

УДК 612

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА. КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. О. А. Гомазков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

*e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.12.2023 г.

После доработки 19.12.2023 г.

Принята к публикации 12.01.2024 г.

При рассмотрении патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома на первый план выходят расстройства, связанные с иммунной системой. Комплексы иммунной дисрегуляции, диссозии реакции врожденной и адаптивной иммунных систем пациента следует считать основными причинами сложной картины поражений. Эти процессы включают клеточное воспаление, расстройство гемоваскулярного гомеостаза, поражения органов. Последовательный анализ этих процессов служит основанием для выбора схем терапевтической стратегии с учетом клинических показателей и персональных особенностей пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, симптоматика поражений, врожденная и адаптивная иммунные системы, персистенция патогенов вируса, аутоиммунитет

DOI: 10.31857/S0042132424020046, **EDN:** RHSTQF

ВВЕДЕНИЕ

Развитие событий, связанных с пандемией, побудило к масштабному анализу патогенеза COVID-19 — сложного комплекса негативных процессов. С накоплением клинического опыта выявляются зоны и механизмы системного поражения, которые дают представление о симптоматике и механизмах заболевания. Поражения, связанные с коронавирусом SARS-CoV-2, могут иметь долговременные последствия в форме постковидного синдрома — мультисистемного заболевания с мозаичной симптоматикой. Большой объем и многообразие материалов, связанных с так называемым продленным ковидом, вызывают затруднения в клиническом анализе, поскольку в ходе заболевания развиваются стойкие симптомы, спровоцированные персистентными формами патогенов SARS-CoV-2.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Большой массив клинических наблюдений свидетельствует, что у части пациентов после перенесенного COVID-19 и отрицательного теста на SARS-CoV-2 развиваются симптомы новых форм заболевания. Термин “long COVID” получил международное признание в литературе наряду с определениями “post-acute consequences of COVID-19”, “chronic COVID syndro-

me”, “continuing course of COVID-19”, “post-acute sequelae of COVID-19”, “post-COVID-19 syndrome” и др. В данной статье будет использоваться обозначение “постковидный синдром” (ПКС).

В клиническом аспекте заболевание рассматривается как мультисистемный рецидив симптоматики в течение трех—шести и более месяцев после очевидного выздоровления. Сообщалось о патологических признаках, включающих более 50 физических и психологических симптомов (Lopez-Leon et al., 2021). На основании анализа клинических данных ПКС рассматривается как хронический подострый или продолжающийся COVID-19, который включает симптомы, сохраняющиеся в течение значительного времени после острой стадии COVID-19.

В первичных публикациях, описывающих ПКС, первоочередное внимание уделяется дисфункции эндотелия и расстройствам микроциркуляции (Charfeddine et al., 2021). Вместе с тем, постковидная патология отражает многообразные нарушения систем регуляции: клеточное воспаление, дисбаланс систем свертывания крови и антитромбоз, макро- и микрососудистые расстройства, дезорганизацию иммунных ответов, поражения отдельных органов. На основании рентгенологических исследований документируются общие нарушения в легких, сердце, головном мозге, печени и почках.

Наиболее серьезными представляются осложнения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, неврологический и когнитивный дефицит. В клиническом отношении этот полиорганный синдром рассматривается как комплекс непосредственных, опосредованных и постинфекционных дисфункций, вызываемый SARS-CoV-2 (Dennis et al., 2021; Priya et al., 2022).

Поскольку SARS-CoV-2 может преодолевать гематоэнцефалический барьер, открывается возможность трансфекции в структуры мозга. У больных с когнитивными расстройствами отмечалась активация клеточного воспаления в мозге как результат иммунных дисрегуляций, которые усугубляются индукцией *de novo* нейродегенеративного дефицита пациента (Heneka et al., 2020). Поврежденные миелоидные клетки ассоциируются с нарушениями, именуемыми мозговым туманом (*brain fog*) — этот постковидный симптом квалифицируется в нейрофизиологии как дисбаланс нейротрансмиттеров и психомоторной активности, вызываемый вирусом (Lam et al., 2023).

