

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19.
РОЛЬ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ, ГЕПЦИДИНА, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ. «МОЗГОВОЙ ТУМАН»**

Моренко М.П.¹, Андриуца Н.С.¹, Цымбал А.А.¹

*¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский университет),
Москва, e-mail: marina.moreno.04@gmail.com*

Встречаемость в популяции расстройств когнитивного, астенического, психоэмоционального, микроциркуляторного характера в контексте перенесенного COVID-19 является одной из приоритетных задач диагностики и терапии. Жалобы на утомляемость, невозможность концентрации, депрессию вошли в симптомокомплекс «мозгового тумана» («Brain Fog»). Опираясь на тропность вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 на поверхности сосудистого эндотелия, можно трактовать эндотелиальную дисфункцию как начальное звено в развитии осложнений, дестабилизации противовоспалительных каскадов. Авторы ставили перед собой цель сформировать и изучить ось взаимодействия, включавшую в себя патогенетические связи между окислительным стрессом, эндотелием, метаболическим путем железа и индуцированного им нейровоспалением в развитии когнитивных нарушений после перенесенного инфекционного заболевания COVID-19. К материалам и методам исследования отнесен анализ 126 ресурсов медицинских научных платформ PubMed/Medline, материалов Кокрейновской библиотеки, eLibrary, рассмотрены рекомендации по ведению больных. В написании статьи задействованы результаты оригинальных исследований и систематических обзоров за последние 5 лет, выборка составила 43 литературных источника. В ходе обсуждения результатов авторы пришли к выводу о формировании порочного круга эндотелия, запускающего каскад перекисного окисления липидов и служащего пусковым звеном в деструкции гематоэнцефалического барьера, что ведет к ускоренной репликации вируса в центральной нервной системе. Авторами дана характеристика транснейронального и гематогенного пути диссеминации вируса. Описаны различные сценарии участия железосвязывающих острофазных белков в патогенезе когнитивных нарушений, так как гематотоксичность и гепцидин-мимикрирующее действие SARS-CoV-2 дестабилизирует не только нейроны, но и обладает мультисистемным действием на включение железа в процессы генерации активных форм кислорода. Изученные данные позволили авторам сформировать и проследить развитие оси, начинающейся эндотелием и приводящей к нейродегенеративным расстройствам в ходе дестабилизации противовоспалительных, антиоксидантных систем организма нестабильным метаболическим профилем железа, индуцированного нарушениями в функционировании гепцидина.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент 2, эндотелий, COVID-19, SARS-CoV-2, нейровоспаление, перекисное окисление липидов, реакция Фентона, гепцидин, «мозговой туман», ферремия.

**ACTUAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF COGNITIVE
IMPAIRMENT AFTER THE TRANSFERRED COVID-19. THE ROLE OF
ENDOTHELIOPATHY, HEPZIDIN, LIPID PEROXIDATION PROCESSES.
«BRAIN FOG»**

Moreno M.P.¹, Andriutsa N.S.¹, Tsymbal A.A.¹

*¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University),
Moscow, e-mail: marina.moreno.04@gmail.com*

The occurrence of cognitive, asthenic, psycho-emotional, and microcirculatory disorders in the population in the context of COVID-19 is currently one of the priorities of diagnosis and therapy. Complaints of fatigue, inability to concentrate, and depression were included in the "Brain Fog" symptom complex. Based on the tropicity of the SARS-CoV-2 virus to angiotensin converting enzyme 2 receptors on the surface of the vascular endothelium, endothelial dysfunction can be interpreted as the initial link in the development of complications, destabilization of anti-inflammatory cascades. The authors set themselves the goal of forming and studying the axis of interaction, which included pathogenetic links between oxidative stress, endothelitis, the metabolic pathway of iron and its

induced neuroinflammation in the development of cognitive impairment after the COVID-19 infectious disease. The materials and methods of the study include the analysis of 126 resources of the PubMed/Medline medical scientific platforms, materials from the Cochrane Library, eLibrary, and recommendations on patient management. The article uses the results of original research and systematic reviews over the past 5 years, the sample consisted of 43 literary sources. During the discussion of the results, the authors came to the conclusion that a vicious circle of endothelitis is forming, triggering a cascade of lipid peroxidation and serving as a trigger in the destruction of the blood-brain barrier, which leads to accelerated viral replication in the central nervous system. The authors characterize the transneuronal and hematogenous pathways of virus dissemination. Various scenarios of the involvement of iron-binding acute-phase proteins in the pathogenesis of cognitive impairment are described, since the hematotoxicity and hepcidin-mimicking effect of SARS-CoV-2 destabilizes not only neurocytes, but also has a multisystem effect on the inclusion of iron in the generation of reactive oxygen species. The data studied allowed the authors to form and trace the development of an axis that begins with endothelitis and leads to neurodegenerative disorders during the destabilization of the body's anti-inflammatory and antioxidant systems by an unstable metabolic profile of iron induced by impaired hepcidin function.

