

# Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы

**Абилов П. М.**

*кафедра нормальной и патологической физиологии*

*Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

**Автор для корреспонденции:** Абилов Пулат; **e-mail:** [pulatabilov1985@mail.ru](mailto:pulatabilov1985@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), возникло в декабре 2019 года, вызвав ошеломляющие экономические последствия и человеческие страдания. Уникальная структура SARS-CoV-2 и лежащий в его основе патогенный механизм стали причиной глобальной пандемии. Помимо прямого ущерба, наносимого вирусом, SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, приводящий к цитокиновому шторму, кульминацией которого становится острый респираторный дистресс-синдром и другие смертельные заболевания, которые представляют собой значительную проблему для врачей. Поэтому потенциальные методы лечения должны быть сосредоточены не только на устранении вируса, но и на облегчении или контроле острых иммунных/воспалительных реакций. Текущие стратегии лечения COVID-19 включают профилактические меры и поддерживающую терапию, в то время как роль иммунного/воспалительного ответа организма хозяина в прогрессировании заболевания в значительной степени игнорируется. Понимание взаимодействия между SARS-CoV-2 и его рецепторами, а также лежащего в основе патогенеза, оказалось полезным для профилактики заболеваний, раннего распознавания прогрессирования заболевания, разработки вакцины, а вмешательства, направленные на снижение иммунопатологии, как было показано, снижают неблагоприятные клинические исходы и улучшают прогноз. Более того, несколько ключевых мутаций в последовательности генома SARS-CoV-2 приводят к повышению сродства связывания с рецептором клетки хозяина или вызывают иммунный побег, что приводит либо к повышенной трансмиссивности вируса, либо к вирулентности вариантов, несущих эти мутации. В этом обзоре характеризуются структурные особенности SARS-CoV-2, его вариантов и их взаимодействие с иммунной системой, подчеркивается роль дисфункциональных иммунных реакций и цитокинового шторма в прогрессировании заболевания.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, патогенез, иммунитет, цитокиновый шторм

**doi:** 10.29234/2308-9113-2025-13-2-112-126

**Для цитирования:** Абилов П. М. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы. *Медицина* 2025; 13(2): 112-126

## Актуальность

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) – это новый коронавирус, который вызвал пандемию острого респираторного синдрома у людей после вспышек коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). С момента вспышки COVID-19 было подтверждено, что положительный результат теста на вирус дали

более 600 миллионов человек, и более 6 миллионов пациентов умерли. SARS-CoV-2 имеет все типичные структурные особенности других коронавирусов. Однако, по сравнению с SARS-CoV, SARS-CoV-2 имеет определенные структурные изменения, которые делают его более заразным [6].

Подобно SARS-CoV, SARS-CoV-2 проникает в клетки, связываясь со своим основным функциональным рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который широко распространен в эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках тканей и органов по всему телу. Как распределение ACE2 в тканях, так и влияние инфекции SARS-CoV-2 на физиологические функции ACE2 в определенной степени определяют клинические особенности заболевания.

Случаи COVID-19 представляют широкий спектр клинических проявлений, начиная от легких симптомов, таких как сухой кашель, лихорадка и боль в горле, до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности (ПОН) и даже смерти. Тяжесть COVID-19 связана с иммунным ответом хозяина на SARS-CoV-2. Эффективный иммунный ответ имеет решающее значение для устранения вируса, в то время как дисфункциональный ответ приводит к вирусной персистенции и чрезмерной выработке воспалительных факторов, что приводит к цитокиновому шторму и прогрессированию заболевания [2]. Поэтому понимание взаимодействия между SARS-CoV-2 и иммунной системой хозяина, а также выявление и характеристика аномального иммунного ответа, вызванного вирусом, имеют важное значение для разработки эффективных методов лечения.

Различные стадии заболевания COVID-19 следует лечить с помощью индивидуальных вариантов лечения, основанных на патогенных характеристиках SARS-CoV-2. На ранней стадии течения заболевания критически важно ингибировать проникновение и репликацию вируса, тогда как на поздней стадии заболевания с высоким воспалительным статусом следует применять меры по смягчению или контролю воспалительного ответа. Здесь мы кратко рассмотрим структурные особенности SARS-CoV-2 и его взаимодействие с ACE2, объясним некоторые достижения в понимании связей врожденного иммунитета, адаптивного иммунитета и цитокинового шторма с иммунопатогенезом COVID-19, обсудим появляющиеся варианты, вызывающие беспокойство/интерес (VOC/I), и несколько потенциальных терапевтических вариантов, расскажем об эффективности различных вакцин против SARS-CoV-2 и его вариантов. Мы дадим представление о лечении и ведении заболевания, исследуя как индивидуальные стратегии лечения, так и разработку эффективных вакцин, имея в виду будущие кризисы общественного здравоохранения, вызванных коронавирусами.

## Цель исследования

Провести анализ литературы по патофизиологии коронавирусной инфекции COVID-19.

