

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616.98:578.834.1:616.8–092  
doi:10.18499/2225-7357-2026-15-1-85-94  
1.5.22 – клеточная биология



## Клеточные и молекулярные механизмы нейропластичности, эксайтотоксичности и нейродегенерации при коронавирусной инфекции

А. О. Михайлов✉

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Аннотация.** Неврологические осложнения COVID-19, особенно в рамках постковидного синдрома, представляют собой серьезную проблему мирового здравоохранения. Патофизиологические основы этих состояний остаются не до конца изученными. Цель данного обзора – систематизировать и проанализировать современные данные о взаимосвязанных клеточных и молекулярных механизмах эксайтотоксичности, нейродегенерации и нарушений нейропластичности, лежащих в основе поражения центральной нервной системы (ЦНС) при инфекции SARS-CoV-2. Для подготовки обзора был проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также с использованием поисковой системы Google Scholar для расширения охвата и включения российских научных публикаций. Поиск осуществлялся по ключевым словам на английском и русском языках (“COVID-19”, “нейровоспаление”, “excitotoxicity”, “нейродегенерация”, “neuroplasticity” и их комбинациям), что первоначально выявило 762 публикации. После удаления дубликатов и скрининга названий и аннотаций для углубленного анализа было отобрано 215 статей. На этапе полного прочтения были исключены работы, не содержащие данных о фундаментальных механизмах, а также краткие сообщения. В итоговый синтез вошли 80 наиболее релевантных источников, включая международные и отечественные исследования. Анализ показал, что индуцированное вирусом нейровоспаление является центральным звеном, запускающим глутаматную дисрегуляцию и эксайтотоксический каскад, приводящий к острой гибели нейронов. Эти процессы, в свою очередь, способствуют развитию долгосрочных нейродегенеративных изменений. Установлено, что совокупное действие этих факторов приводит к глубокому нарушению синаптической и структурной нейропластичности, что является молекулярной основой стойких когнитивных и аффективных расстройств. Понимание этого патологического континуума необходимо для разработки эффективных нейропротекторных стратегий.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; нейродегенерация; нейропластичность; эксайтотоксичность; нейровоспаление; когнитивные функции

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Михайлов А.О. Клеточные и молекулярные механизмы нейропластичности, эксайтотоксичности и нейродегенерации при коронавирусной инфекции // Журнал анатомии и гистопатологии. 2026. Т. 15, №1. С. 85–94. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-85-94>

REVIEW ARTICLES

Review article

## Cellular and Molecular Mechanisms of Neuroplasticity, Excitotoxicity, and Neurodegeneration in Coronavirus Infection

А. О. Mikhailov✉

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Abstract.** Neurological complications of COVID-19, particularly as part of the post-COVID-19 syndrome, represent a major global public health concern. The pathophysiological underpinnings of these conditions remain incompletely understood. The aim of this review is to systematize and analyze the current data on the interconnected cellular and molecular mechanisms of excitotoxicity, neurodegeneration, and impaired neuroplasticity underlying the central nervous system (CNS) damage in SARS-CoV-2 infection. For this review, a systematic literature search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, as well as using the Google Scholar search engine to broaden the scope and include Russian scientific publications. The search was performed using keywords in both English and Russian (“COVID-19”, “neuroinflammation”, “excitotoxicity”, “нейродегенерация”, “neuroplasticity”, and their combinations), which initially yielded 762 publications. After removing duplicates and screening titles and abstracts, 215 articles were selected for in-depth analysis. During

the full-text review, articles lacking data on fundamental mechanisms and brief communications were excluded. The final synthesis included 80 of the most relevant sources, comprising both international and Russian studies. The analysis revealed that virus-induced neuroinflammation is a pivotal element that triggers glutamate dysregulation and an excitotoxic cascade, leading to acute neuronal death. These processes, in turn, contribute to the development of long-term neurodegenerative changes. The cumulative effect of these factors was found to cause a profound disruption of synaptic and structural neuroplasticity, which constitutes the molecular basis for persistent cognitive and affective disorders. Understanding this pathological continuum is essential for developing effective neuroprotective strategies.

**Keywords:** coronavirus infection; neurodegeneration; neuroplasticity; excitotoxicity; neuroinflammation, cognitive functions

**Conflict of interests:** the author declares no conflict of interests.

**For citation:** Mikhailov A.O. Cellular and molecular mechanisms of neuroplasticity, excitotoxicity, and neurodegeneration in coronavirus infection. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2026. V. 15, №1. P. 85–94. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-85-94>

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала одним из самых серьезных глобальных кризисов в области здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918 г., приведя к более чем 6 миллионам летальных исходов [2, 16]. Накопленные клинические данные свидетельствуют, что наряду с респираторными и желудочно-кишечными симптомами, инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с развитием краткосрочных и долгосрочных неврологических и психиатрических проявлений. У пациентов могут наблюдаться anosmia, когнитивные расстройства и дефицит внимания, известные как «мозговой туман», а также впервые возникшие тревожность, депрессия, психозы, судороги и суицидальное поведение. Важно, что эти проявления могут возникать независимо от респираторных симптомов и не быть следствием дыхательной недостаточности, что указывает на прямое или опосредованное поражение головного мозга [11, 47, 75].

Данные исследований, проведенных в Германии и Великобритании, показывают, что нейропсихиатрические симптомы в рамках «постковидного» синдрома регистрируются у 20–70% пациентов, включая лиц молодого возраста, и могут персистировать в течение нескольких месяцев после разрешения респираторной инфекции. Это свидетельствует о продолжительном и отсроченном влиянии вируса на центральную нервную систему (ЦНС) [11, 75].