Keywords: angiotensin - converting enzyme II, endothelitis, COVID-19, SARS-CoV-2, neuroinflammation, lipid peroxidation, Fenton's reaction, hepcidin, «brain fog», ferremia.

Введение

Относительно недавно человечество столкнулось с пандемией РНК-содержащего вируса из семейства *Coronaviridae* - SARS-CoV-2. Само его название отсылает к наиболее часто проявляющейся со стороны организма системной реакции: тяжелому острому респираторному синдрому (ТОРС), являющемуся затяжным, острым респираторным вирусным заболеванием. Однако интерес изучения патогенеза новой коронавирусной инфекции сосредоточен отнюдь не вокруг его активности в роли респираторного инфекционного агента. Развитие цитокинового шторма на фоне гиперергической активации лейкоцитов, синдром активации макрофагов (САМ), лимфогистиоцитоз и коагулопатия ответственны за неутешительность прогноза и хронизацию системного воспалительного процесса [1]. Характерными признаками болезни являются быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность на фоне умеренно выраженных катаральных явлений, интоксикации с повышением температуры тела до 38-39 °С, ознобом, мышечными и головными болями [2]. Международное сообщество впервые столкнулось с новой разновидностью SARS коронавируса, обладающей повышенной вирулентностью и специфической аффинностью к легочной ткани, в 2002 году (англ. SARS - severe acute respiratory syndrome) [3]. Получил он такое название в связи с тем, что явился причиной развития у людей атипичной интерстициальной пневмонии, ведущей к возникновению тяжелого ОРДС (острого респираторного дистресс-синдрома). Постепенно клинические особенности течения коронавирусной инфекции в течение пандемии COVID-19 начали пополняться новыми симптомами. Первые проявления данного заболевания со стороны органов дыхания и нервной системы сопровождались болью в горле, аносмией и извращенным восприятием вкуса (агевзией). По данным одного исследования было продемонстрировано, что у половины обследованных пациентов с COVID-19 уже в первые дни (в среднем на 2-е сутки) наблюдалась полная аносмия, в 43,5% случаев – агевзия [4]. Уже на данном этапе можно

высказать предположение о нейротропности вируса SARS-CoV-2. Ранняя симптоматика инфекции также интересна реакциями со стороны ЖКТ (желудочно-кишечного тракта). Статистическая годовая сводка, проведенная в разгар пандемии, продемонстрировала, что в выборке, составившей 230 пациентов, проходивших амбулаторное лечение с подтвержденным COVID-19, у половины диагностированы гастроинтестинальные синдромы, такие как анорексия, тошнота, диарея, абдоминальные боли [5]. Изначально такие системные проявления требовали постановки дифференциального диагноза между обострениями хронических заболеваний ЖКТ или синдромом раздраженного кишечника и COVID-19. Однако только после изучения патогенеза и особенности тропности вируса SARS-CoV-2 к эпителиоцитам человеческого организма, врачи пришли к мнению, что нарушения со стороны пищеварительной системы могут свидетельствовать о заражении коронавирусной инфекцией [6; 7].

Можно подытожить: накопленные сведения о продромальном периоде новой коронавирусной инфекции помогают заподозрить болезнь еще до наступления активной системной репликации вируса. Однако тяжело соотнести патогенез таких осложнений постковидного синдрома (ПКС), как артериальная гипертония, васкулопатии и, в особенности, когнитивные нарушения с клиническим течением COVID-19. Вероятно, в основе жалоб на усталость, неспособность сосредоточиться, так называемый мозговой туман, депрессию, беспокойство, нарушения сна, а также многочисленные и разнообразные вегетативные, гастроинтестинальные, дерматологические, кардиоваскулярные расстройства, лежит гиперактивация провоспалительных процессов, вовлекающих эндотелий, как иммунную и эндокринную матрицу воспаления и существенно изменяющую свой метаболический профиль при вирусной репликации [8; 9].

Цель исследования - осуществить анализ патогенетических факторов, мишеней, механизмов эндотелиальной дисфункции после перенесенного инфекционного заболевания COVID-19, сформировать патогенетическую ось окислительного стресса, сдвигов в метаболизме эндогенного железа, ферремии, эндотелита и нейровоспаления в формировании расстройств когнитивного спектра в контексте постковидного синдрома.

Материалы и методы исследования

Проанализированы актуальные ресурсы платформ PubMed/Medline, материалы Кокрейновской библиотеки, eLibrary, рассмотрены рекомендации по ведению больных. В статью включены результаты оригинальных исследований и систематических обзоров за последние 5 лет. Выборку составили 126 источников, в написании данной статьи задействовано 43. Был произведен поиск информации по ключевым словам «эндотелиопатия», «окислительный стресс в течении COVID-19», «нейротропность COVID-19»,

«гиперферритинемия», «острофазные белки», «АПФ-2 (ангиотензинпревращающий фермент 2)», «поражения сосудистого эндотелия», «мозговой туман». На основании полученных данных было сформировано свое заключение в связи патогенетических механизмов, их обоснование.