## Результаты и обсуждение

Частицы вируса SARS-CoV-2 имеют сферическую структуру диаметром 65–125 нм, а белок спайка (S), расположенный на поверхности вируса, придает вирусам короноподобный («коронный») вид, от которого они и получили свое название. Оболочечные коронавирусы обладают самым большим одноцепочечным геномом РНК с положительной полярностью, длиной приблизительно 26-32 килобазы. Две трети генома коронавируса кодируют неструктурные белки, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), протеазы и геликазу, которые отвечают за репликацию вируса; 3'-конец генома кодирует четыре основных структурных белка частиц коронавируса, а именно S, мембранный (M), оболочечный (E) и нуклеокапсидный (N) белки, а также несколько вспомогательных белков, которые мешают врожденному иммунному ответу хозяина [4].

S-белок SARS-CoV-2 имеет тримерную структуру и расположен на поверхности вируса, придавая вирусу «корончатый» вид и выступая в качестве основного антигена, на который нацелен иммунный ответ хозяина. SARS-CoV-2 инфицирует клетки хозяина, связываясь с ACE2 через белок S, который состоит из двух субъединиц, S1 и S2. Рецептор-связывающий домен (RBD) S1 связывает рецепторы на поверхности клеток-хозяев, позволяя вирусным частицам прикрепляться к клеткам, в то время как S2 способствует слиянию мембран и проникновению генов РНК. Хотя RBD SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют 72% сходства в своих аминокислотных последовательностях, компьютерное моделирование и биофизические измерения показали, что RBD SARS-CoV-2 связывается с ACE2 с более высокой аффинностью, чем RBD SARS-CoV. Это может быть связано с заменой Val 404 в RBD SARS-CoV на Lys 417 (полярная аминокислота) в RBD SARS-CoV-2, что приводит к более тесному связыванию с ACE2. Однако RBD SARS-CoV-2 менее подвержен воздействию, чем RBD SARS-CoV, и в основном находится в «лежачем» состоянии, которое не может связываться с ACE2, что может быть одним из механизмов уклонения от иммунного ответа SARS-CoV-2. Кроме того, белок S SARS-CoV-2 содержит фуриноподобный сайт расщепления, который отсутствует в SARS-CoV, что усиливает слияние вируса с мембранами клеток-хозяев и, вероятно, способствует повышенной инфекционности SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV [1].

Белок M SARS-CoV-2 существует в виде димера и является наиболее распространенным белком в вирусе. Он поддерживает вирусный скелет, переносит питательные вещества через мембрану, способствует высвобождению зарождающегося вирусного отростка и играет центральную роль в сборке вируса. Белок E SARS-CoV-2 представляет собой ионный канал, который необходим для взаимодействия вируса с хозяином и связан с вирулентностью. Более того, белок E участвует в сборке и высвобождении вируса. Наконец, область LKR (также называемая SR) белка N SARS-CoV-2 представляет собой богатую серином и аргинином последовательность, которая участвует в процессах клеточной сигнализации [9].

ACE2 является гомологом ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и играет важную роль в ренин-ангиотензиновой системе (RAS). ACE2 расщепляет ангиотензин II (Ang II) на ангиотензин 1-7 (Ang1-7), который связывается с рецептором Mas, сопряженным с G-белком, ингибируя сигнальные пути p38 MAPK и ядерного фактора каппа В (NF-κB), оказывая противовоспалительное и антифиброзное действие. Таким образом, ось рецептора ACE2/Ang (1-7)/Mas функционирует в противовес оси рецептора ACE/Ang II/AT. ACE2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Одно исследование показало, что инфекция SARS-CoV привела к снижению регуляции ACE2, что способствовало тяжести заболевания за счет нарушения системы ренин-ангиотензин-альдостерон в модели грызунов. То же самое предполагается для SARS-CoV-2, но снижение регуляции или истощение ACE2 не было продемонстрировано в модели SARS-CoV-2 человека ни *in vitro*, ни *in vivo* [5].

SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева двумя путями, а именно эндоцитозным путем и поверхностным путем, опосредованным трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2). Когда SARS-CoV-2 связывается с ACE2 через RBD белка S, структура белка S изменяется, что позволяет TMPRSS2 и катепсинам на поверхности клетки расщеплять белок S. Затем протеолитическая обработка на границе S1/S2 и сайте расщепления S2 удаляет ковалентную связь двух функциональных субъединиц, что приводит к диссоциации S1 и облегчает экспонирование домена субъединиц S2, что инициирует реакцию слияния путем вставки гидрофобного пептида слияния в клеточную мембрану. После связывания вирус оказывается обернутым внутри эндосомы, образованной клеточной мембраной, и проникает в клетку посредством эндоцитоза [11,20]. Ранние эндосомы впоследствии созревают и закисляются, образуя поздние эндосомы, которые в конечном итоге развиваются в лизосомы. В лизосомах лизосомальные катепсины облегчают слияние вирусных частиц с лизосомальной мембраной. Слияние вирусной и клеточной мембран образует пору слияния, через которую вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки-хозяина для репликации. SARS-CoV-2 также может проникать в клетку через TMPRSS2-зависимое прямое слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, но эндоцитарный путь считается основным. Кроме того, предварительная активация белковой конвертазы фурина усиливает проникновение SARS-CoV-2 в определенные клетки-мишени, особенно те, у которых относительно низкие уровни экспрессии TMPRSS2 и/или лизосомальных катепсинов, что способствует повышению инфекционности [10,17].