Ключевое значение в анализе ПКС имеют расстройства, связанные с иммунной системой. Диссонансные иммунные реакции в патогенезе COVID-19 становятся причиной эндотелиальной дисфункции, клеточного воспаления и нарушений гемокоагуляции с диссеминированными тромбозами. Моноциты и макрофаги — одна из субпопуляций иммунитета, связанная с гетерогенным течением ПКС (Siddiqi, Mehra, 2020). Важным компонентом патогенеза ПКС служит персистенция (затаенность, способность к длительному сохранению в организме человека) вируса и субклеточных патогенов, выраженность персистенции зависит от предшествующей формы COVID-19. Сохранение в тканях резервуаров фрагментов вируса и других патогенов оказывается основным модератором постковидной патологии.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ COVID-19. ВРОЖДЕННАЯ И АДАПТИВНАЯ СИСТЕМЫ

Еще в прошлом веке была представлена гипотеза (Bellanti, Green, 1971), согласно которой реакции иммунных систем зависят от персистенции и элиминации чужеродного агента и от последующей стимуляции патогенами. Ныне это положение обрастает многочисленными примерами патогенеза острой и продленной форм COVID-19. SARS-CoV-2 как основной субъект инфекционного поражения определяет множество возможностей включения в патогенез компонентов иммунной системы.

После заражения вирусом возникает быстрый иммунный ответ, который характеризуется увеличением в сыворотке крови концентраций хемокинов и провоспалительных цитокинов IL-6, фактора некроза опухоли (TNF), активированных моноцитов. Эта цепочка дополняется участием вирус-специфических иммуноглобулинов IgM, а также Т-клетками, продуцирующими интерфероны. Согласованное движение факторов иммунной системы ограничивает репликацию, хотя, как показывает клинический анализ, SARS-CoV-2 может оставаться в респираторной зоне еще в течение длительного периода (van Kampen et al., 2021).

Трансфекция SARS-CoV-2 и его размножение в легочном эпителии служит прологом гиперактивации цитокиновых молекул (цитокиновый шторм) и последующего проникновения в клетки эндотелия при участии ферментного рецептора ACE2. С этого момента инфицирующая деятельность вируса и его патогенных фрагментов приобретает черты клеточного воспаления, нарушения гемоваскулярного гомеостаза, индукции коагуляции и тромбоза, поражения других органов пациента (Cervia et al., 2022).

В динамике патогенеза COVID-19 — от острой формы к ПКС — комплексы врожденной и адаптивной иммунных систем сохраняют противоречивые роли защиты и повреждения. Соотношение активности этих систем определяет уровень инфекционного процесса и служит ключом к терапии. Врожденный иммунный ответ — начальная линия защиты от патогена, инициирующего активность гранулярных лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов. Активированные В- и Т-клетки адаптивной иммунной системы также играют важную роль, обеспечивая этапные регулирующие функции и длительную защиту. Клинический анализ показывает, что у пациентов с COVID-19 в периферической крови и дыхательных путях появляются нейтронизирующие антитела и вирус-аттрактивные Т-клетки (Poon et al., 2021). Включение адаптивных факторов, способствуя нейтрализации патогенов, формирует долгосрочную память защиты (Arish et al., 2023). Нарушения взаимодействия патогенов с компонентами врожденного и адаптивного иммунитета влечет за собой: гиперпродукцию провоспалительных иммунокинов; блокаду продуцирования нейтрофильных клеток — интерферонов IFNs; репликацию вируса в клетках иммунной системы (Hosseini et al., 2020).