Результаты исследования и их обсуждение

Патогенез COVID-19. Взгляд на полиморфизм клинических проявлений

Эпителиальные клетки, формирующие поверхностный слой дыхательных путей и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, выполняют функцию первичных барьерных структур, через которые осуществляется инвазия коронавируса [1; 7]. Такая специфическая тропность вируса к ним связана с продукцией бокаловидными клетками и энтероцитами протеина АПФ-2. Альвеолоциты 2 типа и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии АПФ-2, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. АПФ-2 является цинк-зависимой карбоксипротеазой, которая катализирует расщепление, инактивацию, деградацию ангиотензина II с образованием ангиотензина 1-7. Вазоактивный пептид ангиотензин II ответствен за системную вазоконстрикцию. Ангиотензин 1-7, наоборот, опосредует вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты [10]. Следовательно, АПФ-2 участвует не только в регуляции артериального давления человека. Кроме того, что протеин АПФ-2 является мощным ингибитором активности ренин-ангиотензиновой системы, индуцирует вазодилатацию, вызывает натрийурез вследствие синтеза альдостерона и ингибирует активность воспалительного процесса, он также является рецептором коронавирусов SARS-CoV-2 и взаимодействует с транспортерами аминокислот и интегринами [11]. Однако присутствие АПФ-2 на клетках нижних дыхательных путей, кишечника, а также внутренних стенок артерий и вен само по себе не гарантирует проникновения вируса в клетку. Активация S-белка (спайк-белка) вируса и собственно его эндоцитоз происходят при участии одной из трансмембранных сериновых протеаз - TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) [12; 13]. Причем интересен тот факт, что экспрессия двух этих мишеней для вируса различна и достигает максимума в различных органах. АПФ-2 и TMPRSS2 примерно одинаково экспрессируются в коре головного мозга, но при этом АПФ-2 относительно хорошо представлен в таких зонах, как черное вещество (substantia nigra), желудочки мозга, а гиперэкспрессия данного рецептора характерна для пириформной коры (часть обонятельной коры лимбической системы). Гиперэкспрессия молекул АПФ-2 в головном мозге и их прямое повреждение вирусом является одним из механизмов патогенеза когнитивных нарушений при постковидном синдроме, о котором будет сказано далее.

Диссеминация вируса SARS-CoV-2 далеко за пределы очага воспаления неувидительна: обилие распределения рецепторов-мишеней в клетках эпителиального происхождения является одним из субстратов возникновения полиорганной недостаточности, активации лимфогистиоцитарного звена в формировании системного иммунного ответа. При вирусном заражении эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 последние активируются и становятся дисфункциональными [13; 14].

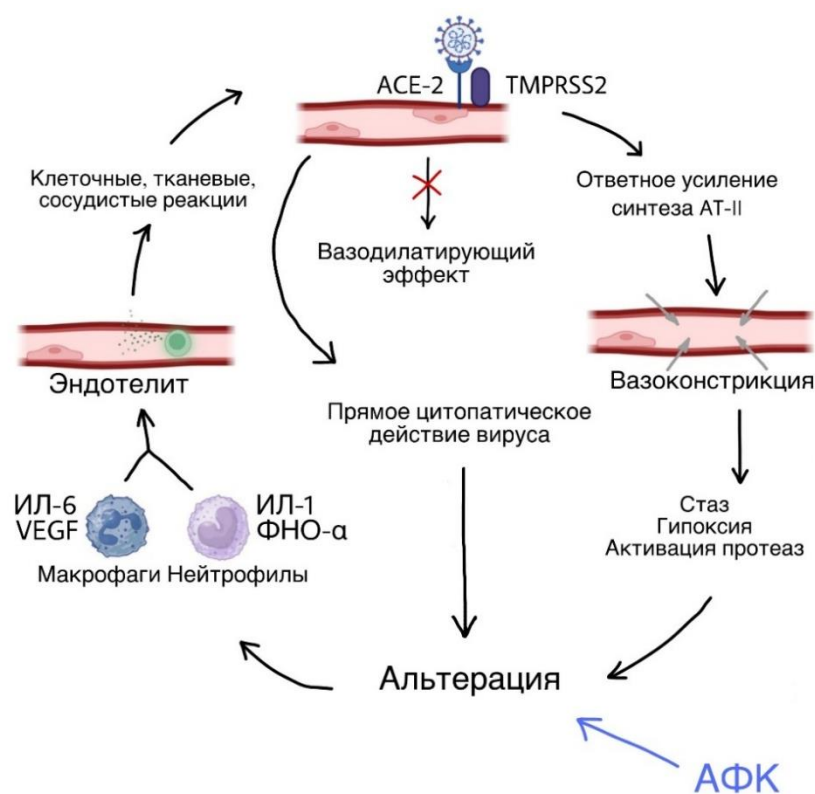
Эндотелиопатия как ключевое звено хронического воспаления при COVID-19

