

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СОЧЕТАННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИЧ И SARS-COV-2: ОБЗОР

¹В.В. Рассохин¹, ¹Е.И. Светашова, ²И.О. Модестова, ²Н.В. Каплевская, ¹Н.А. Беляков²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Городская поликлиника № 95, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ: Оценить степень разработанности вопроса о механизмах поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции с дальнейшей оценкой SARS-CoV-2 как фактора, возможно, способствующего возникновению или утяжелению психоневрологической патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Аналитический обзор был проведен с использованием медицинской базы данных PubMed. Было изучено более 20 отечественных и более 30 зарубежных публикаций на тему механизмов поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции и SARS-CoV-2 в период с 2019 по 2022 г.

Проведено небольшое предварительное исследование. Были проанализированы данные амбулаторных карт 146 ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых подтвержденный диагноз COVID-19 легкой или среднетяжелой формы (в период с 2020 по 2022 г.) фигурировал в 42 (25,8 %) случаях (1-я группа). В группу сравнения (2-я группа) были включены 40 пациентов без ВИЧ-инфекции, перенесшие COVID-19, которые после подписания добровольного информированного согласия прошли анкетирование. Данные анкетирования позволили судить о частоте и выраженности психоневрологических проявлений и их возможной связи с перенесенным COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Продемонстрирован высокий нейроинвазивный и нейротропный потенциал ВИЧ, реализуемый посредством множества путей и механизмов, который проявляется в клинической практике возникновением разнообразной психоневрологической симптоматикой. Доказано влияние ВИЧ-инфекции на экспрессию рецепторов АПФ-2-клетками нейроваскулярной единицы (НВЕ), а также выявлены некоторые другие особенности, способствующие потенцированию инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС. Результаты предварительного исследования показали, что в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией отдаленные психоневрологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции развились у 9 пациентов (21,4 % от переболевших COVID-19), при этом все пациенты имели длительно подавленную вирусную нагрузку ВИЧ на фоне регулярного приема АРВТ и удовлетворительный иммунный статус (количество CD4+ Т-лимфоцитов). У пациентов без ВИЧ-инфекции после перенесенного COVID-19 осложнения психоневрологического характера, оцениваемые как «чрезвычайно сильные», наблюдались у 22 (55 %) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ: Несмотря на то, что результаты исследования не выявили четкой взаимосвязи между наличием иммунодефицита при ВИЧ-инфекции и проявлением психоневрологической патологии после перенесенного COVID-19, необходимо дальнейшее изучение проблемы взаимного влияния ВИЧ и SARS-CoV-2 на возникновение психоневрологической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Учитывая недостаточное количество исследований, в которых могли бы быть получены результаты, достоверно подтверждающие повышенный риск осложнений со стороны нервной системы, вызванных SARS-CoV-2 на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции, есть все основания полагать, что эта проблема на сегодняшний день остается очень актуальной. Это диктует необходимость внимательного изучения неврологического статуса у пациентов данной категории и тщательного мониторинга неврологических осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, ВИЧ-инфекция, нейротропность, нервная система, поражение ЦНС, COVID-19, SARS-CoV-2

*Для корреспонденции: Рассохин Вадим Владимирович, e-mail: ras-doc@mail.ru

*For correspondence: Vadim V. Rassokhin, e-mail: ras-doc@mail.ru

Для цитирования: Рассохин В.В., Светашова Е.И., Модестова И.О., Каплевская Н.В., Беляков Н.А., Основные механизмы поражения центральной нервной системы при сочетанном инфицировании ВИЧ и SARS-CoV-2: обзор // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 1. С. 19–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-1-19-31>.

For citation: Rassokhin V.V., Svetashova E.I., Modestova I.O., Kaplevskaya N.V., Belyakov N.A., Main mechanisms of central nervous system damage with combined infection of HIV and SARS-CoV-2: review // *Marine medicine*. 2023. Vol. 9, No. 1. P. 19–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-1-19-31>.

MAIN MECHANISMS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE WITH COMBINED INFECTION OF HIV AND SARS-COV-2: REVIEW

¹Vadim V. Rassokhin^{ORCID}*, ¹Elizaveta I. Svetashova, ²Irina O. Modestova, ²Natalya V. Kaplevskaya, ¹Nikolay A. Belyakov^{ORCID}

¹Pavlov First St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²City polyclinic № 95, St. Petersburg, Russia

OBJECTIVE: Assess the degree of elaboration regarding mechanisms of the nervous system damage in HIV infection to further evaluate SARS-CoV-2, as a possible contributing factor in emergence and worsening psycho-neurological pathology in HIV-infected patients.