Транскриптомный анализ выявил патогенные субпопуляции респираторных CD8⁺ Т-клеток, которые ассоциируются с симптомами ПКС (Cheon et al., 2021). Изменения в экспрессии

генов в процессе патогенеза дают представление о механизмах, разделяющих адаптивные и дезадаптивные эффекты иммунных реакций. Как показывает транскриптомный анализ, их сущность соответствует экспрессии первичных и вторичных иммунореактивных белков по мере прогрессирования острой формы COVID-19.

При использовании системы динамических сигнатур генов для анализа транскриптомов установлены ранняя и стойкая активация нейтрофилов, а также нарушение передачи сигналов IFN типа I (IFN-I) в циркулирующих клетках как значимые признаки тяжелой формы COVID-19 (Wang et al., 2022).

ДИССОНАНСНЫЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Исследования показывают, что гиперактивные иммунные реакции являются ключевыми процессами, влияющими на патогенез острой стадии COVID-19, инфекции SARS-CoV-2 и последующего ПКС. Картина постковидной патологии определяется множеством факторов, в частности тем, что сохранение вируса или его фрагментов в различных тканях таит возможность реактивации инфекционного процесса. Очевидно, патогенный вирус, пребывая в “резервуаре”, участвует в репликации, провоцируя и дисрегуляцию иммунной системы, и хронический воспалительный процесс в качестве элементов ПКС. Отмечаются случаи (Marx, 2021) обнаружения даже через несколько месяцев в биоптатах пациентов, перенесших COVID-19, мРНК SARS-CoV-2 вкупе с особым белком, на который может реагировать иммунная система.

Совокупность материалов клинических наблюдений показывает, что стойкий антиген SARS-CoV-2 оказывается постоянным спутником в патогенезе ПКС. Антигены выявлялись в желудочно-кишечном тракте, печени, мозге, других органах в течение полугода после первичного заражения (Opsteen et al., 2023). Иммуноферментное исследование выявило через 12–24 нед. значительную разницу уровней врожденных (NK-клетки, нейтрофилы LD, моноциты CXCR3⁺) и адаптивных иммунных популяций (Т-хелперы), по сравнению со здоровым контролем (Ryan et al., 2022). Клинические исследования продемонстрировали признаки иммунной дисрегуляции в период более одного года в форме истощения Т-клеток, снижения количества эффекторных клеток памяти CD4⁺ и CD8⁺. Представлены данные о снижении уровня врожденных Т- и В-клеток, повышенной экспрессии IFN-I и IFN-III (Glynne et al., 2022; Phetsouphanh et al., 2022).

Рассмотрение материалов, посвященных ПКС, выявляет некоторые параллельные механизмы, которые свидетельствуют, что иммунопатология этого заболевания весьма разнообразна, в сравнении с острой формой COVID-19 (Davis et al., 2023; Mohandas et al., 2023). Сохранение уровня циркулирующего IL-1 β , а также IL-6 и TNF у пациентов с ПКС указывает на самоподдержание иммунных реакций, способствующих провоспалительной среде и повреждению клеток в течение длительного времени (Arish et al., 2023). Установлена значительная вариабельность уровней иммуноглобулинов в зависимости от тяжести COVID-19 и наличия сопутствующих заболеваний пациента; низкий уровень IgM или IgG3 свидетельствовал о повышенных рисках развития ПКС (Schultheiß et al., 2022).

Таким образом, реактивация патогенов сопровождается изменениями иммунного контроля, и это обстоятельство служит одной из ключевых доминант патогенеза ПКС. Нарушения иммунной защиты: ингибирование макрофагов, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток — определяют сложную картину заболевания. В итоге появление новых патогенов приводит к экспрессии провоспалительных интерлейкинов, гиперактивность которых ведет к реактивации приобретенных пациентом ранее возбудителей (Kemp et al., 2021).