Систематический обзор и метаанализ 2023 года показал, что до 30% пациентов с COVID-19 испытывали как минимум одно нейропсихиатрическое проявление, среди которых наиболее частыми были астения, головная боль, нарушения концентрации внимания и памяти. Частота данных симптомов особенно высока среди пожилых людей с сопутствующей патологией, что повышает у них риск развития деменции и других когнитивных нарушений [4]. У части пациентов симптоматика сохраняется до одного года после перенесенной инфекции [24].

Эпидемиологические данные и широкий спектр нейропсихиатрических последст-

вий COVID-19 обуславливают необходимость углубленного изучения клеточных и молекулярных механизмов поражения ЦНС [1]. Ключевое значение приобретает исследование процессов нейродегенерации и нарушения нейропластичности, которые могут лежать в основе долгосрочных нейропсихиатрических расстройств [3]. Понимание этих механизмов является фундаментальной основой для разработки персонализированных стратегий терапии и профилактики.

## Пути и механизмы проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС

Основным рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [52]. Однако в поражении ЦНС могут участвовать и другие потенциальные рецепторы и кофакторы, включая С-тип лектины, специфичный для дендритных клеток неинтегриновый белок, связывающий межклеточную адгезионную молекулу 3 (DC-SIGN), специфичный для печени и лимфатических узлов неинтегриновый белок, связывающий межклеточную адгезионную молекулу 3 (L-SIGN), кластер дифференцировки 147 (CD147) и нейропиплин-1 (NRP1). Процесс входа вируса также облегчают клеточные ферменты, такие как трансмембранный протеаза, серин 2 (TMPRSS2) и катепсин L [28].

Экспрессия ряда этих рецепторов на человеческих астроцитах и перицитах создает предпосылки для прямого инфицирования клеток ЦНС вирусом SARS-CoV-2, в дополнение к его опосредованному, провоспалительному воздействию [10, 43, 44]. В пользу этого свидетельствуют результаты посмертных морфологических исследований, которые выявили присутствие вируса в ткани головного мозга даже у пациентов без выраженных неврологических симптомов [65]. Кроме того, эксперименты на трансгенных мышях K18-hACE2, экспрессирующих человеческий ACE2, продемонстрировали признаки нейрональной инвазии SARS-CoV-2 в различные отделы мозга [30].

В настоящее время рассматриваются два основных пути проникновения

SARS-CoV-2 в ЦНС: через барьерные структуры – гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематоцереброспинальный (ГЦСБ) барьеры, а также посредством прямой нейрональной инвазии [71].

Данные *in vitro* и *in vivo* указывают на возможность вируса пересекать ГЭБ. Эксперименты на культурах эндотелиальных клеток микрососудов мозга человека продемонстрировали способность SARS-CoV-2 инфицировать эти клетки и реплицироваться в них, хотя и без выраженного цитопатического эффекта [77]. Исследования на животных моделях подтвердили эти наблюдения: после внутривенного введения радиоактивно меченного S1-домена спайкового белка было показано его проникновение через ГЭБ в паренхиму мозга посредством ACE2-опосредованного адсорбционного трансцитоза [56]. Более того, на моделях ГЭБ, созданных с использованием эндотелиальных клеток, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC-ВЕСС), была подтверждена репликация вируса с его последующим высвобождением в базолатеральном направлении (в сторону нервной ткани). Специфичность этого механизма подтверждается тем, что блокирование взаимодействия вируса с рецепторами ACE2 и NRP1, а также ингибирование фермента TMPRSS2 нафамостатом, эффективно снижало проникновение вируса через эндотелиальный барьер [39, 68].

Несмотря на доказательства возможности преодоления ГЭБ, все больше данных свидетельствует о том, что ГЦСБ, формируемый эпителием сосудистого сплетения, является более уязвимой структурой и основными «воротами» для вируса. Исследование L. Pellegrini и соавт. на органоидах мозга показало, что SARS-CoV-2 избирательно инфицирует клетки сосудистого сплетения, экспрессирующие ACE2 и TMPRSS2, в то время как нейроны и их предшественники остаются резистентными к инфекции [51]. В другом исследовании с использованием моделей на основе iPSC было установлено, что эпителиальные клетки ГЦСБ экспрессируют значительно более высокие уровни ACE2 и TMPRSS2 по сравнению с эндотелиальными клетками и перicyтами ГЭБ, что обуславливает их повышенную восприимчивость к вирусу [66]. Оба исследования показали, что инфицирование происходит преимущественно со стороны базальной мембраны, что указывает на гематогенный путь как основной источник вирусного вторжения. Ключевым подтверждением этого механизма стало обнаружение транскриптов S-белка в эпителиальных клетках сосудистого сплетения у умерших пациентов с COVID-19 [66].

Таким образом, экспериментальные данные указывают на существование двух потенциальных гематогенных путей проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС. Однако совокуп-

ность доказательств свидетельствует о доминирующей роли инфицирования эпителия сосудистого сплетения и нарушения функции ГЦСБ. При этом системный воспалительный ответ, индуцированный SARS-CoV-2, может вторично повреждать ГЭБ, повышая его проницаемость и усугубляя нейровоспаление [25].

Помимо пересечения ГЭБ и ГЦСБ, SARS-CoV-2 способен проникать в ЦНС нейрональными путями. Ключевая роль в этом процессе отводится обонятельному нерву, поскольку вирусные частицы и РНК были обнаружены как в обонятельной слизистой, так и в нейроанатомически связанных с ней структурах [47]. В экспериментах на мышах K18-hACE2 вирусные маркеры выявлялись в обонятельной слизистой уже на 2-й день после инфицирования, с последующим распространением по структурам головного мозга к 4-му дню и достижением пиковой концентрации на 6–7-й день [72]. Аутопсийные данные подтверждают наличие повреждений с градиентом выраженности, который убывал по мере удаления от обонятельного нерва к другим отделам мозга [15]. Также было задокументировано вовлечение языкоглоточного и блуждающего нервов и показана возможность антероградного и ретроградного аксонального транспорта вируса *in vitro* [68]. В то же время другие аутопсийные исследования указывают на существование фибробластного барьера, который может препятствовать инфицированию обонятельного нерва, а также на отсутствие вируса в обонятельной луковице [34], что ставит под сомнение клиническую значимость этого пути для человека.