MATERIALS AND METHODS: The analytical review was conducted using the medical database PubMed. More than 20 domestic and 30 foreign publications were studied on the mechanisms of the nervous system damage in HIV infection and SARS-CoV-2 between 2019–2022.

Some preliminary study was conducted. Outpatient charts data of 146 HIV-infected patients were analyzed; a confirmed diagnosis of COVID-19 mild or moderate form (between 2020–2022) appeared in 42 (25,8%) cases (1st group). The comparison group (2nd group) included 40 patients without HIV infection, but suffered COVID-19, who were surveyed after signing voluntary informed consent. The survey data provided insight into the frequency and severity of neuropsychiatric manifestations and their possible connection with COVID-19.

RESULTS: The high neuroinvasive and neurotropic HIV potential was demonstrated and implemented in a variety of ways and mechanisms that manifests in clinical practice by the appearance of diverse neuropsychiatric symptomatology. The study proved the influence of HIV infection on ACE-2 receptor expression by neurovascular cells (NVC) and also revealed some other features, contributing to the potentiation of SARS-CoV-2 invasion in CNS. The results of the preliminary study showed that in the group with HIV-infected 9 patients (21,4% of recover from COVID-19) experienced long-term neuropsychiatric manifestations after coronavirus infection, while all patients had long-term suppressed HIV viral load against the backdrop of regular ARV therapy and satisfactory immune status (CD4+ T-lymphocytes count). In the group without HIV infection after COVID-19 22 (55%) patients experienced neuropsychiatric complications, estimated by them as “extremely strong”.

DISCUSSION: Although the study did not reveal a clear link between the presence of immunodeficiency in HIV infection and manifestation of neuropsychiatric pathology after COVID-19, further research is needed to define mutual influence of HIV and SARS-CoV-2 on the emergence of neuropsychiatric pathology.

CONCLUSION: Considering a lack of research, where the results obtained could reliably confirm increased risk of complications from the nervous system, caused by SARS-CoV-2 against the backdrop of the existing HIV infection, there is reason to believe that this problem remains relevant today. This dictates the need to examine closely neurological status in patients of this category and monitor neurological complications.

KEYWORDS: marine medicine, HIV infection, neurotropism, nervous system, CNS damage, COVID-19, SARS-CoV-2

Введение. Влияние ВИЧ-инфекции на центральную нервную систему (ЦНС) изучено достаточно хорошо, тем не менее вопросы психоневрологической патологии у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), остаются крайне актуальной проблемой. Необходимо учитывать, что существует достаточно много факторов, способствующих усилению потенциала ВИЧ для поражения различных структур ЦНС. В частности, в эпоху пандемии COVID-19 важно учитывать возможное взаимное влияние двух вирусов (ВИЧ и SARS-CoV-2), обладающих высоким

нейротропным потенциалом, на выраженность проявлений психоневрологической симптоматики. Как в острой фазе COVID-19, так и в постковидном периоде сообщается о многочисленных неврологических расстройствах разной степени выраженности: от головной боли, до тяжелой некротизирующей геморрагической энцефалопатии [1, 2]. ЛЖВ переносят COVID-19 численно сопоставимо с пациентами в общей популяции, к тому же существуют немногочисленные сообщения о появлении/усилении у них жалоб психоневрологического характера

после коронавирусной инфекции [3], что еще в большей мере определяет необходимость исследования возможных механизмов сочетанного влияния вирусов на ЦНС.

Авторам обзора представилось интересным проанализировать, дать оценку степени разработанности вопроса о механизмах поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции с дальнейшей оценкой SARS-CoV-2 как фактора, возможно, способствующего возникновению или утяжелению психоневрологической патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Аналитический обзор проведен с использованием медицинской базы данных PubMed. Было изучено более 20 отечественных и более 30 зарубежных публикаций на тему механизмов поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции и SARS-CoV-2 в период с 2019 по 2022 г.

Помимо этого, авторы провели небольшое предварительное исследование. Были проанализированы данные амбулаторных карт 146 ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых подтвержденный диагноз COVID-19 легкой или среднетяжелой формы (в период с 2020 по 2022 г.) фигурировал в 42 (25,8 %) случаях (1-я группа). В исследование включены пациенты моложе 50 лет без неврологических заболеваний другой этиологии и черепно-мозговой травмы в анамнезе, не употребляющие ПАВ в текущий момент и в течение предыдущих 6 мес. Оценке подлежали частота и характер жалоб на психоневрологические проявления, появившиеся не позже 1 года после перенесенного и достоверно подтвержденного COVID-19, проводимая АРТ, ее эффективность и безопасность, сопоставлена тяжесть перенесенного COVID-19 с последующим возникновением жалоб психоневрологического характера. В группу сравнения (2-я группа) были включены 40 пациентов без ВИЧ-инфекции, перенесших COVID-19, которые после подписания добровольного информированного согласия прошли анкетирование. В специально разработанную анкету были включены вопросы, имеющие отношение к общей информации о пациенте, сведениям о перенесенном COVID-19 и вакцинопрофилактике, состоянию физического и ментального здоровья до COVID-19, а также степени выраженности психоневрологических осложнений, если на таковые человек обращал внимание. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением

программы на языке программирования Python (библиотека `scipy.stats`) по критерию Спирмена.