Врожденный иммунный ответ обеспечивает первую защиту от патогенных микроорганизмов и играет важную роль в сопротивлении вирусному вторжению и иницировании адаптивного иммунного ответа. При проникновении в клетки патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) SARS-CoV-2 распознаются эндосомальными рецепторами распознавания паттернов (PRR), такими как Toll-подобные рецепторы, которые запускают внутриклеточные сигнальные каскады, что приводит к привлечению нейтрофилов, активации макрофагов и транскрипционной активации генов регуляторного фактора интерферона (IRF). Кроме того, распознавание PAMP также может активировать путь NF-κB, который приводит к выработке и передаче сигнала

провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6), что стимулирует воспалительную реакцию [7,25].

Интерферон (IFN) является важнейшим компонентом врожденного иммунного ответа и играет решающую роль в борьбе с вирусными инфекциями. Распознавание вирусных инфекций врожденными иммунными сенсорами активирует ответ IFN типа I и типа III. Затем IFN типа I и типа III индуцируют сотни противовирусных эффекторов, или генов, стимулируемых интерфероном (ISG), для установления внутреннего состояния вирусной резистентности клеток. Несколько белков SARS-CoV-2, такие как открытая рамка считывания 6 (ORF6) и ORF3b, обладают способностью подавлять ответ IFN. Исследования показали, что активность сывороточного IFN у пациентов с тяжелым или критическим COVID-19 была низкой, с резким снижением регуляции ISG, что указывает на нарушенный ответ IFN. Когда ответ IFN недостаточен для контроля начальной репликации вируса, отсроченный IFN может привести к воспалению и повреждению легких. По мере гибели инфицированных клеток воспалительные вещества, связанные с вирусом, высвобождаются во внеклеточное пространство, что позволяет близлежащим клеткам вызывать ответ IFN. Устойчивое повышение уровней IFN типа I на поздней стадии инфекции способствует накоплению моноцитов-макрофагов и выработке провоспалительных цитокинов, что приводит к летальной пневмонии с сосудистой утечкой и нарушенными вирус-специфическими Т-клеточными реакциями [8,13]. Кроме того, этот отсроченный ответ IFN может привести к системному воспалению, которое связано с неблагоприятными клиническими исходами.

С другой стороны, активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетки-хозяева подвергаться пироптозу, высвобождая молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), которые распознают соседние эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и альвеолярные макрофаги, инициируя выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению и устанавливая провоспалительную петлю обратной связи. Кроме того, все больше данных свидетельствуют о том, что чрезмерная активация системы комплемента может быть одним из патогенных механизмов SARS-CoV-2 [15,22].

Вспомогательные белки SARS-CoV-2 обладают способностью регулировать различные аспекты иммунитета хозяина, включая реакцию на стресс, аутофагию, апоптоз и врожденный иммунитет. Большинство этих вспомогательных белков действуют как антагонисты интерферона, включая ORF6, ORF3b, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b и ORF10, препятствуя ответу IFN посредством различных механизмов. Например, ORF6 предотвращает фосфорилирование STAT для ингибирования активации IFN, в то время как полиубиквитинирование ORF7a может подавлять ответ IFN-I путем ингибирования STAT2. ORF10 продемонстрировал способность подавлять сигнальный путь IFN-I, взаимодействуя с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS). Кроме того, ORF3a и ORF3b модифицируют важнейшие клеточные процессы, такие как апоптоз и аутофагия

[14,18]. Эктодомен ORF7 связывается с маркерами моноцитов CD14+, потенциально ослабляя функцию антигенпрезентирующих клеток (APC) и приводя к сверхэкспрессии провоспалительных цитокинов. Это взаимодействие между ORF7a и моноцитами предполагает его потенциальную роль в привлечении моноцитов в легкие во время COVID-19. Белок ORF8 подавляет презентацию вирусных антигенов через главный комплекс гистосовместимости класса I (MHC-I), тем самым ослабляя врожденный иммунный ответ хозяина. Повышение регуляции ORF9b вызывает аутофагию. ORF9b также может активировать инфламмасому как средство уклонения от иммунных ответов. Кроме того, вспомогательный белок ORF9c SARS-CoV-2 препятствует презентации антигена, передаче сигналов интерферона и другим иммунным и стрессовым путям в эпителиальных клетках легких человека (клеточная линия A549), что предполагает его потенциальное участие в процессах уклонения от иммунного реагирования. Однако следует отметить, что эти эксперименты проводились с использованием систем сверхэкспрессии *in vitro*, и экспрессия этих белков в инфицированных вирусом клетках в контексте инфекции SARS-CoV-2 *in vivo* остается неясной. Сверхэкспрессия ORF10 запускает процесс митофагии, способствуя накоплению LC3 в митохондриях. Сообщалось, что как ORF3a, так и ORF7a вызывают экспрессию воспалительных цитокинов посредством активации сигнализации NF-κB [24].