К другим гипотетическим механизмам относят инвазию через периферические нервы (аналогично полио- и рабдовирусам) или перенос вируса инфицированными лейкоцитами через ГЭБ по модели «тройного коня», описанной для ВИЧ и вируса Зика [46]. Тем не менее, несмотря на доказательства нейрональной инвазии, вирусная нагрузка в тканях мозга в большинстве аутопсийных исследований была крайне низкой и, по-видимому, недостаточной для объяснения наблюдаемых патоморфологических изменений [37]. Аналогично, РНК SARS-CoV-2 и интратекальные антитела в спинномозговой жидкости обнаруживались лишь в редких случаях [68]. Эти данные позволяют заключить, что неврологические осложнения COVID-19, вероятно, обусловлены преимущественно косвенными механизмами, а не прямым вирусным повреждением ЦНС.

### **Механизмы повреждения клеток ЦНС, нейродегенерации и нарушения нейропластичности**

Проникая в ЦНС, SARS-CoV-2 поражает как нейроны, так и глиальные клетки, напрямую воздействуя на клеточные механизмы

нейропластичности. Так, посмертные исследования выявили присутствие вируса в головном мозге пациентов, а повышение сывороточных маркеров аксонального (sNfL) и астроцитарного (GFAP) повреждения коррелировало с тяжестью заболевания и внутрибольничной смертностью [54, 68]. Эксперименты на кортикальных органоидах показали, что SARS-CoV-2 эффективно реплицируется в нейронах, вызывая их гибель и потерю возбуждающих синапсов [48]. Установлено, что вирус нарушает транскрипционные и метаболические процессы нейронов, что приводит к формированию локальной токсичной среды, усугубляющей повреждение соседних, неинфицированных клеток [62]. Примечательно, что противовирусный препарат софосбувир способен ингибировать репликацию вируса и предотвращать эти патологические изменения *in vitro* [48]. Кроме того, S-белок способен индуцировать слияние нейронов между собой и с глиальными клетками с образованием синцитиев. Этот процесс, способствующий обмену макромолекулами и органеллами, приводит к тяжелым нарушениям нейрональной активности даже без прямой гибели клеток, хотя его вклад считается менее значимым по сравнению с нейровоспалением [68].

Астроциты, несмотря на низкую экспрессию ACE2, также подвержены инфицированию через рецептор NRP1, что поддерживает вирусную репликацию [21, 38]. В инфицированных астроцитах нарушаются сигнальные пути интерферонов (I–III типов) и активируются сенсоры врожденного иммунитета (RIG-I, MDA5, NOD2), что стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов. Это сопровождается интенсификацией окислительного метаболизма и снижением нейротрофической поддержки, приводя к вторичной гибели нейронов [18, 68, 71]. Нарушение астроцитарного метаболизма затрагивает астроцитарно-нейрональный лактатный челнок (ANLS), критически важный для процессов памяти и обучения, что может лежать в основе когнитивных нарушений. Более того, дисфункция астроцитов, подтверждаемая повышением уровня белка S100b, ведет к нарушению целостности ГЭБ, указывая на общие патогенетические звенья между COVID-19 и классическими нейродегенеративными заболеваниями [18, 68, 71].

Олигодендроциты, ответственные за миелинизацию аксонов, также являются мишенью SARS-CoV-2. Даже при легкой форме инфекции в экспериментах на животных наблюдались демиелинизация, потеря зрелых олигодендроцитов и истощение их клеток-предшественников [26]. Поскольку ремиелинизация является формой структурной пластичности и участвует в консолидации памяти, ее нарушение вносит вклад в развитие когнитивного дефицита [64].

Реакция микроглии на SARS-CoV-2 носит двойственный характер. Во-первых, происходит ее мощная провоспалительная активация, опосредованная S-белком. Он через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) индуцирует секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), а также активирует инфламмосомы NLRP3 по оси ACE2–NF- $\kappa$ B [18, 68, 71]. Во-вторых, возможно прямое инфицирование микроглии через рецептор DPP4, что запускает стресс эндоплазматического ретикулума, апоптоз и, как следствие, ослабляет иммунный контроль [29]. Активированная микроглия усиливает фагоцитоз синапсов, что было продемонстрировано на органоидах и связано с активацией интерферонового пути, приводя к утрате синаптической плотности [60]. Наконец, SARS-CoV-2 нарушает пуриnergическую сигнализацию: S-белок стимулирует секрецию АТФ и повышает экспрессию пуриnergических рецепторов (P2X7, P2Y1, P2Y12), вовлеченных в процессы нейровоспаления и нейродегенерации [9, 68, 71].

Таким образом, совокупность представленных данных указывает, что SARS-CoV-2 нарушает клеточные и молекулярные механизмы нейропластичности через прямое повреждение нейронов, дисфункцию глии и хроническую провоспалительную активацию микроглии.

Аносмия, один из наиболее частых ранних симптомов COVID-19, служит ярким примером локального неврологического поражения. В острой фазе она обусловлена преимущественно поражением поддерживающих клеток обонятельного эпителия (включая стволовые и периваскулярные), экспрессирующих ACE2, в то время как сами обонятельные сенсорные нейроны остаются интактными [12, 35, 78]. Однако патогенез долгосрочной аносмии более сложен. Предполагается, что вирусное воспаление в микроокружении опосредованно нарушает экспрессию генов обонятельных рецепторов и ремоделирует ядерную архитектуру сенсорных нейронов, в частности организацию специфических геномных компартментов (OP) [20, 68]. Поскольку формирование этих структур происходит в процессе дифференцировки, их дезорганизация в зрелых нейронах может носить необратимый характер, что объясняет стойкую постковидную гипосмию [40].

