

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ/INFECTIOUS DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.157.8>

### НЕЙРОИММУНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Научная статья

Бурая В.Ю.<sup>1,\*</sup>, Пестова А.В.<sup>2</sup>, Пудченко Е.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0003-3914-9734;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-5722-589X;

<sup>3</sup> ORCID : 0009-0004-9055-2315;

<sup>1, 2, 3</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (vladprom[at]mail.ru)

#### Аннотация

Статья посвящена изучению нейроиммунного воспаления как патологического процесса, возникающего в результате взаимодействия нервной и иммунной систем, и его роли в развитии осложнений у пациентов с COVID-19. Нейроиммунное воспаление рассматривается как комплексный защитно-приспособительный процесс, который может быть вызван как инфекционными, так и неинфекционными заболеваниями. Основное внимание уделяется механизмам проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки организма через связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и роль спайкового белка (S-белка) в индукции иммунного ответа. Вирус использует трансмембранный сериновую протеазу (TMPRSS2) для активации S-белка, что облегчает его проникновение в клетки хозяина.

Особое внимание уделяется влиянию SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что приводит к гипервоспалительным реакциям, нарушению церебральной ауторегуляции и развитию цереброваскулярных осложнений. Дисбаланс в РААС, вызванный вирусом, способствует возникновению цитокинового шторма, который играет ключевую роль в патогенезе COVID-19.

Помимо респираторных симптомов, COVID-19 сопровождается длительными неврологическими и психиатрическими проявлениями, включая инсульты, энцефалопатии, тревожные расстройства, депрессию и когнитивные нарушения. Эти осложнения связываются с нарушением иммунной регуляции, тромбогенезом и полиорганной недостаточностью. В статье обсуждается роль цитокинового шторма и ядерного фактора кальпа (NF-кВ) в усилении нейровоспаления и повреждении центральной нервной системы.

В статье подчеркнуто, что нейроиммунные взаимодействия играют ключевую роль в патогенезе COVID-19 и их влияние на психическое здоровье пациентов. Нарушение нейропластичности и гематоэнцефалического барьера, а также изменения в метаболизме нейромедиаторов, таких как дофамин, норадреналин и серотонин, способствуют развитию психиатрических и неврологических осложнений. Статья делает вывод о необходимости дальнейшего изучения нейроиммунных механизмов и разработки терапевтических стратегий для смягчения последствий COVID-19.

**Ключевые слова:** нейроиммунное воспаление, коронавирусная инфекция, цитокиновый шторм, Covid-19, нейровоспаление.

### NEUROIMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

Research article

Buraya V.Y.<sup>1,\*</sup>, Pestova A.V.<sup>2</sup>, Pudchenko Y.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0003-3914-9734;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-5722-589X;

<sup>3</sup> ORCID : 0009-0004-9055-2315;

<sup>1, 2, 3</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

\* Corresponding author (vladprom[at]mail.ru)

#### Abstract

The article is devoted to the study of neuroimmune inflammation as a pathological process resulting from the interaction of the nervous and immune systems and its role in the development of complications in patients with COVID-19. Neuroimmune inflammation is seen as a complex defence-adaptive process that can be caused by both infectious and non-infectious diseases. The focus is on the mechanisms of SARS-CoV-2 virus entry into body cells through binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the role of spike protein (S-protein) in the induction of the immune response. The virus utilises transmembrane serine protease (TMPRSS2) to activate the S-protein, which facilitates its entry into host cells.

Special attention is paid to the effect of SARS-CoV-2 on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which leads to hyperinflammatory reactions, impaired cerebral autoregulation and the development of cerebrovascular complications. Virus-induced imbalance in the RAAS contributes to the cytokine storm that plays a key role in the pathogenesis of COVID-19.

In addition to respiratory symptoms, COVID-19 is accompanied by long-term neurological and psychiatric manifestations, including strokes, encephalopathies, anxiety disorders, depression and cognitive impairment. These complications are associated with immune dysregulation, thrombogenesis and multi-organ failure. This article discusses the role of cytokine storm and nuclear factor kappa (NF-кВ) in enhancing neuroinflammation and central nervous system damage.