Результаты. *Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции.* Поражения как нервной, как и иммунной системы при ВИЧ-инфекции обусловлены известной тропностью вируса к клеткам, несущим CD4⁺-рецептор [4]. Но помимо этой важной особенности, присущей некоторым клеткам нейроваскулярной единицы (НВЕ), существует множество других механизмов, большинство из которых все еще является предметом изучения и определяют нейровирусные свойства ВИЧ.

В первую очередь необходимо отметить, что поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции так или иначе связано с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Причины повышения проницаемости ГЭБ при ВИЧ-инфекции можно условно разделить на две группы: 1) не связанные с непосредственным действием вируса; 2) инфицирование клеток, вызванное вирусом (нейровирусность).

К причинам, не связанным с непосредственным действием вируса на клетки ГЭБ, можно отнести следующие патологические процессы и состояния:

- острая фаза ВИЧ-инфекции. Характеризуется системным воспалительным ответом с последующим поражением клеточных мембран факторами воспаления;
- токсические повреждения эндотелия (прием наркотиков, травмы);
- сопутствующие эндотоксикозы (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, туберкулез и др.).

Вторая группа причин, связанных с прямым действием вируса, более обширна, остается предметом дискуссий и, безусловно, требует дальнейшего изучения. Тем не менее в рамках данной статьи мы попытаемся расставить акценты на некоторых механизмах, которые с большей долей вероятности объясняют вовлечение нервной системы в патологический процесс при ВИЧ-инфекции [5, 6, 7, 8].

Механизмы рецепторного механизма взаимодействия ВИЧ с клетками нервной системы. Первое и самое важное свойство некоторых клеток НВЕ, способствующее их инфицированию – это наличие специфических типов рецепторов CD4⁺ и хемокиновых корецепторов CXCR4 и CCR5, без которых невозможно проникновение ВИЧ в клетку [5, 9, 10].

Нейроваскулярная единица (НВЕ) (англ. neurovascular unit, NVU) – единый анатомо-функциональный комплекс, состоящий из микроциркуляторного звена (эндотелиальные клетки, базальная мембрана эндотелиальных клеток, перициты) и клеток нервной ткани (астроциты, нейроны), представляющий собой функциональную единицу ГЭБ [11]. Все звенья системы взаимодействуют между собой и регулируют важнейшие процессы, необходимые для контроля функциональной активности клеток нервной системы, их ответа на действие регуляторных сигналов и повреждающих факторов. НВЕ отвечает за нейрогенез, апоптоз, синаптогенез, нейровоспаление и транспорт веществ через ГЭБ. Нарушение взаимодействия клеток НВЕ между собой приводит к выраженным ишемическим и когнитивным нарушениям [12, 13]. Важно отметить, что клетки НВЕ взаимосвязаны путем межклеточных контактов разных типов (плотные механические контакты имеются между эндотелиальными клетками), но в основном все клетки взаимодействуют между собой путем щелевых (коммуникационных) соединений.

Известно, что разные типы клеток экспрессируют разные типы рецепторов и корецепторов, необходимые для реализации инфицирования ВИЧ [14]. Но помимо экспрессии рецептора, необходимо учитывать возможность вируса к репликации в конкретных клетках, так как именно это является основой продуктивной инфекции и способствует формированию определенной клинической картины [5, 14].

Олигодендроциты и *клетки микроглии* фактически не являются частью НВЕ, но играют важную роль в развитии нейронов и защите ЦНС в целом. Они тоже вовлекаются в патологический процесс при ВИЧ-инфекции и играют важную роль в дисфункции ЦНС. *Клетки микроглии* в основном выполняют защитную функцию. По своей сути они являются макрофагами. В них наблюдается высокая экспрессия рецептора CD4+ и корецепторов, что коррелирует с высокой активностью вируса и возможностью репликации [15, 16, 17]. *Олигодендроциты* не экспрессируют рецептор CD4+, поэтому, несмотря на экспрессию корецепторов CCR5/CXCR4, в них невозможна продуктивная инфекция [14].

Астроциты выполняют опорную, трофическую, разграничительную функцию; участву-

ют в метаболизме и регуляции активности нейронов, а также являются составной частью ГЭБ. Они частично экспрессируют рецептор CD4+, экспрессируют корецепторы CCR5/CXCR4, в них возможна продуктивная инфекция вируса [15, 18, 19].