Эндотелиальная дисфункция является центральным звеном в патогенезе многих системных проявлений COVID-19. Однако в ЦНС вирус реализует и специфические механизмы повреждения невровакулярной единицы. Исследование Wenzel и соавт. показало, что вирусная протеаза Mpro разрушает эндотелий капилляров мозга путем расщепления и инактивации NEMO — ключевого белка в сигнальном каскаде NF- $\kappa$ B. Блокада NEMO нарушает IL-1 $\beta$ -зависимую активацию NF- $\kappa$ B, что

запускает апоптоз эндотелиальных клеток, приводит к потере перicyтарного покрытия и реактивному астроглиозу (рост GFAP) [74]. Совокупность этих нарушений вызывает редукцию сосудистой сети, ишемию и нейровоспаление. Активация альтернативного пути клеточной гибели, опосредованного RIPK, дополнительно связывает это повреждение с патогенезом цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [13, 19].

Нарушение микроциркуляции также связано с прямым воздействием SARS-CoV-2 на перicyты. Установлено, что S-белок индуцирует в них колебания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , окислительный стресс (рост ROS и RNS) и секрецию провоспалительного цитокина MIF. Одновременно связывание вируса с ACE2 на перicyтах нарушает баланс в системе ренин-ангиотензин, способствуя вазоконстрикции, снижению перфузии и микротромбообразованию. Важно отметить, что эти патологические процессы усугубляются в условиях гипоксии, которая сама по себе повышает экспрессию ACE2, замыкая порочный круг [27, 33].

#### **Механизм развития глутаматергической эксайтотоксичности и ее роль в повреждении нейронов**

Глутаматергическая эксайтотоксичность представляет собой ключевой патологический процесс, лежащий в основе нейродегенерации. Он инициируется избыточной активацией глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов, что приводит к неконтролируемому входу ионов  $Ca^{2+}$  в нейроны. Последующая активация кальций-зависимых ферментов вызывает повреждение клеточных мембран, митохондрий и ДНК, что в конечном итоге ведет к гибели клетки [22, 71, 79].

При COVID-19 данный механизм запускается на фоне вирус-индуцированного нейровоспаления и реактивного астроцитоза. Инфицированные или реактивные астроциты теряют способность поддерживать гомеостаз глутамата из-за снижения экспрессии его основного транспортера, EAAT2, что является следствием провоспалительной активации сигнального пути NF- $\kappa$ B [14, 49, 58, 63]. Накопление глутамата во внеклеточном пространстве вызывает гипервозбудимость нейронов и их повреждение. Этот процесс усугубляется дисфункцией астроцитарного антипортера xCT (SLC7A11), что нарушает синтез глутатиона и усиливает окислительный стресс. В свою очередь, активированная микроглия вносит вклад в эксайтотоксичность, продуцируя из триптофана кинолиновую кислоту – эндогенный агонист NMDA-рецепторов. Совокупность этих процессов может приводить к aberrантной долговременной потенциации (misguided LTP), окситозу и служить патофизиологической основой для нейропсихиатрических сим-

птомов и хронической усталости при постковидном синдроме [17, 49].

#### **Взаимосвязь клеточных и молекулярных маркеров повреждения ЦНС и отдаленных психических расстройств у больных COVID**

Связь между острым нейровоспалением и стойкими неврологическими последствиями COVID-19 подтверждается на клеточном уровне. Показано, что профили экспрессии генов в микроглии и астроцитах при тяжелом COVID-19 демонстрируют значительное сходство с клеточными изменениями, характерными для классических нейродегенеративных заболеваний [32, 45, 76]. Более того, молекулярные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, пересекаются с патогенетическими путями хронических неврологических расстройств и ассоциированы с генетическими вариантами риска развития шизофрении и депрессии [18, 76].

Продольные клинические исследования подтверждают эту взаимосвязь на уровне биомаркеров. У пациентов с неврологическими жалобами через 1–3 месяца после перенесенной инфекции сохранялись повышенные уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и маркеров нейрональной дисфункции ( $\beta$ -амилоид, общий и фосфорилированный по остатку треонина 181 тау-белок, легкие цепи нейрофиламентов) в биологических жидкостях [18, 59, 67]. Ключевым является тот факт, что концентрации этих маркеров коррелировали с тяжестью когнитивных нарушений и симптомами депрессии, что прямо указывает на роль персистирующего нейровоспаления в патогенезе отдаленных нейропсихиатрических последствий COVID-19.

Исследования также выявили прямую связь между нарушением баланса нейротрофических факторов и развитием психоневрологических расстройств. У пациентов с когнитивными нарушениями после COVID-19 наблюдалось значимое снижение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также нейротрофинов NT-3 и NT-4, что свидетельствует о подавлении механизмов нейропластичности и регенераторного потенциала нервной ткани. Одновременно у пациентов с неврологической симптоматикой были повышены уровни маркеров глиальной активации (S100B) и прямого нейронального повреждения (нейрон-специфическая энолаза, общий тау-белок), причем их концентрация коррелировала с выраженностью симптомов тревоги и депрессии [23, 70].