The article emphasises that neuroimmune interactions play a key role in the pathogenesis of COVID-19 and their impact on patients' mental health. Disruption of neuroplasticity and the blood-brain barrier, as well as alterations in the metabolism of

neurotransmitters such as dopamine, norepinephrine and serotonin, contribute to the development of psychiatric and neurological complications. The paper concludes that further study of neuroimmune mechanisms and the development of therapeutic strategies to mitigate the effects of COVID-19 are needed.

**Keywords:** neuroimmune inflammation, coronavirus infection, cytokine storm, Covid-19, neuroinflammation.

## Введение

Нейроиммунное воспаление — это патологический процесс, который возникает в результате взаимодействия клеток нервной и иммунной систем, с помощью различных биологически активных веществ. Это комплексный защитно-приспособительный процесс, возникающий в ответ на действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение агентов повреждения и их продуктов. Нейроиммунное воспаление может быть вызвано различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями [1].

Актуальность данного исследования заключается в росте случаев длительных неврологических и психиатрических осложнений после перенесенной инфекции COVID-19. Понимание механизмов нейровоспаления и их связи с данными расстройствами необходимо для разработки эффективных терапевтических стратегий.

Материалы исследования: метаанализ новейшей медицинской литературы за последние 5 лет.

Методы исследования: анализ, синтез, логика.

Цели исследования:

1. Изучить патогенетические механизмы нейроиммунного воспаления при COVID-19.
2. Проанализировать связь между цитокиновым штормом, нейровоспалением и неврологическими осложнениями.
3. Систематизировать существующие данные о взаимосвязи COVID-19 и нейроиммунных расстройств.

Задачи исследования:

1. Раскрыть терминологию по теме исследования.
2. Определить этиологию и патогенез инфекции COVID-19.
3. Исследовать патогенез клинических проявлений нейроиммунного воспаления.
4. Выявить корреляцию между лабораторными маркерами воспаления и клиническими исходами.
5. Сделать выводы.

## Этиология и патогенез

Возбудитель инфекции — SARS-CoV-2 (SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus), вирус тяжелого острого респираторного синдрома (TOPC, англ. Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), приведший к пандемии [2]. SARS-CoV-2 содержит четыре основных структурных белка, которые включают гены шипа (S), оболочки (E), мембранны (M) и нуклеокапсида (N). Свое название коронавирус получил благодаря расположению шиповидных белков. Передается воздушно-капельным путем, вызывает целый ряд инфекций дыхательных путей, от легкой простуды до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Основной механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку заключается в его способности связываться с аngiotензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2)- трансмембранный гликопротеин с ферментативной активностью. Именно он ответственен за заразность, приведшую к пандемии. Коронавирус SARS-CoV-2 нуждается в праймировании своего S-белка (спайковый белок, шиповидный белок) трансмембранный сериновой протеазой (TMPRSS2, transmembrane serine protease 2) для проникновения в клетку хозяина. S-белок расщепляется на субъединицы S1 и S2 и, соответственно, два функциональных концевых домена N и C. N-концевой домен распознает и связывается с рецепторами на клетке организма хозяина. Именно C-концевой домен играет важнейшую роль в проникновении вируса и слиянии оболочки вируса с мембраной человеческой клетки. Структурный и биохимический анализ обнаружил, что в нем есть участок, который атакуют антитела. Таким образом, TMPRSS2 облегчает инфицирование человека SARS-CoV-2. Также спайковый белок SARS-CoV-2 является основным индуктором выработки нашей иммунной системой нейтрализующих антител (nAbs).

Велико влияние SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). АПФ и АПФ2 являются неотъемлемой частью данной системы. РААС оказывает провоспалительное, протромботическое и профибротическое действие, за счет активации АПФ, осуществляющего превращение ангиотензина I (АТ1) в ангиотензин II (АТ2). АПФ2 обладает антагонистическим действием, уравновешивая неблагоприятные эффекты от избыточной выработки АТ2. Баланс между этими двумя сигнальными путями определяет, произойдет ли на патологический стимул повреждение ткани. Считается, что SARS-CoV-2 после связывания с рецептором АПФ2 вызывает его расщепление клеточными протеазами (такими как дезинтегрин и металлопротеиназа), вызывая подавление его экспрессии в тканях [3]. Учитывая все вышеизложенное, дисбаланс в РААС, вызванных коронавирусом, может способствовать возникновению гипервоспалительных реакций, характерных для COVID-19, чрезмерному сужению сосудов и нарушению церебральной ауторегуляции, что может способствовать цереброваскулярным осложнениям.