SARS-CoV-2 паразитирует внутри клеток хозяина, полагаясь на них для репликации и выживания, поэтому клеточный иммунитет играет решающую роль в устранении вирусной инфекции. Однако в тяжелых случаях инфекции SARS-CoV-2 происходит аномальная активация и дифференцировка Т-клеток. Первое вскрытие COVID-19 выявило существенное снижение количества периферических CD4+ или CD8+ Т-клеток, в то время как их статус был гиперактивированным. Доля высоко провоспалительных клеток CCR6+ Th17 в популяции CD4+ Т-клеток была увеличена. У пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 наблюдалось значительное снижение доли многофункциональных CD4+ Т-клеток по сравнению с пациентами с легкой инфекцией, что позволяет предположить, что функция CD4+ Т-клеток была нарушена. Кроме того, было обнаружено, что CD8+ Т-клетки имеют высокую концентрацию цитотоксических гранул, причем 31,6% клеток были перфорин-положительными, 64,2% гранулизин-положительными и 30,5% дважды положительными для гранулизина и перфорина [16]. CD8+ Т-клетки показали высокую цитотоксичность гранулярных ферментов с повышенными уровнями экспрессии рецепторов, ингибирующих иммунные контрольные точки, запрограммированного белка клеточной смерти 1 (PD-1), цитотоксического антигена 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами (CTLA-4) и иммунорецептора Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT). После заражения SARS-CoV-2 уровни CD38+ Т-клеток, экспрессирующих маркеры истощения, были значительно увеличены. Результаты этих исследований позволяют предположить, что как повышенные уровни истощения, так и сниженное функциональное разнообразие Т-клеток в тяжелых случаях инфекции SARS-CoV-2 могут быть связаны с прогрессированием пациентов с COVID-19. Более того, Т-клетки у пациентов с тяжелой формой COVID-19 экспрессируют высокие уровни CD25, который производит протеазу фуриин, облегчающую проникновение SARS-CoV-2 в клетки [19]. Лимфопения является одной из основных особенностей тяжелой

формы инфекции SARS-CoV-2. Было показано, что вирус вызывает запрограммированную гибель Т-клеток, такую как апоптоз, что способствует лимфопении [3]. Сообщения о сниженных уровнях Т-клеток в периферической крови у пациентов предполагают, что Т-клетки стимулируются к выходу из крови и миграции в места заражения для контроля вирусной инфекции. Van Eijk et al., (2021) предположили, что аномальные врожденные иммунные реакции, прямое заражение Т-клеток SARS-CoV-2, вызванное вирусом повреждение тканей лимфатических органов, вызванный цитокинами апоптоз и пироптоз лимфоцитов, гемофагоцитоз, связанный с синдромом активации макрофагов (MAS), секвестрация лимфоцитов в легких или других органах и сниженный костномозговой гемопоэз могут способствовать лимфопении, связанной с COVID-19 [21]. Эти объяснения представляют собой наиболее полное на сегодняшний день понимание лимфопении, связанной с COVID-19.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) распознают антигены и стимулируют гуморальный иммунитет организма через вирусспецифические В-клетки и плазматические клетки для выработки нейтрализующих антител. Нейтрализующие антитела предотвращают инфекцию, блокируя взаимодействие белка S с рецепторами ACE2 и раздевание вируса. Реакция антител на SARS-CoV-2 обычно возникает в течение 4–8 дней после появления симптомов, и у большинства пациентов сероконверсия происходит в течение первых 3 недель. Выработка IgM является ранней и временной реакцией на новые антигены, в то время как IgG преобладает как долгосрочное антитело с более длительным периодом полураспада и более низкой молекулярной массой, обеспечивая долгосрочную защиту и эффективное проникновение в ткани [18].

Антитела играют решающую роль как фундаментальный компонент защитного иммунитета против патогенов. Однако, когда антитело против патогена – приобретенное в результате более ранней инфекции, вакцинации или пассивного переноса – ухудшает его вирулентность через механизмы, зависящие от антител, тяжесть заболевания у инфицированных людей или животных усиливается. Это явление известно как антителозависимое усиление (ADE). Было задокументировано, что ADE при вирусных инфекциях происходит посредством двух различных механизмов. Как правило, антитела связывают вирусы с иммунными клетками через рецепторы Fcγ на поверхности клеток, и интернализация вирусов обычно приводит к их деградации. Если связывание антител усиливает способность вирусных белков проникать в клетки-мишени или если вирус обладает способностью избегать разрушения и производить больше вирусов после проникновения, опосредованного рецептором Fcγ, инфекция будет усиливаться [12]. Кроме того, если антитела, связывающие вирусы и рецепторы Fcγ на клетках иммунной системы, приводят к чрезмерному высвобождению цитокинов или если происходит чрезмерная активация комплемента из-за обильного образования иммунных комплексов между антителами и вирусными белками (антигенами), это может привести к увеличению тяжести заболевания. ADE заболевания является общей проблемой для разработки вакцин и терапии антителами, она наблюдалась у различных вирусов, таких как респираторно-синцитиальный вирус и вирус денге. На ранних стадиях пандемии COVID-19 ученые

действительно выражали обеспокоенность по поводу потенциального возникновения ADE заболевания. Однако по мере развития исследований и накопления дополнительных данных не было найдено никаких окончательных доказательств, подтверждающих существование ADE при COVID-19 [26]