Эти наблюдения подтверждаются в проспективных исследованиях с использованием высокочувствительных биомаркеров. Так, в работе M.A. Zingagoroli и соавт. (2023) было показано, что у пациентов с COVID-19 при

поступлении в стационар уровни маркеров аксонального (NfL) и астроцитарного (GFAP) повреждения, а также маркера активации миелиодных клеток (sCD163) в плазме были значительно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Наиболее высокие значения наблюдались у пациентов с тяжелым течением заболевания и наличием неврологических симптомов (НС). Примечательно, что у пациентов с НС уровни sCD163 в спинномозговой жидкости (СМЖ) сильно коррелировали с маркерами нейронального повреждения ( $\rho = 0,75$  для NfL;  $\rho = 0,70$  для GFAP). Несмотря на снижение всех маркеров через три месяца после выписки, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и НС сохранялись повышенные уровни sCD163, что указывает на персистирующую активацию микроглии/макрофагов как ключевой фактор повреждения ЦНС [80].

Схожие результаты были получены J. Virhammar и соавт. (2021) при анализе СМЖ у пациентов с неврологическими симптомами на фоне COVID-19. Повышенные уровни NfL, общего тау и GFAP были выявлены у 63%, 37% и 16% пациентов соответственно. При этом концентрация NfL в СМЖ напрямую коррелировала с тяжестью заболевания, длительностью пребывания в отделении реанимации и степенью нарушения сознания, подтверждая роль этого маркера в оценке тяжести острого повреждения ЦНС [73].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что нейровоспалительные процессы в острой фазе COVID-19 запускают стойкое перепрограммирование клеточного фенотипа в ЦНС. Это способствует формированию хронического нейровоспаления, прогрессированию нейродегенерации и нарушению механизмов нейропластичности, что и лежит в основе широкого спектра неврологических и психиатрических проявлений постковидного синдрома.

### **Перспективы диагностики и терапии**

Накопленные данные о патогенезе неврологических осложнений COVID-19 имеют прямые терапевтические и диагностические следствия. Учитывая, что вирусная нагрузка в ЦНС, как правило, низка или неопределима, особенно после острой фазы, прямая противовирусная терапия, вероятно, имеет ограниченную ценность для лечения стойких неврологических симптомов. Это смещает терапевтический фокус с элиминации вируса на модуляцию его последствий, а именно персистирующего нейровоспаления, дисфункции ГЭБ и нарушения механизмов нейропластичности. Хотя отдельные сообщения указывают на потенциальную пользу иммуномодулирующей терапии, ее доказательная база остается фрагментарной, что диктует необходимость проведения крупных проспективных исследований [23, 53, 57].

Ключевым условием для разработки таргетных подходов является создание системы стратификации пациентов на основе объективных биомаркеров. Установлена высокая прогностическая ценность сывороточных маркеров, которые, в отличие от анализа СМЖ, могут быть использованы в широкой клинической практике. Так, уровень нейрофиламента легкой цепи (NfL) в плазме зарекомендовал себя как надежный индикатор нейроаксонального повреждения, ассоциированный с тяжестью COVID-19 и риском неблагоприятного исхода [31, 69]. Аналогично, сывороточный неоптерин, отражающий активацию клеточного иммунитета, коррелирует с тяжестью течения заболевания и смертностью [50].

В терапевтической перспективе наиболее перспективным представляется многоцелевой подход, направленный на разные звенья патогенеза. Ключевыми направлениями являются:

1. Модуляция нейровоспаления, например, через селективное ингибирование сигнального пути IL-6/IL-6R.

2. Прямая нейропротекция. В этом контексте особый интерес представляет терапия, нацеленная на предотвращение эксайтотоксичности. Так, в работе Prantzas и соавт. (2025) было показано, что применение антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин) не только снижало тяжесть COVID-19 у пожилых пациентов, но и повышало выживаемость и уменьшало нейровоспаление в доклинических моделях [55].

3. Поддержка нейропластичности путем стимуляции BDNF-опосредованных сигнальных путей.

4. Стабилизация гематоэнцефалического барьера, что может отслеживаться по динамике уровней GFAP и S100B.

5. Нефармакологические вмешательства, включая когнитивную реабилитацию и психотерапию, которые в будущем могут быть персонализированы на основе профиля биомаркеров пациента [16, 23, 49].

Таким образом, интеграция панели биомаркеров, отражающих различные аспекты патофизиологии (нейровоспаление, нейрональное повреждение, иммунную активацию), в клиническую практику открывает реальные возможности для ранней диагностики и стратификации риска постковидных неврологических осложнений. Дальнейшие многоцентровые исследования с динамическим мониторингом этих маркеров необходимы для валидации их прогностической ценности и создания на их основе таргетных терапевтических протоколов.

### **Заключение**

Коронавирусная инфекция (COVID-19) инициирует многоуровневый патологический

каскад в центральной нервной системе, приводящий к нарушению нейропластичности, хронизации воспаления и запуску нейродегенеративных процессов. Патогенез реализуется через сочетанное действие нескольких механизмов: проникновение вируса через гематоэнцефалический и нейрональные барьеры, прямое повреждение нейронов, а также масштабная дисфункция нейроглии (астроцитов, олигодендроцитов и микроглии), которая поддерживает провоспалительную среду и нарушает метаболическую поддержку нейронов.

Ключевыми клеточными последствиями являются демиелинизация, эксайтотоксичность и усиленный микроглиальный фагоцитоз синапсов, что клинически проявляется когнитивными нарушениями, аффективными расстройствами и другими неврологическими симптомами. Важно отметить, что выявленные клеточные и молекулярные изменения имеют значительное сходство с патогенезом классических нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, что формирует предпосылки для повышенного риска их развития в долгосрочной перспективе.

Все это диктует необходимость разработки комплексного, персонализированного подхода к ведению пациентов, перенесших COVID-19, который должен включать не только симптоматическое лечение, но и стратегии, направленные на подавление хронического нейровоспаления, нейропротекцию и активную когнитивную реабилитацию.