## Клинические проявления и их патогенез

Наиболее распространенная клиническая картина COVID-19 связана с общеинтоксикационным синдромом: астения, лихорадка, озноб, снижение работоспособности, миалгии [4], и такими респираторными симптомами, как кашель, мокрота, заложенность за грудной клеткой, одышка. До 20% больных имеют гастроинтестинальные проявления (диарея, тошнота, рвота).

Длительные неврологические симптомы есть примерно у 40% пациентов [5]. Патологические проявления варьируются от сосудистых проявлений (геморрагический и ишемический инсульты), генерализованных нарушений ЦНС (судороги, менингит, энцефалит) до периферических невропатий. Предполагаемые механизмы, стоящие за этими повреждениями, включают нарушение иммунной регуляции, тромбогенез и полиорганную недостаточность.

Признаки энцефалопатии могут быть связаны с инфильтрацией Т-клеток в паренхиму головного мозга. Проникать они могут из-за непосредственного прохождения вируса через гематоэнцефалический барьер путем транссиаптической передачи через инфицированные нейроны, например, через обонятельный нерв.

В список осложнений также входят психиатрические расстройства, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия, тревога и когнитивные нарушения у людей, выздоравливающих от COVID-19. У людей перенесших заболевание наблюдались тревожность, страх безработицы, страх за свое здоровье. Люди имеющие психические расстройства в анамнезе, более склонны к стойким нервно-психическим осложнениям.

Частицы SARS-CoV-2 были обнаружены в ткани головного мозга. Специфичные для вируса патологические изменения, могут быть возможными факторами, способствующими развитию нейропсихиатрических симптомов у переболевших COVID. Однако данный вирус не поражает нейроны напрямую, что говорит о том, что иммунологические изменения и воспаление после COVID-19 являются более вероятной причиной симптомов. Согласно лабораторным исследованиям, высокий уровень С-реактивного белка и других иммунных клеток, характерных для системного воспаления, связаны с депрессивными симптомами после COVID-19. Эта связь ослабевает у пациентов, получавших препарат против ИЛ-1 $\beta$  (анакинра) и препарат против ИЛ-6 (тоцилизумаб) [6]. Согласно метаанализу данные препараты снижают риски клинического ухудшения и риск смертности.

Воспалительные цитокины, попавшие в мозг, и местные нейроиммунные воспалительные реакции могут влиять на метаболизм таких важных нейромедиаторов, как дофамин, норадреналин и серотонин. Известно, что развитие тревоги, депрессии и обсессивно-компульсивных расстройств напрямую связано с этими веществами. Таким образом, можно сделать вывод, что нейроиммунные взаимодействия могут рассматриваться как важнейшее звено между инфекцией SARS-CoV-2 и нарушениями психического здоровья.

Когнитивное снижение, затрагивает все возрастные группы, но пожилые люди особенно уязвимы к долгосрочным когнитивным нарушениям из-за возрастных нейродегенеративных изменений и иммunoстарения. У пожилых людей сочетание хронического воспаления и нейроиммунной дисрегуляции из-за COVID-19 ускоряет процессы, связанные с нейродегенеративными заболеваниями, что приводит к более выраженному когнитивному дефициту, включая потерю памяти, исполнительную дисфункцию и нарушение внимания. У более молодых групп населения, могут возникнуть трудности с вниманием, скоростью обработки данных и рабочей памятью — ключевыми функциями, которые могут влиять на повседневную деятельность и общее качество жизни.