Морфологическим субстратом репликации и длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 является вызываемая им эндотелиальная дисфункция, носящая иммуноопосредованный характер. Эндотелий сосудов является самым большим по площади в человеческом организме эндокринным органом, нормальное функционирование которого поддерживает адекватное соотношение прокоагулянтных и антикоагулянтных систем, модулирует воспаление, регулирует сосудистый тонус и проницаемость сосудов [15]. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6, ФНО- α) [16]. Нарушение проницаемости сосудистой стенки, усиленная продукция активных форм кислорода, провоспалительных медиаторов и деградация оксида азота (NO) является фактором альтерации и, как следствие, воспаления эндотелиальной выстилки сосудов. Т.О. Бурдиенко в своем исследовании утверждает: при заражении COVID-19 в организме человека, уже имеющего предрасположенность к эндотелиальной дисфункции на фоне течения таких заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, происходит формирование и замыкание «порочного круга», играющего значимую роль в возникновении дыхательной недостаточности у пациентов и приводящего в итоге к развитию эндотелита [17]. Сказанное выше лишь подтверждает доводы о том, что персистенция вируса ведет к хронизации многих заболеваний.

Замкнутый круг эндотелита

Замкнутый круг повреждения эндотелия начинается с контакта SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2 на мембране перицитов, процессингом нуклеокапсида и эндоцитоза в клетку посредством TMPRSS2 [18]. Проникновение в них вируса блокирует функцию АПФ-2, обладающего регуляторным действием на ангиотензинпревращающий фермент и выравнивающего каскад констрикторных и вазодилатирующих влияний на сосуд. АПФ-2, в норме обеспечивающий вазодилатирующий и противовоспалительный эффект, под действием вирусной РНК, перестает сдерживать вазоконстрикцию ангиотензина II. Это, в свою очередь, приводит к замедлению кровотока, следующей за ним гипоксии, активации тканевых протеаз, альтерации и развитию воспаления. Воспаление в стенке сосуда всегда отличается весьма неоптимистичным течением. Являясь активным эндокринным органом, эндотелий может как

самостоятельно продуцировать медиаторы воспаления, так и быть матрицей для взаимодействия с уже циркулирующими в крови. Воспалительный ответ сопровождается выработкой привлеченными в очаг воспаления макрофагами цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-16, IL-17, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IP-10, IFN- γ , MCP-1, MIP 1- α , фактора роста гепатоцитов (HGF), ФНО- α и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [19]. Однако интерес в развитии эндотелиопатии сосредоточен не в самих провоспалительных медиаторах, а в привлечении ими нейтрофилов в очаг воспаления, что еще больше усугубляет процесс альтерации эндотелиальных клеток. Нейтрофилы являются самыми ранними клетками врождённого иммунного ответа при инфекционном процессе, которые осуществляют борьбу с патогенами за счёт фагоцитоза, продукции активных форм кислорода (АФК) и высвобождения нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек (NET). Кроме того, дегрануляция нейтрофилов и выделение ими хемокинов и цитокинов моделирует воспаление и так поврежденной интимы сосудов во время инфекции, а АФК и нейтрофильные ловушки участвуют в повреждении тканей, и в частности того же эндотелия [20]. Тем самым происходит замыкание порочного круга эндотелиопатии (рис.).



Замкнутый круг эндотелита. Дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих эффектов вызывает расстройства микроциркуляторного характера, что в совокупности с прямым цитопатическим действием SARS-CoV-2 ведет к альтерации сосудистой стенки, активации синтеза провоспалительных цитокинов (составлено авторами)