«Цитокиновый шторм» – это состояние неконтролируемого системного гипервоспаления, вызванного избытком цитокинов, которое может привести к полиорганной недостаточности и даже смерти. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает интернализацию рецептора ACE2 с последующим снижением уровня ACE2 в плазматической мембране, что приводит к сверхактивации оси рецепторов ACE/Ang II/AT1 и потере оси рецепторов ACE2/Ang1-7/Mas, что в конечном итоге приводит к перепроизводству воспалительных факторов. Дисфункциональная иммунная реакция также способствует цитокиновому шторму. Макрофаги являются одним из основных компонентов иммунной системы, которые участвуют в создании цитокинового шторма, и они очень склонны к поляризации в сторону фенотипа M1 после заражения SARS-CoV-2, что приводит к высвобождению избыточного количества воспалительных факторов. Аберрантная активация NF-κB, вызванная заражением SARS-CoV-2, также приводит к экспрессии факторов транскрипции, которые могут стимулировать это обостренное воспаление. Кроме того, компонент комплемента C3a способствует дифференциации высокоцитотоксических Т-клеток, экспрессирующих CD16, что впоследствии способствует высвобождению нейтрофилов и хемоаттрактантов моноцитов. Цитокиновый шторм возникает отчасти из-за аномального ответа IFN, что было подтверждено исследованием Blanco-Melo et al. (2020), которые провели транскриптомное профилирование респираторных типов клеток, чтобы показать, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает исключительно низкие уровни IFN, одновременно вызывая мощный провоспалительный цитокиновый ответ. Предыдущие исследования [23] показали, что различные цитокины, включая членов семейства IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ, IFN-γ-индуцированный белок 10 (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), повышаются при тяжелой инфекции SARS-CoV-2. Эти провоспалительные цитокины играют важную роль в острой фазе воспаления. IL-6 способствует выработке нескольких белков острой фазы, запуская воспалительные реакции. GM-CSF связывает острое воспаление легких, вызванное Т-клетками, с аутокринной, самоусиливающейся цитокиновой петлей, что приводит к активации моноцитов и макрофагов [7]

Аномальная реакция хозяина или чрезмерная реакция иммунной системы на SARS-CoV-2 может привести к выработке чрезвычайно высоких уровней воспалительных цитокинов, хемокинов и свободных радикалов, вызывая серьезное повреждение многих органов. Типичные клинические проявления поражения легких включают лихорадку, сухой кашель и одышку. Хотя большинство пациентов испытывают легкие симптомы, у значительной части пациентов развивается более серьезное заболевание, а именно вирусная пневмония и ОРДС. Исследования аутопсии показывают, что патология легких представляет собой диффузное альвеолярное повреждение, а не диффузное альвеолярное кровоотечение, что подтверждает роль ОРДС в смертности от COVID-19. Цитокиновый шторм может быть

решающим механизмом, лежащим в основе ОРДС. Повышенные уровни ИЛ-1 при инфекции SARS-CoV-2 приводят к накоплению и активации большого количества нейтрофилов в легких, при этом свободные радикалы кислорода, протеазы и воспалительные медиаторы высвобождаются через «респираторный взрыв», вызывая повреждение клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к потере альвеолярных клеток, образованию гиалиновых мембран и отеку легких, ограничивая газообмен легких и вызывая респираторный дистресс и гипоксемию. Также было обнаружено, что уровни лиганда хемокина мотива C-X-C 10 (CXCL10)/IP-10 и GM-CSF у пациентов с ОРДС COVID-19 повышены, что приводит к сохранению или дальнейшему усилению воспалительного процесса соответственно. Однако роль цитокинового шторма в ОРДС, связанном с COVID-19, все еще обсуждается, поскольку некоторые исследования показали низкие уровни провоспалительных цитокинов по сравнению с архетипическими состояниями, связанными с MAS [14].

Курение может повышать риск ОРДС из-за повышения регуляции ACE2 в дыхательных путях, что облегчает проникновение вируса. Ожирение также может быть фактором риска ОРДС, поскольку висцеральный жир способен вызывать провоспалительные эффекты. Плохая эластичность грудной клетки и податливость дыхательной системы у пациентов с ожирением приводят к нарушению функции легких. У пациентов с диабетом с повышенным уровнем ИЛ-6 может быть повышенный риск тромбоза, который приводит к дисфункции гемато-воздушного барьера, тем самым увеличивая риск ОРДС. Гипертония также может повышать риск ОРДС из-за снижения регуляции АПФ/Анг (1-7) и повышения регуляции АПФ/Анг II, что приводит к усилению воспалительных реакций. Эти сопутствующие заболевания могут способствовать прогрессированию ОРДС у пациентов с COVID-19 [12]