### Развитие нейроиммунного воспаления

По результатам лабораторных исследований у пациентов с COVID-19 наблюдались: лимфоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Лимфоцитопения возникает вследствие некроза или апоптоза лимфоцитов. И ее тяжесть определяет течение COVID-19. Уровень прокальцитонина обычно повышен и связан с сопутствующей другой инфекцией. Также характерны высокие уровни в крови цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа. При исследовании фатальных случаев COVID-19 была зарегистрирована гиперцитокинемия, что указывает на связь между повышением цитокинов и нейровоспалением. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции часто обнаруживаются гемофагоцитарные макрофаги в костном мозге и других тканях, которые, возможно, способствуют цитопении, обычно наблюдаемой при этом заболевании [7]. Таким образом, в патогенезе симптомов, вызванных коронавирусной инфекцией, ключевую роль играет синдром гипервоспаления или цитокиновый шторм.

Сам термин «Цитокиновый шторм» впервые был применен в 1993 году Джеймсом Феррарой для описания реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Затем он был повторно использован для определения побочных синдромов, вторичных по отношению к введению иммуностимулирующих агентов, таких как антитела против CD28 или биоинженерные иммунные клетки, т.е. CAR-T-клеточная терапия (CAR означает «химерный антигенный рецептор» (chimeric antigen receptor)) [8].

Ядерный фактор каппа (транскрипционный фактор, NF-кВ) — белок сложной структуры, контролирующий транскрипцию ДНК, выработку цитокинов и выживаемость клеток. NF-кВ может быть обнаружен практически во всех типах клеток животных и способствует клеточной реакции на раздражители. Играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекцию, так как блокирование ядерного фактора сигналами от блуждающего нерва приводит к нарушению высвобождения цитокинов. Также NF-кВ способствует репликации коронавируса, так как способен захватывать транскрипционный путь, в норме ограниченный блуждающей сигнализацией. Таким образом, вирус неконтролируемо ускоряет действие ядерного фактора каппа, что приводит к избыточной транскрипции цитокинов и вызывает цитокиновый шторм [9].

Легкое или тяжелое течение принимает коронавирусное заболевание, в основном зависит от того, где останавливается воспалительный каскад [10]. Он вызывает морфологические и функциональные изменения астроцитов и микроглии, снижая их нейропротекторные функции и подавляя нейрогенез. Нейровоспаление развивается путем активации микроглии на выработку дополнительных воспалительных цитокинов. Гиперактивность иммунной системы может также нарушать гематоэнцефалический барьер, позволяя маркерам периферического воспаления получить доступ к ЦНС, что непосредственно усиливает нейровоспаление и влияет на структуру мозга [10]. Например, неврологические события (инфаркт, тромбоз, микрокровоизлияния), связанные с COVID-19, локализованы как в корковых, так и в глубоких подкорковых структурах. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдаются как поперечные, так и продольные изменения в сером и белом веществе, что ведет к когнитивными и сенсорными нарушениями и проблемам психического здоровья даже спустя месяцы после первого заражения.

### Заключение

Исследование подтверждает ключевую роль нейроиммунного воспаления в развитии постковидных неврологических осложнений. Результаты подчеркивают необходимость в мультидисциплинарном подходе при

разработке новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию иммунного ответа и защиту центральной нервной системы.

Таким образом, одним из наиболее существенных аспектов нейроиммунной коммуникации является связь между периферическим иммунитетом (цитокины, лимфоциты) и центральной глией (микроглия), считается что именно она ответственна за создание и изменение психических и неврологических состояний. Одним из ключевых механизмов, за счет которого клетки иммунной системы и растворимые иммуномодуляторы контролируют состояния головного мозга, является изменения нейропластичности. Фактически все психиатрические и неврологические заболевания связаны с процессами нейропластичности и нейровоспаления.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Рахимов Р.Р., Научно-исследовательский институт Вирусологии, Ташкент Узбекистан  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.157.8.1>

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

Rahimov R.R., Research Institute of virology, Tashkent Uzbekistan  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.157.8.1>