Роль активных форм кислорода в патогенезе COVID-19

Обратимся к продукции активных форм кислорода, чья роль в повреждении клеток и тканей в ходе течения COVID-19 велика. Нейтрофилы, мигрировавшие в очаг повреждения и воспаления эндотелия, при помощи оксидаз переводят молекулярный кислород в атомный, инициируя при этом респираторный взрыв. Окислительный стресс влияет на становление постковидного синдрома, и в особенности нейродегенеративных заболеваний. Дисфункция митохондриальных оксидаз возбудителем COVID-19 продемонстрирована в опыте авторов О.А. Шукалович и Е.Ф. Туровиной, доказывающих, что усиление перфузии в микроциркуляторном русле ведет к активации продукции АФК и истощению антиоксидантных систем организма [21]. Действительно, дыхательная цепь митохондрий является основным источником АФК в клетках. В ней происходит диссипация (утечка) электронов с I и III митохондриальных ферментных комплексов [22]. В связи с этим примерно 2-5% поступающего кислорода превращается в активную форму. Выработка $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях зависит от активности дыхания и изменений частичного давления кислорода (гипоксия в случае инфекционного течения SARS-CoV-2) [23]. Однако изучение мембранотоксического действия гидроперекисей липидов не ограничивается типовым патологическим процессом образования активных форм кислорода нейтрофилами. Рассмотренный процесс лишь косвенно связан с действием SARS-CoV-2 и опосредован через вызываемую им вазоконстрикцию. Но также известен механизм прямого влияния вируса на рецепторы АПФ-2 эндотелиальных клеток. Замечено, что гиперпродукция этого пептида ассоциирована с угнетением рецепторов ACE2, являющихся мишенью для SARS-CoV-2. Основным рецептором ангиотензина II является AT1R, который в эндотелии активирует сложный сигналинг, включающий MAP киназный каскад (mitogen-activated protein (MAP) kinases), протеинкиназу C, а также транскрипционный фактор NF-kB (nuclear factor kappa B), что ведет к активации NADPH-оксидазы из семейства ферментов NOX2 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase 2) [24]. В эндотелии NOX2 служит основным источником АФК. Также встречаются доводы о гематотоксичности коронавирусной инфекции, приводящей к внутрисосудистому гемолизу, деструкции гемоглобина и выделении в кровотоки свободного двухвалентного иона железа, также имеющего потенциал к вступлению в реакции свободнорадикального окисления [25]. По такому механизму протекает реакция Фентона:



Роль острофазных железосвязывающих белков в течении COVID-19 и развитии нейровоспаления

Важнейшим клиническим маркером тяжелого течения коронавирусной инфекции является гиперферритинемия. Гиперферритинемия может быть подтверждена только при содержании ферритина > 400 мкг/л [26]. Однако эти цифры нередко могут достигать и до 1000 мкг/л. Такое содержание ферритина наряду с повышением трансферрина плазмы является плохим прогностическим критерием течения болезни, и связано это с одновременным увеличением активности свободнорадикальных реакций наряду с уменьшением собственных антиоксидантных (например, глутатионовой) систем организма [27]. Выделяют несколько основных теорий и гипотез повышения уровня ферритина в плазме крови: причем некоторые авторы склонны считать, что это не является следствием нарушением метаболизма самого железа в ходе коронавирусной инфекции [28]. Раньше основной причиной гиперферритинемии считалось увеличение его концентрации в плазме как белка острой фазы, синтезируемого в ответ на воспаление. Однако современные представления о многообразии ролей ферритина доказывают: гиперферритинемия может возникать вследствие старения и истощения редокс-систем организма, ферроптоза и иммунного гемохроматоза. Более того, ферритин сам может служить провоспалительным медиатором, а также повышаться в связи с развитием гемофагоцитарного синдрома, как это было показано в работе Кокиной М.Ю. с соавторами [29]. Отдельного внимания заслуживает гематотоксичность SARS-CoV-2, индуцирующая внутрисосудистый гемолиз, выход свободного железа, обладающего значительным редокс-потенциалом в плазму на фоне активации каскадов коагуляции [25; 30]. Существуют теории о гемоглобинопатическом действии вируса при его прямом воздействии на рецепторы эритроцитов, а также гепцидин-мимикрическом действии SARS-CoV-2 [31; 32]. Вирус может как вызывать гемолиз эритроцитов, так и препятствовать синтезу функционального гемоглобина. При этом синтезируются аномальные формы, не способные к переносу кислорода и усугубляющие гипоксию [30]. Организм, находясь в состоянии окислительного стресса, вызванного цитокиновым штормом и гиперпродукцией активных форм кислорода, пытается минимизировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и высвобождает трехвалентный ион железа из молекул гемоглобина. Таким образом, у пациентов на фоне системного воспаления может возникать ферремия, сводящаяся к секвестрации железа макрофагами и клетками нейроглии [32-34]. Важно, что скорость и эффективность данной системы замедляется с возрастом, что в совокупности с разной скоростью перфузии сосудов головного мозга приводит к избирательному накоплению железа в участках серого и белого вещества [30; 33]. Физиологическое накопление железа в организме состоит в его отложении при старении в связи со снижением активности антиоксидантных

систем организма (ферроптоз) [32]. Но данные о нейротропности SARS-CoV-2 и, следовательно, вызываемого им нейровоспаления, служат прогностическим признаком патологического отложения железа в центральной нервной системе.

