: 10.1183/09031936.00196412
13. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
15. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):119–127.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
16. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2
17. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
18. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
19. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
20. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Infect Dis.* 2021;224(11):1839–1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
21. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722
22. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y
23. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
24. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(1):133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
25. Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
26. Lee MH, Perl DP, Steiner J, et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain.* 2022;145(7):2555–2568. DOI: 10.1093/brain/awac151
27. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
28. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
29. Barrantes FJ. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: Current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(18):2793–2803. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00434
30. Wellcome MO, Mastorakis NE. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology.* 2021;29(4):939–963. DOI: 10.1007/s10787-021-00806-x
31. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
32. Burks SM, Rosas-Hernandez H, Alejandro Ramirez-Lee M, et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? *Brain Behav Immun.* 2021;95(1):7–14. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.031
33. Granholm AC. Long-term effects of SARS-CoV-2 in the brain: Clinical consequences and molecular mechanisms. *J Clin Med.* 2023;12(9):3190. DOI: 10.3390/jcm12093190
34. Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(8):416–432. DOI: 10.1038/s41583-020-0322-2
35. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36–47. DOI: 10.1111/cns.13569
36. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996. DOI: 10.12659/MSM.928996
37. Rauti R, Shahoha M, Leichtmann-Bardoogo Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability. *Elife.* 2021;10:e69314. DOI: 10.7554/eLife.69314
38. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(11):636–644. DOI: 10.1038/s41582-020-0398-3
39. Zhang L, Zhou L, Bao L, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):337–373. DOI: 10.1038/s41392-021-00719-9
40. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
41. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267–269. DOI: 10.1126/science.abm2052
42. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
43. Soung AL, Vanderheiden A, Nordvig AS, et al. COVID-19 induces CNS cytokine expression and loss of hippocampal neurogenesis. *Brain.* 2022;145(12):4193–4201. DOI: 10.1093/brain/awac270
44. Poloni TE, Moretti M, Medici V, et al. COVID-19 Pathology in the lung, kidney, heart and brain: The different roles of T-cells, macrophages, and microthrombosis. *Cells.* 2022;11(19):3124. DOI: 10.3390/cells11193124

45. Frank S. Catch me if you can: SARS-CoV-2 detection in brains of deceased patients with COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):883–884. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30371-9
46. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020;143(7):1975–1998. DOI: 10.1093/brain/awaa098
47. Zingaropoli MA, Pasculli P, Barbato C, et al. Biomarkers of neurological damage: from acute stage to post-acute sequelae of COVID-19. *Cells.* 2023;12(18):2270. DOI: 10.3390/cells12182270
48. Kanberg N, Simrén J, Edén A, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine.* 2021;70:103512. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103512
49. Karnik M, Beeraka NM, Uthaiyah CA, et al. A Review on SARS-CoV-2-induced neuroinflammation, neurodevelopmental complications, and recent updates on the vaccine development. *Mol Neurobiol.* 2021;58(9):4535–4563. DOI: 10.1007/s12035-021-02399-6
50. Chaumont H, Kaczorowski F, San-Galli A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in SARS-CoV-2 patients with acute neurological syndromes. *Rev Neurol.* 2022;179(3):208–217. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.11.002
51. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358
52. Theoharides TC, Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 spike-protein-induced activation of microglia and mast cells in the pathogenesis of Neuro-COVID. *Cells.* 2023;12(5):688. DOI: 10.3390/cells12050688
53. Jeong GU, Lyu J, Kim KD, et al. SARS-CoV-2 infection of microglia elicits proinflammatory activation and apoptotic cell death. *Microbiol Spectr.* 2022;29(3):e0109122. DOI: 10.1128/spectrum.01091-22
54. Clough E, Inigo J, Chandra D, et al. Mitochondrial dynamics in SARS-CoV-2 spike protein treated human microglia: implications for Neuro-COVID. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(4):770–784. DOI: 10.1007/s11481-021-10015-6
55. Mukai K, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev.* 2018;282(1):121–150. DOI: 10.1111/imir.12634
56. Skaper SD, Facci L, Zusso M, et al. Neuroinflammation, mast cells, and glia: dangerous liaisons. *Neuroscientist.* 2017;23(5):478–498. DOI: 10.1177/1073858416687249
57. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
58. Zhang X, Wang Y, Dong H, et al. Induction of microglial activation by mediators released from mast cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(4):1520–1531. DOI: 10.1159/000443093
59. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111575. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111575
60. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab.* 2018;27(6):1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011
61. Mavrikaki M, Lee JD, Solomon IH, et al. Severe COVID-19 induces molecular signatures of aging in the human brain. *Nat Aging.* 2022;2(12):1130–1137. DOI: 10.1038/s43587-022-00321-w
62. Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;554(1):94–98. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.100
63. Mysiris DS, Vavougiou GD, Karamichali E, et al. Post-COVID-19 parkinsonism and Parkinson's disease pathogenesis: the exosomal cargo hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9739. DOI: 10.3390/ijms23179739
64. Groh N, Buhler A, Huang C, et al. Age-dependent protein aggregation initiates amyloid-beta aggregation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(1):138. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00138
65. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
66. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020;1:110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
67. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
68. Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies (Basel).* 2020;9(4):33. DOI: 10.3390/antib9030033
69. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol.* 2021;12:645013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013
70. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
71. Schofield JR. Persistent antiphospholipid antibodies, mast cell activation syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome and post-COVID syndrome: 1 year on. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(3):002378. DOI: 10.12890/2021_002378
72. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257016. DOI: 10.1371/journal.pone.0257016
73. Xue H, Zeng L, He H, et al. Autoimmune encephalitis in COVID-19 patients: a systematic review of case reports and case series. *Front Neurol.* 2023;14:1207883. DOI: 10.3389/fneur.2023.1207883
74. Wang J, Saguner AM, An J, et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv Ther.* 2020;37(7):3033–3039. DOI: 10.1007/s12325-020-01399-7
75. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5
76. Barbosa LC, Gonçalves TL, de Araujo LP, et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol.* 2021;137:106829. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106829
77. Kumar MA, Krishnaswamy M, Arul JN. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059
78. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267