### Список литературы / References

1. Simões J.L.B. Implications of COVID-19 in Parkinson's disease: the purinergic system in a therapeutic-target perspective to diminish neurodegeneration. / J.L.B. Simões, G. de Carvalho Braga // Purinergic signalling. — 2024. — № 20. — P. 487–507. — DOI: 10.1007/s11302-024-09998-7
2. Баклаушев В.П. Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин // Клиническая практика. — 2020. — № 1. — С. 7–20. — DOI: 10.17816/clinpract26339
3. Triantafyllis A.S. Coronary Implications of COVID-19. / A.S. Triantafyllis, D. Sfantou, E. Karapedi // Med Princ Pract. — 2025. — № 34. — P. 1–12. — DOI: 10.1159/000541553
4. Singhal S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh et al. // BMC Geriatrics. — 2021. — № 21. — DOI: 10.1002/jmv.25884
5. Hu W.T. Clinical and CSF single-cell profiling of post-COVID-19 cognitive impairment.. / W.T. Hu, M. Kaluzova, A. Dawson // Cell Rep Med. — 2024. — № 5. — DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101561
6. Jafari Abarghan Y. Investigating the impact of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review andmeta-analysis. / Y. Jafari Abarghan, M. Heiat, A. Jahangiri // Int J Cardiol Heart Vasc. — 2024. — № 54. — DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101483
7. Finfer S. Lymphopenia in sepsis-an acquired immunodeficiency?. / S. Finfer, B. Venkatesh, R.S. Hotchkiss et al. // Immunol Cell Biol. — 2023. — № 101. — P. 535–534. — DOI: 10.1111/imcb.12611
8. Cron R.Q. Introduction. / R.Q. Cron, E.M. Behrens // Adv Exp Med Biol. — 2024. — № 1448. — P. 3–7. — DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9\_1
9. Щербак СГ Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. / СГ Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота и др. // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2022. — № 4. — С. 14–36. — DOI: 10.36425/rehab104997
10. Müller L. The impact of COVID-19 on accelerating of immunosenescence and brain aging. / L. Müller, S. Benedetto // Front Cell Neurosci. — 2024. — № 18. — DOI: 10.3389/fncel.2024.1471192

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Simões J.L.B. Implications of COVID-19 in Parkinson's disease: the purinergic system in a therapeutic-target perspective to diminish neurodegeneration. / J.L.B. Simões, G. de Carvalho Braga // Purinergic signalling. — 2024. — № 20. — P. 487–507. — DOI: 10.1007/s11302-024-09998-7
2. Baklaushev V.P. Covid-19. E'tiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [Covid-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. / V.P. Baklaushev, S.V. Kulemzin // Clinical practice. — 2020. — № 1. — P. 7–20. — DOI: 10.17816/clinpract26339 [in Russian]
3. Triantafyllis A.S. Coronary Implications of COVID-19. / A.S. Triantafyllis, D. Sfantou, E. Karapedi // Med Princ Pract. — 2025. — № 34. — P. 1–12. — DOI: 10.1159/000541553
4. Singhal S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh et al. // BMC Geriatrics. — 2021. — № 21. — DOI: 10.1002/jmv.25884
5. Hu W.T. Clinical and CSF single-cell profiling of post-COVID-19 cognitive impairment.. / W.T. Hu, M. Kaluzova, A. Dawson // Cell Rep Med. — 2024. — № 5. — DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101561
6. Jafari Abarghan Y. Investigating the impact of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review andmeta-analysis. / Y. Jafari Abarghan, M. Heiat, A. Jahangiri // Int J Cardiol Heart Vasc. — 2024. — № 54. — DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101483
7. Finfer S. Lymphopenia in sepsis-an acquired immunodeficiency?. / S. Finfer, B. Venkatesh, R.S. Hotchkiss et al. // Immunol Cell Biol. — 2023. — № 101. — P. 535–534. — DOI: 10.1111/imcb.12611
8. Cron R.Q. Introduction. / R.Q. Cron, E.M. Behrens // Adv Exp Med Biol. — 2024. — № 1448. — P. 3–7. — DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9\_1

9. Shherbak SG Faktory' riska tyazhelogo techeniya i letal'nogo isxoda COVID-19 [Risk factors for severe course and fatal outcome of COVID-19]. / SG Shherbak, T.A. Kamilova, A.S. Golota et al. // Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. — 2022. — № 4. — P. 14–36. — DOI: 10.36425/rehab104997 [in Russian]
10. Müller L. The impact of COVID-19 on accelerating of immunosenescence and brain aging. / L. Müller, S. Benedetto // Front Cell Neurosci. — 2024. — № 18. — DOI: 10.3389/fncel.2024.1471192