Можно констатировать, что ПКС — особая форма иммунопатологии, включающая диссонансные реакции адаптивной и врожденной иммунных систем. Выделенные здесь механизмы иммунной дисрегуляции определяют клинический фенотип ПКС, его длительность, тяжесть и вариативную симптоматику заболевания. Разделение пациентов на различные категории: с более высоким гуморальным и клеточным иммунитетом; с низким иммунитетом; инфицированных пациентов без какого-либо значительного иммунитета — диктует особый подход к диагностике ПКС и, соответственно, к группам пациентов, подлежащих избирательной тактике лечения (Khoshkam et al., 2021).

БИОМАРКЕРЫ — ПОДСКАЗКА ЭТИОЛОГИИ И ПРОГНОЗА КОВИДА

Заслуживает внимания публикация (Espín et al., 2023), представляющая описание клеточных и молекулярных биомаркеров ПКС. Рубрифицированный обзор включает 239 кандидатов-биомаркеров, сгруппированных по молекулярным типам и по особенностям этиологии заболевания, позиционируемых в качестве вероятных показателей ключевых клеточных и биохимических узлов патогенеза ПКС.

В последовательном списке биомаркеров обозначены: цитокины/хемокины, иммунные клетки, иммуноглобулины, гормоны, метаболиты, показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, ангиопоетин-2) и др. Выстроены линии увеличения или снижения уровней этих биомаркеров для различных симптомных манифестаций.

Поскольку измерение конкретных объектов маркирования производится в соответствии с динамикой патогенеза, изменения уровня фиксируют их участие и роль в качестве факторов, протективных или промотирующих ПКС.

На базе новых аналитических подходов предлагается концепция, которая рассматривает иммуноглобулины, ключевые компоненты защитной системы, в качестве маркеров риска ПКС. Рассмотрены изменения уровней общего Ig, сопоставляемые с клинической картиной пациентов и рисками патогенеза. При анализе иммунохимического тренда сигнатуры Ig с повышенным риском ПКС следует определить, что секреция IgG3 В-клетками индуцируется интерферонами как противодействие сигналам IL-4 (Cervia et al., 2022). Можно допустить, что динамика патогенеза развивается как результат клеточного гипервоспаления, тромботических событий и повреждения тканей, сопряженного с инициацией аутореактивных Т- и В-клеток иммуногенеза.

ПЕРСИСТЕНТНОСТЬ ПАТОГЕНОВ КОРОНАВИРУСА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, вирус элиминируется в течение относительно короткого срока, однако фрагменты вируса или антигены, приобретенные в острый период COVID-19, могут сохраняться как провокаторы в новых клинических формах. Данные свидетельствуют, что РНК SARS-CoV-2 сохраняется в течение нескольких недель в тканях условно выздоровевших пациентов и, соответственно, служит потенциальной причиной патогенеза ПКС. Хотя SARS-CoV-2 поражает преимущественно респираторные пути, исследования аутопсийного материала обнаруживают вирусные патогены в тканях сердца, мозга, печени, почек, в крови (Cevik et al., 2021).

Особо следует отметить поражения кровеносных сосудов мозга как следствие непосредственного воздействия вируса на клетки сосудистого эндотелия (Lei et al., 2021). На микрофлюидной модели 3D-BBB (blood–brain barrier) установлено, что белок-шип S1 может способствовать дисфункции барьера за счет экспрессии рецептора ACE2. Эти данные, наводящие на причины

дисрегуляции гематоэнцефалического барьера, могут быть ассоциированы с применением терапии неврологического дефицита, наблюдаемого у пациентов с COVID-19 (DeOre et al., 2021).

Представленные материалы служат основанием для вывода, что персистирующие вирусные антигены, в частности фрагмент S1 белка-шипа, вызывают инвертированные иммунные ответы, подтверждаемые маркерами воспаления IFN- γ , IL-6, IL-10 (Patterson et al., 2022).