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать сосудистые изменения, такие как тяжелое повреждение эндотелия, нарушение мембран эндотелиальных клеток и распространенный сосудистый тромбоз с микроангиопатией, что в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности. Инфекционно-опосредованное эндотелиальное повреждение и эндотелиит, обнаруженные в нескольких сосудистых руслах (включая легкие, почки, сердце, тонкий кишечник и печень) у пациентов с COVID-19, могут вызывать избыточную продукцию тромбина, подавлять фибринолиз и активировать пути комплемента, инициируя тромбовоспаление и в конечном итоге приводя к отложению микротромбов и микрососудистой дисфункции. Однако открытие того, что вирусная РНК редко обнаруживается в крови, указывает на то, что системная эндотелиальная дисфункция и васкулопатия у пациентов с COVID-19 не вызваны прямым воздействием вируса на эндотелиальные клетки. Гиперцитокинемия и массивная провоспалительная реакция хозяина могут способствовать эндотелиальной дисфункции при COVID-19, особенно через действие ИЛ-6 и TNF [20]

Было показано, что чрезмерная активация комплемента вызывает внутрисосудистое свертывание. Активация системы комплемента приводит к повреждению и гибели

эндотелиальных клеток с последующей оголением сосудов и обнажением тромбогенной базальной мембраны, что запускает каскады свертывания крови. Кроме того, повреждение и воспаление в эндотелиальных клетках приводят к высвобождению PAMP и DAMP, которые распознаются моноцитами с экспрессией паттерновых PRR, что приводит к высокой экспрессии в них тканевого фактора, тем самым активируя внешний путь коагуляции. Кроме того, вирусная инфекция вызывает высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), состоящих из ДНК, полученной из нейтрофилов, и ацетилированных гистонов, которые захватывают и убивают вторгающиеся патогены в рамках врожденного иммунитета. Однако избыточное образование NET может вызвать сильную прокоагулянтную реакцию и обнаруживается в различных органах пациентов с COVID-19. Наличие высоких уровней тромбоцитарного фактора 4 (PF4), IL-6 и IL-8 в сыворотке может вызвать образование NET. Повышенное образование NETs было потенциальным биомаркером тяжести заболевания. Повышенные уровни D-димера отражают тромбоз сосудистого русла с фибринолизом. Уровни антифосфолипидных антител повышены у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, что увеличивает риск (микро)сосудистого тромбоза [17]

У некоторых пациентов с COVID-19 могут наблюдаться неврологические симптомы, такие как головная боль, спутанность сознания, anosmia, нарушение вкуса, тошнота и рвота. Аносмия является наиболее распространенным и специфическим неврологическим проявлением у пациентов с COVID-19. Инфицирование ненейрональных поддерживающих клеток обонятельной слизистой оболочки вирусом SARS-CoV-2 и последующее локальное воспаление связаны с anosmией. Стойкая anosmia у некоторых пациентов с COVID-19 может быть вызвана повреждениями аксонов и микроваскулопатией в обонятельной ткани, о чем свидетельствуют более высокие средние показатели патологии аксонов и микроваскулопатии, более низкая плотность аксонов и ультраструктурные изменения в обонятельных аксонах. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 вызывает широко распространенное снижение регуляции обонятельных рецепторов (OR) и их сигнальных компонентов. Однако вопрос о том, могут ли обонятельные нейроны быть инфицированы SARS-CoV-2, остается спорным [9]

Проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) являются основными формами неврологического поражения, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19. Нейровоспаление, вызванное системным воспалением, последующая глиальная дисрегуляция и нарушение нейронной функции представляют собой патологический механизм COVID-19. Результаты аутопсии показали гиперемизированную и отечную мозговую ткань, дегенерацию нейронов и активацию микроглии с образованием узелков. После легкого респираторного COVID у мышей были выявлены стойкое нарушение нейрогенеза гиппокампа, снижение олигодендроцитов и потеря миелина вместе с повышенными цитокинами/хемокинами спинномозговой жидкости (СМЖ), включая CCL11 [21]. Соответственно, у людей, которые испытывают стойкие когнитивные симптомы после COVID-19, наблюдаются повышенные уровни CCL11. В мозге умерших пациентов с COVID-19 наблюдалось обширное воспаление в обонятельных луковицах и продолговатом мозге.

Кроме того, в контексте провоспалительного гиперкоагуляционного состояния COVID-19 острое цереброваскулярное заболевание также становится важным осложнением. Вирусная РНК была обнаружена в спинномозговой жидкости и других тканях мозга, собранных у пациентов, умерших от COVID-19. Однако прямая роль вируса в неврологических проявлениях и портал проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС остаются предметом горячих споров [18]

Недавно было обнаружено новое неврологическое проявление, называемое гемизэнцефалитом COVID-19. Это состояние характеризуется гиперинтенсивностью в одном полушарии головного мозга на изображениях инверсии-восстановления со повышением внутричерепного давления и последующей атрофией мозга. Кроме того, исследование показало увеличение частоты функциональных неврологических расстройств (ФНР), связанных с длительным COVID. Сообщения о неврологических последствиях, обычно называемых «мозговым туманом», также становятся все более распространенными. Как указывают Грин и соавт. [22] постоянная локализованная дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и устойчивое системное воспаление являются ключевыми признаками длительного мозгового тумана, связанного с COVID. Эти результаты свидетельствуют о том, что целенаправленная регуляция целостности ГЭБ может предложить новый подход к лечению пациентов с длительным COVID-19.