Роли железа в нервной системе разнообразны: оно играет роль в нейротрансмиссии, миелинизации нервных волокон, делении нервных клеток. Его концентрация тщательно регулируется, избытки запасаются в виде ферритина и нейромеланина [35]. Реакции поступления эндогенного железа при воспалении, вызванном COVID-19, могут и не претерпевать особых изменений, в то время как регуляция его концентрации нарушена гепсидин-мимикрирующим действием SARS-CoV-2 [31; 32]. Гепсидин - белок острой фазы, экспрессируемый в печени. Его функция заключена в ингибировании ферропортина, который является единственным белком-экспортером железа за пределы клеток, тем самым способствуя проникновению железа в клетки. Избыток гепсидина может вызвать ферроптоз. Возможно, вирус SARS-CoV-2 имитирует действия гепсидина, тем самым увеличивает циркулирующий и тканевой ферритин, влияя на печень, селезенку, костный мозг и мышцы [31; 36].

Теперь можно проследить логическую цепочку, возникающую между нарушениями в метаболизме железа, в особенности влияния на него продукции активных форм кислорода и гепсидин-подобного действия SARS-CoV-2, и патогенезом когнитивных расстройств в контексте постковидного синдрома. Политропность вируса ко многим системам органов, в частности к нервной, ассоциирована с первично возникающими сосудистыми реакциями в связи с дисрегуляцией ренин-ангиотенин-альдостероновой системы, вазоконстрикцией и гипоксией. Последняя является ключевым фактором в развитии воспаления и нарушении работы многих систем.

Нейротропность SARS-CoV-2. Теории патогенеза «мозгового тумана» («Brain fog»)

О том, что вирус имеет аффинитет к нервным клеткам, стало понятно не сразу. Только после участвовавших жалоб на быструю утомляемость, головную боль, одышку, выпадение волос и снижение внимания был подробнее описан механизм его нейропатического действия. Выделяют два основных пути распространения: гематогенный и транснейрональный. То, что вирус вызывает нейровоспаление, связано с активной экспрессией рецепторов АПФ-2 и TMPRSS2 в головном мозге, а также с его гематогенным распространением из очагов первичного поражения при условии несостоятельности гематоэнцефалического барьера ввиду его повреждения АФК и действия провоспалительных медиаторов. Транснейрональный путь интересен открытием у SARS-CoV-2 возможности к аксоаксональному транспорту в головном мозге, anterо- и ретроградному движению в ЦНС. Проникновение вируса в ЦНС возможно через обонятельный нерв. Достигая решетчатой пластинки, он достигает и своих мишеней:

клеток обонятельной слизистой оболочки человека, высоко экспрессирующих оба белковых рецептора: АПФ-2 и TMPRSS2 [34; 37].

Помимо двух рассмотренных механизмов COVID-19-опосредованного повреждения нейроцитов, интересно отметить его косвенное действие, затрагивающее трофику головного мозга. В норме в микроглии происходит экспрессия особого протеина – BDNF (brain-derived neurotrophic factor – мозговой нейротрофический фактор). Физиологические влияния BDNF основаны на связывании с рецепторами нервных окончаний, что приводит к активации дальнейших многоступенчатых сигнальных каскадов, отвечающих за репарацию и нейропротекцию [38]. В исследовании, проведенном зарубежными коллегами, явно продемонстрирована корреляция между симптомокомплексом «мозгового тумана» и повышением концентрации нейрорегенеративного фактора BDNF [39]. Термин «brain fog» («мозговой туман»), был впервые описан в зарубежной литературе в 2020 году [40]. Даже после полного клинического выздоровления у пациентов отмечаются жалобы на расстройства астенического спектра. Причем инструментальными методами было доказано ухудшение трофики гипоталамических структур и всего мозгового вещества в целом [41]. Данное влияние опосредуется прямым действием SARS-CoV-2 также на функции рецепторов АПФ-2. Дело в том, что известный гептапептид ангиотензин 1-7, являющийся результатом расщепления его предшественника посредством АПФ-2, участвует в повышении уровня мозгового нейротрофического фактора, опосредуемого через MAS-рецепторы ангиотензина. Снижение экспрессии ACE2 рецепторов при их блокаде вирусом понижает уровень BDNF, оказывает гипотрофическое влияние и, следовательно, ведет к нейродегенерации и развитию «мозгового тумана» [42; 43].