При анализе механизмов инфекции, вызываемой коронавирусом, и с учетом данных о структуре SARS-CoV-2 поставлен вопрос, может ли его спайковый белок быть ответственным за развитие патогенеза COVID-19? В соответствии с данными (Swank et al., 2023), патогенный спайк может транспортироваться кровотоком, будучи встроенным в циркулирующие везикулы пациентов. Более того, экстрацеллюлярные везикулы – носители патогенных спайков – служат ловушками, нейтрализующими активность антител (Troyer et al., 2021). Таким образом, в целом роль спайкового белка SARS-CoV-2 можно трактовать как распространение патогенеза ПКС за счет поражения многих клеточных объектов, включая сосудистую систему, кишечный тракт, сердце, мозг. Первичным и непреложным звеном патологии служат нарушения врожденной и адаптивной иммунных систем, которые следует понимать как дисрегуляцию защитных функций организма (Theoharides, 2022; Marques et al., 2023; Plummer et al., 2023).

АУТОИММУНИТЕТ ПРИ ОСТРОМ И ПРОДЛЕННОМ КОВИДЕ

Шиповидный белок SARS-CoV-2 служит инициатором выработки аутоантител, и это обстоятельство рассматривается как исходная позиция многоступенчатой картины патогенеза COVID-19. Негативный акцент аутоиммунных процессов может считаться причиной обострения патогенеза ПКС, поскольку вирусные белки и/или структуры РНК обнаруживаются в большинстве органов и тканей (Davis et al., 2023). В этиологии ПКС установлен высокий спектр антителообразования: выявляются комплексы антител против рецепторных G-белков, обозначающие широкий профиль иммунных ответов (Wallukat et al., 2021). Обнаружено повышенное содержание аутоантител к IFN- α или IFN- ω , нейтрализующих интерфероны I типа, что, возможно, объясняет слабый противовирусный иммунитет как в острой фазе COVID-19, так и в условиях ПКС (Arish et al., 2023). Обобщение этих данных указывает на то, что низкая выработка антител на SARS-CoV-2 ассоциируется

с долговременной стадией инфекционного процесса и может служить показателем различных клинических проявлений при ПКС (Augustin et al., 2021; García-Abellán et al., 2021). В связи с констатацией роли ACE2 в качестве особого рецептора связывания с SARS-CoV-2 выявлены повышенные уровни аутоантител к этому ферменту, а также к β 2-адренорецептору, мускариновому рецептору M2, рецепторам AT1 ангиотензина II и MAS (Arthur et al., 2021). Обнаружены также антитела на компоненты внеклеточного матрикса, фрагменты эндотелия, факторы свертывающей системы и тромбоциты, иммуномодулирующие цитокины, компоненты комплемента и белки клеточной поверхности (Wang et al., 2021).

Таким образом, выстраивается последовательная цепочка процессов, обозначающих роль вирусного суперагента SARS-CoV-2 и его структурных детерминант поражения клеточных мембран в инициации аутоиммунных процессов при COVID-19 и ПКС, что позволяет определить причины расстройства сопряженной функции врожденной и адаптивной иммунных систем пациента. Следует согласиться, что пандемия SARS-CoV-2 представляет уникальную возможность исследования взаимодействия между иммунным ответом на инфекционные агенты и аутоиммунитетом, который выступает в качестве усугубляющего фактора хронических инфекционных процессов (Larionova et al., 2022). Аутоиммунные патологии при посредстве гиперактивации врожденной иммунной системы выражаются коагулопатией, нарушениями функции сердца, мультисистемным воспалительным синдромом как проявлениями вирусных и бактериальных коинфекций (Root-Bernstein, 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный аналитический материал позволяет выделить комбинаторику компонентов врожденной и адаптивной иммунных систем в условиях пандемической агрессии SARS-CoV-2 или за счет реновации пермиссивного материала в различные фазы постковидного синдрома.

1. Проявления постковидного синдрома в значительной степени повторяют общий принцип зависимости от клинического фенотипа COVID-19: активация скрытых патогенов на фоне иммунных и аутоиммунных проявлений, наличия в анамнезе коморбидных прецедентов, возрастного статуса пациента. Комплекс иммунной дисрегуляции, эндотелиальная дисфункция, расстройство компонентов гемоваскулярного гомеостаза следует считать основными компо-

нентами сложной картины поражений при постковидном синдроме.

2. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать различные клинические проявления, которые ассоциируются непосредственно с вирусной трансфекцией или вызваны диссонансными реакциями иммунных систем. Молекулярная мимикрия позволяет вирусу снижать уровень иммунной защиты хозяина и одновременно провоцировать гиперактивные ответы врожденной и адаптивной иммунных систем пациента.

3. Выстраивается последовательная цепочка процессов, обозначающих роль SARS-CoV-2 и структурных патогенов в поражении клеточных структур хозяина как причин диссонанса иммунных систем. Продолжением этих явлений служит инициация аутоиммунных реакций, усугубляющих масштаб и выраженность патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома.

4. Этот анализ иллюстрирует процессы, которые позволяют фиксировать мишени поражения и терапии. Речь идет о симптомах, связанных с дисбалансом иммунной системы, с формированием антител, с хроническим цитовоспалением, с расстройствами биохимических комплексов гемостаза, приводящих в своей совокупности к системным органным расстройствам. Терапевтическая стратегия в данном случае выстраивается в рамках конкретно диагностированных манифестаций заболевания и с учетом предшествующей клинической истории пациента.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит профессора, члена-корреспондента РАН В.В. Поройкова за долговременное сотрудничество и помощь в работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) № 121102900156-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arish M., Qian W., Narasimhan H., Sun J. COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae // *J. Med. Virol.* 2023. V. 95 (1). P. e28122.
- Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One*. 2021. V. 16. P. e0257016.
- Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study // *Lancet Reg. Health Eur.* 2021. V. 6. P. 100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- Bellanti J.A., Green R.E. Immunological reactivity. Expression of efficiency in elimination of foreignness // *Lancet*. 1971. V. 2. P. 526–529.
- Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P. et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Commun.* 2022. V. 13 (1). P. 446–458.
- Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Microbe*. 2021. V. 2. P. e13–e22.
- Charfeddine S., Amor H.I.J., Jdidi J. et al. Long COVID-19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 745758.
- Cheon I.S., Li C., Son Y.M. et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae // *Sci. Immunol.* 2021. V. 6 (65). P. eabk1741.
- Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. V. 21. P. 133–146.
- DeOre B.J., Tran K.A., Andrews A.M. et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation // *J. Neuroimm. Pharmacol.* 2021. V. 16. P. 722–728.
- Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // *BMJ Open*. 2021. V. 11 (3). P. e048391.
- Espín E., Yang C., Shannon C.P. et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review // *EBioMedicine*. 2023. V. 91. P. 104552.
- García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study // *J. Clin. Immunol.* 2021. V. 41. P. 1490–1501.
- Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines // *J. Investig. Med.* 2022. V. 70. P. 61–67.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // *Alzheimers Res. Ther.* 2020. V. 12. P. 69.
- Hosseini A., Hashemi V., Shomali N. et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 132. P. 110859.
- Kemp S., Collier D., Datir R. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature*. 2021. V. 592 (7853). P. 277–282.
- Khoshkam Z., Aftabi Y., Stenvinkel P. et al. Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: a new strategy to predict the potential of reinfection // *J. Adv. Res.* 2021. V. 31. P. 49–60.
- Lam G.Y., Damant R.W., Ferrara G. et al. Characterizing long-COVID brain fog: a retrospective cohort study // *J. Neurol.* 2023. V. 270 (10). P. 4640–4646.
- Larionova R., Byvaltsev K., Kravtsova O. et al. SARS-CoV-2 acute and post-active infection in the context of autoimmune and chronic inflammatory diseases // *J. Transl. Autoimmun.* 2022. V. 5. P. 100154. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100154>
- Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2 // *Circ. Res.* 2021. V. 128. P. 1323–1326.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *medRxiv*. 2021. V. 11 (1). P. 16144.
- Marques K.C., Quaresma J.A.S., Falcão L.F.M. Cardiovascular autonomic dysfunction in “Long COVID”: pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers // *Front. Cardiovasc. Med.* 2023. V. 10. P. 1256512.
- Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID // *Nat. Methods*. 2021. V. 18 (5). P. 449–453.
- Mohandas S., Jagannathan P., Henrich T.J. et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) // *eLife*. 2023. V. 12. P. e86014.
- Opsteen S., Files J.K., Fram T., Erdmann N. The role of immune activation and antigen persistence in acute and long COVID // *J. Investig. Med.* 2023. V. 71 (5). P. 545–562.
- Patterson B.K., Francisco E.B., Yogendra R. et al. Persistence of SARS-CoV-2 S1 protein in CD16⁺ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection // *Front. Immunol.* 2022. V. 12. P. 746021.
- Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.W. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat. Immunol.* 2022. V. 23. P. 210–216.
- Plummer A.M., Matos Y.L., Lin H.C. et al. Gut-brain pathogenesis of post-acute COVID-19 neurocognitive symptoms // *Front. Neurosci.* 2023. V. 17. P. 1232480.
- Poon M.M.L., Rybkina K., Kato Y. et al. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans // *Sci. Immunol.* 2021. V. 6 (65). P. eabl9105.
- Priya S.P., Sunil P.M., Varma S. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in