## Выводы

Хотя глобальная пандемия SARS-CoV-2 идет на спад, общая численность населения, затронутого вирусом, продолжает расти, и необходимо постоянное внимание к нему. Сложный патогенез SARS-CoV-2 требует многоуровневых подходов для борьбы с пандемией COVID-19, при этом контроль воспалительной реакции так же важен, как и нацеливание на вирус.

## Литература

1. Abdullah F., Myers J., Basu D., Tintinger G., Ueckermann V., Mathebula M., et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 38-42, doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
2. Abu-Raddad L.J., Chemaitelly H., Butt A.A. National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(2): 187-189, doi: 10.1056/NEJMc2104974
3. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular Endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120-128, doi: 10.1056/NEJMoa2015432

4. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020; 251(3): 228-248, doi: 10.1002/path.5471
5. Cameroni E., Bowen J.E., Rosen L.E., Saliba C., Zepeda S.K., Culap K., et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 2022; 602(7898): 664-670, doi: 10.1038/s41586-021-04386-2
6. Campos K.R., Sacchi C.T., Abbud A., Caterino-de-Araujo A. SARS-CoV-2 variants in severely symptomatic and deceased persons who had been vaccinated against COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Rev. Panam. Salud Publica* 2021; 45:e126, doi: 10.26633/RPSP.2021.126
7. Cao Z., Gao W., Bao H., Feng H., Mei S., Chen P., et al. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral treatment of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388(5): 406-417, doi: 10.1056/NEJMoa2208822
8. Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., Jarvis C.I., Kucharski A.J., Munday J.D., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055 doi: 10.1126/science.abg3055
9. Dejnirattisai W., Huo J., Zhou D., Zahradník J., Supasa P., Liu C., et al. SARS-CoV-2 omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell* 2022; 185(3): 467-484, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046
10. Delgado S., Somovilla P., Ferrer-Orta C., Martínez-González B., Vázquez-Monteagudo S., Muñoz-Flores J., et al. Incipient functional SARSCoV-2 diversification identified through neural network haplotype maps. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024; 121(10): e2317851121, doi: 10.1073/pnas.2317851121
11. Domizio J.D., Gulen M.F., Saidoune F., Thacker V.V., Yatim A., Sharma K., et al. The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19. *Nature* 2022; 603(7899): 145-151, doi: 10.1038/s41586-022-04421-w
12. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(3), 226–236. doi: 10.1038/nrmicro2090
13. Fan Y., Li X., Zhang L., Wan S., Zhang L., Zhou F. SARS-CoV-2 omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):141, doi: 10.1038/s41392-022-00997-x
14. Faria N.R., Mellan T.A., Whittaker C., Claro I.M., Candido D.D.S., Mishra S., et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021; 372(6544): 815-821, doi: 10.1126/science.abh2644
15. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022; 185(14): 2452-2468.e16, doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
16. Fiolet T., Kherabi Y., MacDonald C.J., Ghosn J., Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28(2): 202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005
17. Fisman D.N., Tuite A.R. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *J Assoc Med Can* 2021; 193(42): E1619-E1625, doi: 10.1503/cmaj.211248
18. Forchette, L., Sebastian, W., Liu, T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021; 41(6): 1037-1051, doi: 10.1007/s11596-021-2395-1
19. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang, J.J., Kursat Azkur A., Azkur, D., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 2021; 76(2): 428-455, doi: 10.1111/all.14657

20. Georg P., Astaburuaga-García R., Bonaguro L., Brumhard S., Michalick L., Lippert L.J., et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 2022; 185(3): 493-512, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.040
21. GeurtsvanKessel C.H., Geers D., Schmitz K.S., Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Bogers S., et al. Divergent SARS-CoV-2 omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol.* 2022; 7(69): eabo2202, doi: 10.1126/sciimmunol.abo2202
22. Greaney A.J., Loes, A.N., Crawford K.H.D., Starr T.N., Malone K.D., Chu H.Y., et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptorbinding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* 2021; 29(3): 463-476, doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003
23. Greene C., Connolly R., Brennan D., Laffan A., O’Keeffe E., Zaporozhan L., et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat. Neurosci.* 2024; 27(3): 421-432, doi: 10.1038/s41593-024-01576-9
24. Gruell H., Vanshylla K., Tober-Lau P., Hillus D., Schommers P., Lehmann C., et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *Nat. Med.* 2022; 28(3): 477-480, doi: 10.1038/s41591-021-01676-0
25. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017-1032, doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
26. Hadj H.I. Covid-19 vaccines and variants of concern: a review. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32(4): e2313, doi: 10.1002/rmv.2313
27. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