Заключение

Эволюционно в человеческом организме сформировались метаболические пути, ограничивающие поступление и предотвращающие накопление свободных ионов железа, обладающих высокой редокс-активностью. Но вирус SARS-CoV-2 дестабилизирует большинство из них, усугубляя и без того реакцию гипервоспаления, носящую мультисистемный характер в связи с вовлечением сосудистого эндотелия, выступающего крупнейшей иммунной матрицей воспаления. Наиболее серьезные последствия в этом случае отмечаются именно в центральной нервной системе, где избытки железа накапливаются в больших количествах, особенно у лиц пожилого возраста, у которых накопление железа в глии и нейронах головного мозга носит физиологический характер. Нейровоспаление, индуцированное плеiotропным действием вируса SARS-CoV-2 на сосудистый эндотелий, даже после клинического выздоровления заставляет пациентов чувствовать эмоциональный и психический дискомфорт в связи со спутанностью сознания, цефалгиями. Ухудшение трофики

на клеточном уровне в головном мозге является современной патогенетической основой длительных когнитивных нарушений в контексте перенесенного COVID-19. А замкнутый круг эндотелиопатии, возникающий в связи с глобальной дисрегуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с признаками имеющейся васкулопатии, может формировать предпосылки для возникновения гипертонической болезни. В связи с необходимостью протекции нервной, сердечно-сосудистых систем в контексте постинфекционного мультисистемного повреждения множества клеточных и тканевых структур SARS-CoV-2, целесообразно вести учет сывороточных маркеров метаболизма железа, нейрорегенеративных факторов, острофазных белков воспалительного ответа. Указанные патогенетические механизмы лежат в основе формирования постинфекционного когнитивного дефицита, так называемого мозгового тумана, вызванного как прямым, так и косвенным действием вируса на трофику нейроцитов и метаболизм эндогенного железа и формирующегося вследствие функционирования патогенетической оси «окислительный стресс – ферремия – эндотелит – нейровоспаление».

Список литературы

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. № 15 (5). С. 499-514. URL: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/1081>
2. Chua P.E.Y., Shah S.U., Gui H., Koh J., Somani J., Pang J. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: a systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Investig Med. 2021. Vol. 69. Is. 7. P. 287-1296. DOI: 10.1136/jim-2021-001858.
3. Лукашев А.Н. COVID-19: год вместе // Журнал инфектологии. 2021. № 13 (1). С. 5-12. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12.
4. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Бедова М.А. Аносмия и агевзия у пациентов с инфекцией COVID-19 // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2020. Т. 26. № 3. С. 23-28. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44192380>.
5. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности

оптимизации антидиарейной терапии // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 8. С. 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020.

6. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы и метаанализ // Университетский терапевтический вестник. 2022. № 4 (4). С. 5-15. DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001.

7. Сарсенбаева А.С. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 (обзор актуальной литературы и собственные наблюдения) // Непрерывное медицинское образование и наука. 2020. № 15 (4). С. 14-18. URL: <https://medj.rucml.ru/journal/4e432d434d454441532d41525449434c452d323032302d31352d342d302d31342d3138/>

8. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 6. С. 93–99. DOI: 10.17116/jnevro202112106193.

9. Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции // Consilium Medicum. 2024. Т. 26. № 11. С. 719–732. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202965.

10. Beyerstedt, S., Casaro, E.B. & Rangel, É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection // Eur J. Clin Microbiol Infect Dis. 2021. Vol. 40. Is. 5. P. 905–919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.

11. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез COVID-19. Здоровье Ребенка. 2020. № 2. С. 133-143. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598

12. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия // Кардиологический вестник. 2022. № 17 (1). С. 21-28. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20221701121.

13. Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Ющук Е.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы // Терапевтический архив. 2021. Т. 93 № 9. С. 1091–1099. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201036.

14. Ниязов Р.М., Савченко Я.В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2. эпидемиология, патогенез. клинические проявления, связанные с желудочно-кишечным трактом // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 64-78. DOI: 10.56871/UTJ.2024.52.56.006.

15. Fodor A., Tiperciuc B., Login C., Orasan O.H., Lazar A.L., Buchman C., Hanghicele P., Sitar-Taut A., Suharoschi R., Vulturar R., Cozma A. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative

Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. DOI: 10.1155/2021/8671713.

16. Лянг О.В., Солдатов М.А., Климов Л.В., Киселева Т.В., Марская Н.А., Шамалов Н.А. Лабораторные маркеры эндотелиальной деструкции и активации гемостаза у пациентов с инсультом и COVID-19 // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025. Т. 27. № 1. С. 50-55. DOI: 10.47183/mes.2025-266.

17. Бурдиенко Т.О. Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией // *Acta Biomedica Scientifica*. 2024. Т. 9. № 4. С. 75-82. DOI: 10.29413/ABS.2024-9.4.9.

18. Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных Covid-19 - ключевой механизм развития осложнений // *Системные гипертензии*. 2022. № 4. С. 37-44. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-4-37-44.

19. Abrashev H., Abrasheva D., Nikolov N., Ananiev J., Georgieva E. A Systematic Review of Endothelial Dysfunction in Chronic Venous Disease-Inflammation, Oxidative Stress, and Shear Stress // *Int. J. Mol. Sci*. 2025. Vol. 26. Is. 8. P. 3660. doi: 10.3390/ijms26083660.