- the human body: an overview // *Virusdisease*. 2022. V. 33 (4). P. 429–444.
- Root-Bernstein R.* From co-infections to autoimmune disease via hyperactivated innate immunity: COVID-19 autoimmune coagulopathies, autoimmune myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in children // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (3). P. 3001.
- Ryan F.J., Hope C.V., Masavuli M.G. et al.* Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection // *BMC Med.* 2022. V. 20 (1). P. 26.
- Schultheiß C., Willscher E., Paschold L. et al.* The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 // *Cell Rep. Med.* 2022. V. 3 (6). P. 100663.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal // *J. Heart Lung Transplant.* 2020. V. 39. P. 405–407.
- Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al.* Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae // *Clin. Infect. Dis.* 2023. V. 76 (3). P. e487–e490.
- Troyer Z., Alhusaini N., Tabler C.O. et al.* Extracellular vesicles carry SARS-CoV-2 spike protein and serve as decoys for neutralizing antibodies // *J. Extracell. Vesicles.* 2021. V. 10. P. e12112.
- Theoharides T.C.* Could SARS-CoV-2 spike protein be responsible for long-COVID syndrome? // *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59 (3). P. 1850–1861.
- van Kampen J.J.A., van Vijver D.A.M., Fraaij P.L.A. et al.* Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-19 (COVID-19) // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. P. 267.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
- Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al.* Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent long-COVID-19 symptoms // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. V. 4. P. 100100.
- Wang E.Y., Mao T., Klein J. et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature.* 2021. V. 595. P. 283–288.
- Wang X., Sanborn M.A., Dai Y., Rehman J.* Temporal transcriptomic analysis using TrendCatcher identifies early and persistent neutrophil activation in severe COVID-19 // *JCI Insight.* 2022. V. 7. P. e157255.

Pathogenesis of Post-Covid Syndrome. The Key Role of the Immune System

O. A. Gomazkov*

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

**e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru*

When considering the pathogenesis of COVID-19 and post-COVID syndrome, disorders associated with the immune system come to the fore. Complexes of immune dysregulation, dissonant reactions of the patient's innate and adaptive immune systems, should be considered the main causes of the complex pattern of lesions. These processes include cellular inflammation, disorder of hemovascular homeostasis, and organ damages. Consistent analysis of these processes serves as the basis for choosing therapeutic strategy schemes, taking into account clinical indicators and personal characteristics of patients.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, symptoms of lesions, innate and adaptive immune systems, persistence of viral pathogens, autoimmunity