## Pathogenetic aspects of the emergence of coronavirus infection COVID-19: a literature review

**Abilov P. M.**

*Chair for Normal and Pathological Physiology*

*Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

**Corresponding Author:** Abilov Pulat; **e-mail:** pulatabilov1985@mail.ru

**Conflict of interest.** Authors have no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in December 2019 leading to staggering economic impact and human suffering. The unique structure of SARS-CoV-2 and its underlying pathogenic mechanism have caused a global pandemic. In addition to the direct damage caused by the virus, SARS-CoV-2 induces an abnormal immune response leading to a cytokine storm culminating in acute respiratory distress syndrome and other fatal diseases, posing a significant challenge to clinicians. Therefore, potential treatment should not only focus on eliminating the virus but also on alleviating or controlling acute immune/inflammatory responses. Current treatment strategies for COVID-19 include preventive measures and supportive care, while the role of the host immune/inflammatory response in disease progression has been largely ignored. Understanding the interactions between SARS-CoV-2 and its receptors, as well as the underlying pathogenesis, has proven useful for disease prevention, early recognition of disease progression, vaccine development, and interventions aimed at reducing immunopathology that have shown to reduce adverse clinical outcomes and improve prognosis. Moreover, several key mutations in the SARS-CoV-2 genome sequence result in

increased host cell receptor binding affinity or induce immune escape, resulting in either increased viral transmissibility or virulence of variants harboring these mutations. The review characterizes the structural features of SARS-CoV-2, its variants, and their interactions with the immune system, highlighting the role of dysfunctional immune responses and cytokine storm in disease progression.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, immunity, cytokine storm

## References

1. Abdullah F., Myers J., Basu D., Tintinger G., Ueckermann V., Mathebula M., et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 38-42, doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
2. Abu-Raddad L.J., Chemaitelly H., Butt A.A. National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(2): 187-189, doi: 10.1056/NEJMc2104974
3. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular Endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120-128, doi: 10.1056/NEJMoa2015432
4. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020; 251(3): 228-248, doi: 10.1002/path.5471
5. Cameroni E., Bowen J.E., Rosen L.E., Saliba C., Zepeda S.K., Culap K., et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 2022; 602(7898): 664-670, doi: 10.1038/s41586-021-04386-2
6. Campos K.R., Sacchi C.T., Abbud A., Caterino-de-Araujo A. SARS-CoV-2 variants in severely symptomatic and deceased persons who had been vaccinated against COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Rev. Panam. Salud Publica* 2021; 45:e126, doi: 10.26633/RPSP.2021.126
7. Cao Z., Gao W., Bao H., Feng H., Mei S., Chen P., et al. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral treatment of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388(5): 406-417, doi: 10.1056/NEJMoa2208822
8. Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., Jarvis C.I., Kucharski A.J., Munday J.D., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055 doi: 10.1126/science.abg3055
9. Dejnirattisai W., Huo J., Zhou D., Zahradník J., Supasa P., Liu C., et al. SARS-CoV-2 omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell* 2022; 185(3): 467-484, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046
10. Delgado S., Somovilla P., Ferrer-Orta C., Martínez-González B., Vázquez-Monteagudo S., Muñoz-Flores J., et al. Incipient functional SARSCoV-2 diversification identified through neural network haplotype maps. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024; 121(10): e2317851121, doi: 10.1073/pnas.2317851121
11. Domizio J.D., Gulen M.F., Saidoune F., Thacker V.V., Yatim A., Sharma K., et al. The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19. *Nature* 2022; 603(7899): 145-151, doi: 10.1038/s41586-022-04421-w
12. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(3), 226–236. doi: 10.1038/nrmicro2090

13. Fan Y., Li X., Zhang L., Wan S., Zhang L., Zhou F. SARS-CoV-2 omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):141, doi: 10.1038/s41392-022-00997-x
14. Faria N.R., Mellan T.A., Whittaker C., Claro I.M., Candido D.D.S., Mishra S., et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021; 372(6544): 815-821, doi: 10.1126/science.abh2644
15. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022; 185(14): 2452-2468.e16, doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
16. Fiolet T., Kherabi Y., MacDonald C.J., Ghosn J., Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28(2): 202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005
17. Fisman D.N., Tuite A.R. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *J Assoc Med Can* 2021; 193(42): E1619-E1625, doi: 10.1503/cmaj.211248
18. Forchette, L., Sebastian, W., Liu, T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021; 41(6): 1037-1051, doi: 10.1007/s11596-021-2395-1
19. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang, J.J., Kursat Azkur A., Azkur, D., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 2021; 76(2): 428-455, doi: 10.1111/all.14657
20. Georg P., Astaburuaga-García R., Bonaguro L., Brumhard S., Michalick L., Lippert L.J., et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 2022; 185(3): 493-512, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.040
21. GeurtsvanKessel C.H., Geers D., Schmitz K.S., Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Bogers S., et al. Divergent SARS-CoV-2 omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol.* 2022; 7(69): eabo2202, doi: 10.1126/sciimmunol.abo2202
22. Greaney A.J., Loes, A.N., Crawford K.H.D., Starr T.N., Malone K.D., Chu H.Y., et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptorbinding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* 2021; 29(3): 463-476, doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003
23. Greene C., Connolly R., Brennan D., Laffan A., O’Keeffe E., Zaporojan L., et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat. Neurosci.* 2024; 27(3): 421-432, doi: 10.1038/s41593-024-01576-9
24. Gruell H., Vanshylla K., Tober-Lau P., Hillus D., Schommers P., Lehmann C., et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *Nat. Med.* 2022; 28(3): 477-480, doi: 10.1038/s41591-021-01676-0
25. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017-1032, doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
26. Hadj H.I. Covid-19 vaccines and variants of concern: a review. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32(4): e2313, doi: 10.1002/rmv.2313
27. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7