79. Xia X, Wang Y, Zheng J. COVID-19 and Alzheimer's disease: how one crisis worsens the other. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):15. DOI: 10.1186/s40035-021-00237-2
80. Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008;14(8):837–842. DOI: 10.1038/nm1782
81. Jin M, Shepardson N, Yang T, et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(14):5819–5824. DOI: 10.1073/pnas.1017033108
82. Hsu JT, Tien CF, Yu GY, et al. The effects of Aβ1-42 binding to the SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit and angiotensin-converting enzyme 2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8226. DOI: 10.3390/ijms22158226
83. Matias-Guiu JA, Pytel V, Matias-Guiu J. Death rate due to COVID-19 in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(2):537–541. DOI: 10.3233/JAD-200940
84. Zhang J, Bishir M, Barbhuiya S, et al. Meta-analysis of the mechanisms underlying COVID-19 modulation of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13554. DOI: 10.3390/ijms241713554
85. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002
86. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
87. Baizabal-Carvalho JF, Alonso-Juarez M. The role of viruses in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2021;16(6):1200–1201. DOI: 10.4103/1673-5374.300437
88. Jiang T, Li G, Xu J, et al. The challenge of the pathogenesis of Parkinson's disease: is autoimmunity the culprit? *Front Immunol.* 2018;9:2047. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02047
89. Sulzer D, Antonini A, Leta V, et al. COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: From bench to bedside. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6(1):18. DOI: 10.1038/s41531-020-00123-0
90. Leta V, Urso D, Batzu L, et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: The past, present and future. *J Neural Transm.* 2022;129(9):1119–1132. DOI: 10.1007/s00702-022-02536-y
91. Smadi M, Kaburis M, Schnapper Y, et al. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 illness course and outcome in people with pre-existing neurodegenerative disorders: Systematic review with frequentist and Bayesian meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2023;223(2):348–361. DOI: 10.1192/bjp.2023.43
92. Przytuła F, Kasprzak J, Dulski J, et al. Morbidity and severity of COVID-19 in patients with Parkinson's disease treated with amantadine — A multicenter, retrospective, observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;106:105238. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.105238
93. Semerdzhiev SA, Fakhree MAA, Segers-Nolten I, et al. Interactions between SARS-CoV-2 N-protein and alpha-synuclein accelerate amyloid formation. *ACS Chem Neurosci.* 2022;13(1):143–150. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00666
94. Wang J, Dai L, Deng M, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 domain accelerates α-synuclein phosphorylation and aggregation in cellular models of synucleinopathy. *Mol Neurobiol.* 2023. DOI: 10.1007/s12035-023-03726-9
95. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020;35(6):905–908. DOI: 10.1002/mds.28104
96. Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1365–1377. DOI: 10.3233/JPD-202249
97. Leta V, Boura I, van Wamelen DJ, et al. COVID-19 and Parkinson's disease: Acute clinical implications, long-COVID and post-COVID-19 parkinsonism. *Int Rev Neurobiol.* 2022;165(1):63–89. DOI: 10.1016/bs.im.2022.04.004
98. Zhang J, Bishir M, Barbhuiya S, et al. Meta-analysis of the mechanisms underlying COVID-19 modulation of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13554. DOI: 10.3390/ijms241713554

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Николай Анатольевич Климов — ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии.
 ORCID: 0000-0002-5243-8085;
 eLibrary SPIN: 6093-7430;
 e-mail: nklimov@mail.ru

Ольга Валерьевна Шамова — д-р биол. наук, член-корр. РАН, заведующий отделом общей патологии и патологической физиологии.
 ORCID: 0000-0002-5168-2801;
 eLibrary SPIN: 2913-4726;
 e-mail: oshamova@yandex.ru

Nikolay A. Klimov — Leading Research Associate of a Department of General Pathology and Pathological Physiology.
 ORCID: 0000-0002-5243-8085;
 eLibrary SPIN: 6093-7430;
 e-mail: nklimov@mail.ru

Olga V. Shamova — Dr. Sci. (Biol.), Corresponding Member of RAS, Head of a Department of General Pathology and Pathological Physiology.
 ORCID: 0000-0002-5168-2801;
 eLibrary SPIN: 2913-4726;
 e-mail: oshamova@yandex.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Николай Анатольевич Климов / Nikolay A. Klimov

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
 Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
 E-mail: nklimov@mail.ru