### Список источников / References

1. Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Каниболотский А.А., Келли Е.И. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022;2:49-55.  
Evdokimenko AN, Anufriev PL, Kanibolotsky AA, Kelly EI. Invazija i persistentiia SARS-CoV-2 v tsentral'noi nervnoi sisteme: vzgliad neiromorfologa. [Invasion and persistence of SARS-CoV-2 in the central nervous system: a neuromorphologist's perspective]. *Biulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniiu bolezni Parkinsona i rasstroistv dvizhenii*. 2022;(2):49–55. (In Russ.). doi: 10.24412/2226-079X-2022-12434.
2. Иванис В.А., Попов А.Ф. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;(2):54–59.  
Ivanis VA, Popov AF. Analiz letal'nykh iskhodov ot COVID-19 v Primorskom krae. [Analysis of fatal outcomes from COVID-19 in Primorsky Krai]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2023;(2):54–59. (In Russ.). doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-54-59.
3. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А., Скрипченко Н.В. Инфекционная гипотеза нейродегенеративных заболеваний. Что может ждать нас после пандемии COVID-19? Российский неврологический журнал. 2022;27(3):64–73.  
Litvinenko IV, Lobzin VYu, Pushkarev VA, Skripchenko NV. Infektsionnaya gipoteza neurodegenerativnykh zabolevanii. Chto mozhet zhdad' nas posle pandemii COVID-19? [Infectious hypothesis of neurodegenerative diseases. What may await us after the COVID-19 pandemic?]. *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal*. 2022;27(3):64–73. (In Russ.). doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-3-64-73.
4. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021;40(4):25–32.  
Litvinenko IV, Lobzin VYu, Pushkarev VA. Rol' infektsionnykh agentov v razvitiu neurodegenerativnykh zabolevanii. [The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases]. *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2021;40(4):25–32. (In Russ.). doi: 10.17816/rmmar83615.
5. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021;40(4):13–23.  
Litvinenko IV, Krasakov IV. Narushenie obmena zheleza kak vozmozhnyi mekhanizm razvitiya neurodegeneratsii posle novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. [Proceedings of the Russian Military Medical Academy]. *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2021;40(4):13–23. (In Russ.). doi: 10.17816/rmmar83609.
6. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Струментова Е.С. Роль возбудителей бактериальных и вирусных инфекций в инициации нейродегенеративных заболеваний. Журнал инфектологии. 2021;13(1 S1):77–78.  
Lobzin V.Yu., Litvinenko I.V., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Strumentova E.S. Rol' vzbuditelei bakterial'nykh i virusnykh infektsii v initiatsii neurodegenerativnykh zabolevanii [The role of bacterial and viral pathogens in the initiation of neurodegenerative diseases]. *Zhurnal infektologii*. 2021;13(1 Suppl 1):77–8. (In Russ.).
7. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Пушкарев В.А. Когнитивные нарушения у перенесших COVID-19: «туман в голове» или дебют нейродегенерации? Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022;2:138–40.  
Lobzin V.Yu., Litvinenko I.V., Pushkarev V.A. Kognitivnye narusheniya u perenessikh COVID-19: "tuman v golove" ili debut neurodegeneratsii? [Cognitive impairment in post-COVID-19 patients: "brain fog" or onset of neurodegeneration?]. *Biulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniiu bolezni Parkinsona i rasstroistv dvizhenii*. 2022;2:138–40. (In Russ.).
8. Янишевский С.Н. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии. Нервные болезни. 2022;3:16–23.  
Yanishevskiy S.N. COVID-19, tserebrovaskulyarnaya patologiya i

- neurodegeneratsiya. Osnovnye zakonomernosti i vozmozhnosti terapii [COVID-19, cerebrovascular pathology and neurodegeneration: Key patterns and therapeutic opportunities]. *Nervnye bolezni*. 2022;3:16-23. (In Russ.).
9. Alves VS, Santos SACS, Leite-Aguiar R, Paiva-Pereira E, Dos Reis RR, Calazans ML, et al. SARS-CoV-2 Spike protein alters microglial purinergic signaling. *Front Immunol*. 2023 Apr 11;14:1158460. doi: 10.3389/fimmu.2023.1158460.
  10. Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, Nicholson TR, Vincent A, Pollak TA, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol*. 2022 Jun;269(6):2827-2839. doi: 10.1007/s00415-022-11050-w.
  11. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jun 1;78(6):682-683. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
  12. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, 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 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
  13. Brown WR. A review of string vessels or collapsed, empty basement membrane tubes. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(3):725-39. doi: 10.3233/JAD-2010-100219.
  14. Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, Montana V, Robel S, Ogunrinu T, et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011 Sep 11;17(10):1269-74. doi: 10.1038/nm.2453.
  15. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS -Cov-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anesthesiol*. 2020 Jun;86(6):678-679. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14772-2.
  16. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Aug 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
  17. Chaganti J, Poudel G, Cysique LA, Dore GJ, Kelleher A, Matthews G, et al. Blood brain barrier disruption and glutamatergic excitotoxicity in post-acute sequelae of SARS COV-2 infection cognitive impairment: potential biomarkers and a window into pathogenesis. *Front Neurol*. 2024 May 2;15:1350848. doi: 10.3389/fneur.2024.1350848.
  18. Chagas LDS, Serfaty CA. The Influence of Microglia on Neuroplasticity and Long-Term Cognitive Sequelae in Long COVID: Impacts on Brain Development and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 29;25(7):3819. doi: 10.3390/ijms25073819.
  19. Challa VR, Thore CR, Moody DM, Anstrom JA, Brown WR. Increase of white matter string vessels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2004 Aug;6(4):379-83; discussion 443-9. doi: 10.3233/jad-2004-6404.
  20. Clowney EJ, LeGros MA, Mosley CP, Clowney FG, Markenskoff-Papadimitriou EC, Myllys M, et al. Nuclear aggregation of olfactory receptor genes governs their monogenic expression. *Cell*. 2012 Nov 9;151(4):724-737. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.043.
  21. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Silva LS, Nogueira MH, Antunes ASLM, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Aug 30;119(35):e2200960119. doi: 10.1073/pnas.2200960119.
  22. De Pittà M, Brunel N, Volterra A. Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience*. 2016 May 26;323:43-61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.001.
  23. Edén A, Simrén J, Price RW, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem*. 2021 Oct;159(1):61-77. doi: 10.1111/jnc.15459.
  24. Elboraay T, Ebada MA, Elsayed M, Aboeldahab HA, Salamah HM, Rageh O, et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients. *BMC Neurol*. 2025 Jun 14;25(1):250. doi: 10.1186/s12883-025-04174-9.
  25. Erickson MA, Rhea EM, Knopp RC, Banks WA. Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 6;22(5):2681. doi: 10.3390/ijms22052681.
  26. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2452-2468.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008.
  27. Hirunpattarasilp C, James G, Kwanthongdee J, Freitas F, Huo J, Sethi H, Kittler JT, Owens RJ, McCoy LE, Attwell D. SARS-CoV-2 triggers pericyte-mediated cerebral capillary constriction. *Brain*. 2023 Feb 13;146(2):727-738. doi: 10.1093/brain/awac272.
  28. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
  29. Jeong GU, Lyu J, Kim KD, Chung YC, Yoon GY, Lee S, Hwang I, Shin WH, Ko J, Lee JY, Kwon YC. SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0109122. doi: 10.1128/spectrum.01091-22.
  30. Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shan C, Zhou YW, Shen XR, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):50-58.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.027.
  31. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111.
  32. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2017 Jun 15;169(7):1276-1290.e17. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.018.
  33. Khaddaj-Mallat R, Aldib N, Bernard M, Paquette AS, Ferreira A, Lecordier S, et al. SARS-CoV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein. *Neurobiol Dis*. 2021 Dec;161:105561. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105561.

34. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2021 Nov 24;184(24):5932-5949.e15. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.027.
35. Khan M, Clijsters M, Choi S, Backaert W, Claerhout M, Couvreur F, et al. Anatomical barriers against SARS-CoV-2 neuroinvasion at vulnerable interfaces visualized in deceased COVID-19 patients. *Neuron*. 2022 Dec 7;110(23):3919-3935.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2022.11.007.
36. Kim K, Lee SG, Kegelmann TP, Su ZZ, Das SK, Dash R, et al. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Physiol*. 2011 Oct;226(10):2484-93. doi: 10.1002/jcp.22609.
37. Klein RS. Mechanisms of coronavirus infectious disease 2019-related neurologic diseases. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):392-398. doi: 10.1097/WCO.0000000000001049.
38. Kong W, Montano M, Corley MJ, et al. Neuropilin-1 Mediates SARS-CoV-2 Infection of Astrocytes in Brain Organoids, Inducing Inflammation Leading to Dysfunction and Death of Neurons. *mBio*. 2022;13(6):e0230822. doi:10.1128/mbio.02308-22.
39. Krasemann S, Haferkamp U, Pfefferle S, Woo MS, Heinrich F, Schweizer M, et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*. 2022 Feb 8;17(2):307-320. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.12.011.
40. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med*. 2023 Jan;293(1):82-90. doi: 10.1111/joim.13564.
41. Lee MH, Perl DP, Steiner J, Pasternack N, Li W, Maric D, et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain*. 2022 Jul 29;145(7):2555-2568. doi: 10.1093/brain/awac151.
42. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
43. Malik JR, Acharya A, Avedissian SN, Byrareddy SN, Fletcher CV, Podany AT, et al. ACE-2, TMPRSS2, and Neuropilin-1 Receptor Expression on Human Brain Astrocytes and Pericytes and SARS-CoV-2 Infection Kinetics. *Int J Mol Sci*. 2023 May 11;24(10):8622. doi: 10.3390/ijms24108622.
44. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
45. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, Young JZ, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2019 Jun;570(7761):332-337.
46. McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2011 May;11(5):318-29. doi: 10.1038/nri2971.
47. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
48. Mesci P, de Souza JS, Martin-Sancho L, Macia A, Saleh A, Yin X, et al. SARS-CoV-2 infects human brain organoids causing cell death and loss of synapses that can be rescued by treatment with Sofosbuvir. *PLoS Biol*. 2022 Nov 3;20(11):e3001845. doi: 10.1371/journal.pbio.3001845.
49. Mohamed MS, Johansson A, Jonsson J, Schiöth HB. Dissecting the Molecular Mechanisms Surrounding Post-COVID-19 Syndrome and Neurological Features. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 12;23(8):4275. doi: 10.3390/ijms23084275.
50. Ozger HS, Dizbay M, Corbacioglu SK, Aysert P, Demirbas Z, Tunccan OG, et al. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1520-1525. doi: 10.1002/jmv.26472.
51. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, et al. SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell*. 2020 Dec 3;27(6):951-961.e5. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.001
52. Peng R, Wu LA, Wang Q, Qi J, Gao GF. Cell entry by SARS-CoV-2. *Trends Biochem Sci*. 2021 Oct;46(10):848-860. doi: 10.1016/j.tibs.2021.06.001.
53. Perrin P, Collongues N, Baloglu S, Bedo D, Bassand X, Lavaux T, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. 2021 Jan;28(1):248-258. doi: 10.1111/ene.14491.
54. Plantone D, Locci S, Bergantini L, Manco C, Cortese R, Meocci M, et al. Brain neuronal and glial damage during acute COVID-19 infection in absence of clinical neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Dec;93(12):1343-1348.
55. Prantzalos ER, Chesser JP, Logan JS, McLaurin KA, Anderson CD, Gabbard JD, et al. NMDA receptor antagonists mitigate COVID-19-induced neuroinflammation and improve survival in a mouse model. *Sci Rep*. 2025 Jun 4;15(1):19603. doi: 10.1038/s41598-025-00738-4.
56. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci*. 2021 Mar;24(3):368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8.
57. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070.
58. Saggi R, Schumacher T, Gerich F, Rakers C, Tai K, Delekate A, et al. Astroglial NF-κB contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Aug 4;4(1):76. doi: 10.1186/s40478-016-0350-3.
59. Saito S, Shahbaz S, Luo X, Osman M, Redmond D, Cohen Tervaert JW, et al. Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. *Front Immunol*. 2024