20. Ащина Л. А., Баранова Н. И., Болгова А. И. Показатели функциональной активности нейтрофилов как предикторы тяжести COVID 19 // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2023/ №. 2. С. 53. DOI: 10.14427/jipai.2023.2.52.

21. Шукалович О. А., Туровина Е. Ф. Подходы к персонификации программ реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 // *Курортная медицина*. 2024. № 2. С. 127-132. DOI: 10.24412/2304-0343-2024_2_127.

22. Федорова Н. Д, Сумбатьян Д.А., Стукова М.А., Иванов А.В., Семенова Е.В., Филатов М.В., Варфоломеева Е.Ю. Вирусные инфекции влияют на функциональную активность нейтрофилов периферической крови // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. 2021. Т. 6. № 1. С. 115. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48199459>.

23. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. № 1–2. С. 65–74. DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-1–2-65-74.

24. Царева Н.А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 // *Пульмонология*. 2023. Т. 33. № 4. С. 525–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532.

25. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз-цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. № 3 (97). С. 25-30. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30.

26. Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера // Современная ревматология. 2022. Т. 16. № 2. С. 74-80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека // Терапевтический архив. 2024. Т. 96. №. 8. С. 826-835. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
28. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18. № 4. С. 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
29. Кокина М.Ю., Алексеева Е.И., Фомина Д.С. Клинико-лабораторные характеристики вторичного гемофагоцитарного синдрома до и после начала пандемии COVID-19 // Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № 3S. С. 20-21. URL: <https://elibrary.ru/ewfsdu>
30. Кручинина М.В., Громов А.А., Кручинина Э.В. Структурно-функциональные изменения эритроцитов, ассоциированные с развитием тромбоза и нарушениями гемостаза // Атеросклероз. 2022. № 18 (2). С. 172–174. DOI: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-165-179.
31. Parham E., Ahmad M., Falasca M. Haematological Manifestations of SARS-CoV-2: Insights into Erythropoiesis, Hepcidin Regulation, and Cytokine Storm // Int. J. Mol. Sci. 2025. Vol. 26. Is. 3. P. 874. DOI: 10.3390/ijms26030874.
32. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. 2022. Т. 94. № 12. С. 1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996.
33. Bolandghamat S., Behnam-Rassouli M. Iron role paradox in nerve degeneration and regeneration // Physiol Rep. 2024. № 12 (1). DOI: 10.14814/phy2.15908.
34. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарёв В.А., Скрипченко Н.В. Инфекционная гипотеза нейродегенеративных заболеваний. Что может ждать нас после пандемии COVID-19? // Российский неврологический журнал. 2022. Т. 27. № 3. С. 64–73. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-3-64-73.
35. Peng Y., Chang X., Lang M. Iron Homeostasis Disorder and Alzheimer's Disease // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. Is. 2. P. 12442. DOI: 10.3390/ijms222212442.
36. Shah A., Frost J.N., Aaron L., Donovan K., Drakesmith H. Collaborators. Systemic hypoferremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19 // Crit Care. 2020. Vol. 24. Is. 1. P. 320. DOI: 10.1186/s13054-020-03051-w.

37. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. Т. 14. № 3. С. 4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11.
38. Карабанов С.Ю., Кибиткина А.А., Василевская Е.Р., Федулова Л.В. Изменения молекулярной сигнализации ключевых нейротрофических факторов в мозге при развитии аффективных нарушений // Гены и клетки. 2024. Т. 19. № 3. DOI: 10.17816/gc631853.
39. Neves C.A.M., Dorneles G.P, Teixeira P.C., Santana Filho P.C., Peres A., Boeck C.R., Rotta L.N., Thompson C.E., Romão P.R.T. Neuroinflammation in Severe COVID-19: The Dynamics of Inflammatory and Brain Injury Markers During Hospitalization // Mol. Neurobiol. 2025. Vol. 62. Is. 4. P. 4264-4273. DOI: 10.1007/s12035-024-04551-4.
40. Theoharides T.C., Conti P. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome, or is it Mast Cell Activation Syndrome? // J. Biol Regul Homeost Agents. 2020. Vol. 34. Is. 5. P. 1633-1636. DOI: 10.23812/20-EDIT3.
41. Захаров В.В., Громова Д.О., Эдильгиреева Л.А., Садуллаева Т.А. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19 // ПМЖ. 2022. № 4. С. 15-19. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_astenicheskie_rasstroystva_posle_COVID-19/#
42. Zhou Q. et al. Activation of ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis improves cognitive dysfunction induced by isoflurane in mice via inhibiting oxidative stress // Journal of Anesthesia and Translational Medicine. 2024. Vol. 3. Is. 3. P. 123-131. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3506360/v1.
43. Demir B., Beyazyüz E., Beyazyüz M. et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2023. Vol. 273. Is. 6. P. 1339-1347. DOI: 10.1007/s00406-022-01514-5.