- Jan 18;15:1341843. doi: 10.3389/fimmu.2024.1341843
60. Samudiyata, Oliveira AO, Malwade S, Rufino de Sousa N, Goparaju SK, Gracias J, et al. SARS-CoV-2 promotes microglial synapse elimination in human brain organoids. *Mol Psychiatry*. 2022 Oct;27(10):3939-3950. doi: 10.1038/s41380-022-01786-2.
  61. Schousboe A. Metabolic signaling in the brain and the role of astrocytes in control of glutamate and GABA neurotransmission. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 10;689:11-13. doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.038.
  62. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021 Mar 1;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
  63. Soria FN, Pérez-Samartín A, Martín A, Gona KB, Llop J, Szczupak B, et al. Extrasynaptic glutamate release through cystine/glutamate antiporter contributes to ischemic damage. *J Clin Invest*. 2014 Aug;124(8):3645-55. doi: 10.1172/JCI71886.
  64. Steadman PE, Xia F, Ahmed M, Mocle AJ, Penning ARA, Geraghty AC, et al. Disruption of Oligodendrogenesis Impairs Memory Consolidation in Adult Mice. *Neuron*. 2020 Jan 8;105(1):150-164.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2019.10.013.
  65. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022 Dec;612(7941):758-763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y.
  66. Stüdle C, Nishihara H, Wischnewski S, Kulsvehagen L, Perriot S, Ishikawa H, et al. SARS-CoV-2 infects epithelial cells of the blood-cerebrospinal fluid barrier rather than endothelial cells or pericytes of the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2023 Oct 24;20(1):76. doi: 10.1186/s12987-023-00479-4.
  67. Sun B, Tang N, Peluso MJ, Iyer NS, Torres L, Donatelli JL, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*. 2021 Feb 13;10(2):386. doi: 10.3390/cells10020386.
  68. Sun Z, Shi C, Jin L. Mechanisms by Which SARS-CoV-2 Invades and Damages the Central Nervous System: Apart from the Immune Response and Inflammatory Storm, What Else Do We Know? *Viruses*. 2024 Apr 24;16(5):663. doi: 10.3390/v16050663.
  69. Sutter R, Hert L, De Marchis GM, Twerenbold R, Kappos L, Naegelin Y, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in the Intensive Care Unit: Comparison between Severely Ill Patients with and without Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2021 Mar;89(3):610-616. doi: 10.1002/ana.26004.
  70. Tizenberg BN, Brenner LA, Lowry CA, Okusaga OO, Benavides DR, Hoisington AJ, et al. Biological and Psychological Factors Determining Neuropsychiatric Outcomes in COVID-19. *Curr Psychiatry Rep*. 2021 Oct 1;23(10):68. doi: 10.1007/s11920-021-01275-3.
  71. Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol*. 2022 Oct;76:102608. doi: 10.1016/j.conb.2022.102608.
  72. Vidal E, López-Figueroa C, Rodon J, Pérez M, Brustolin M, Cantero G, et al. Chronological brain lesions after SARS-CoV-2 infection in hACE2-transgenic mice. *Vet Pathol*. 2022 Jul;59(4):613-626. doi: 10.1177/03009858211066841.
  73. Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, Cunningham JL, Klang A, Ashton NJ, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3324-3331. doi: 10.1111/ene.14703.
  74. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, et al. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci*. 2021 Nov;24(11):1522-1533. doi: 10.1038/s41593-021-00926-1.
  75. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205
  76. Yang AC, Kern F, Losada PM, Agam MR, Maat CA, Schmartz GP, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7868):565-571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0.
  77. Zhang L, Zhou L, Bao L, Liu J, Zhu H, Lv Q, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Sep 6;6(1):337. doi: 10.1038/s41392-021-00719-9.
  78. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021 Jan;589(7843):603-607. doi: 10.1038/s41586-020-2943-z.
  79. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Aug;121(8):799-817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8.
  80. Zingaropoli MA, Pasculli P, Barbato C, Petrella C, Fiore M, Dominelli F, et al. Biomarkers of Neurological Damage: From Acute Stage to Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Cells*. 2023 Sep 13;12(18):2270. doi: 10.3390/cells12182270

#### Информация об авторе

✉ Михайлов Александр Олегович – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Тихоокеанский государственный медицинский университет; пр-т. Острякова, 2, Владивосток, 690002, Россия; ma01991@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-2719-3629>  
 SPIN 1469-9086

#### Information about the author

✉ Aleksandr O. Mikhailov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Infectious Diseases Department; Pacific State Medical University; pr-t. Ostryakova, 2, Vladivostok, 690002, Russia; ma01991@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-2719-3629>  
 SPIN 1469-9086

Статья поступила в редакцию 4.09.2025; одобрена после рецензирования 23.12.2025; принята к публикации 30.03.2026.  
 Submitted 4.09.2025; Revised 23.12.2025; Accepted 30.03.2026.