Эндотелиальные клетки капилляров мозга экспрессируют рецепторы и корецепторы в тех же пропорциях, что и астроциты, но в них не происходит репликация вируса [20, 21].

Долгое время вопрос относительно инфицирования *нейронов* ВИЧ оставался дискуссионным. Однако в настоящее время достоверно известно, что сами нейроны не экспрессируют ни CD4+ рецептор, ни хемокиновые корецепторы. Вирус не проникает в нейроны, не реплицируется в них. Тем не менее поражение нейронов при ВИЧ-инфекции, безусловно, происходит вплоть до развития клинически-очевидной ВИЧ-деменции, но происходит оно опосредованно [20, 21].

Таким образом, многие типы клеток, составляющих ГЭБ, сами по себе экспрессируют рецепторы, благодаря которым ВИЧ может проникать в ЦНС. В совокупности с общетоксическими факторами проницаемость ГЭБ изначально может быть повышена, что способствует беспрепятственному проникновению ВИЧ в ЦНС. Действительно, вирус поражает нервную систему уже в самом начале заболевания, это подтверждено обнаружением РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости в концентрациях от 4 до 6 lg копий/мл как у детей, так и у взрослых в первые недели после заражения [4].

Говоря о поражении ВИЧ нервной системы, нельзя не обратить внимание на тот факт, что некоторые клетки (астроциты, эндотелиальные клетки, олигодендроциты) в той или иной степени экспрессируют рецепторы для ВИЧ, но активная репликация, которая бы приводила к продуктивной инфекции, в них не происходит или происходит очень медленно. Это формирует так называемый «резервуар» ВИЧ-инфекции, где вирус может находиться в неактивном состоянии долгое время. У многих исследователей вызывает беспокойство тот факт, что сниженные темпы репликативной активности могут формировать новые генетические варианты ВИЧ, отличные от вариантов, циркулирующих в плазме. Это подтверждено исследованиями [4], по результатам которых определяются различия генетических вари-

антов ВИЧ, выделенных из плазмы и спинномозговой жидкости одного пациента. К тому же не все антиретровирусные препараты (АРВП) одинаково хорошо проникают через ГЭБ, поэтому нужно учитывать риск активации вируса в ЦНС даже на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) и формирование лекарственной резистентности за счет резервуаров.

Трансэндотелиальный транспорт ВИЧ. Допускается, что ВИЧ может проникать в клетки ГЭБ и распространяться далее по ЦНС механизмом транцитоза. Этот процесс характеризуется переносом, поглощением и последующим транспортом вирусных частиц. Транцитоз совмещает механизмы рецептор-зависимого эндоцитоза частиц с их последующей локализацией в эндосомах и дальнейшее высвобождение экзоцитозом [4, 22].

Проникновение вируса в ЦНС с клетками иммунной системы. В литературе можно встретить упоминание об эффекте «троянского коня». Подразумевается проникновение зараженных ВИЧ моноцитов через ГЭБ, минуя поражение составляющих его клеток непосредственно вирусными частицами. Проникновению моноцитов через ГЭБ способствуют описанные выше факторы, приводящие к изначально повышенной проницаемости последнего – острая фаза ВИЧ-инфекции, токсические повреждения эндотелия (прием наркотиков, травмы), сопутствующие эндотоксикозы (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, туберкулез и др.) [23].

Роль перицитов в патогенезе ВИЧ-обусловленного поражения ЦНС. В последнее время большое внимание относительно патогенеза нейро-ВИЧ стало уделяться *перицитам*. Эти клетки играют большую роль в проникновении ВИЧ в ЦНС, по своей сути являются периваскулярными макрофагами, они оплетают своими отростками сосуды головного мозга, регулируют скорость мозгового кровотока, выполняют защитную функцию и являются частью ГЭБ. В этих клетках зарегистрирована высокая экспрессия CD4+ и хемокиновых рецепторов CCR5/CXCR4, происходит активная репликация вируса [24, 25]. Также перициты стали объектом пристального внимания в связи с тем, что эти клетки отвечают за созревание и поддержание функционирования ГЭБ, контролируют проницаемость эндотелиальных клеток, обеспечивают ангиогенез сосудов головно-

го мозга, регулируют церебральный кровоток, отвечают за регуляцию нейровоспаления, тем самым играют значительную роль в патогенезе поражения различных структур ЦНС. Как было отмечено, перициты обладают необходимым для инфицирования ВИЧ набором рецепторов, в них происходит активная репликация вируса. Тем не менее важная роль этих клеток в распространении ВИЧ в ЦНС кажется не столь очевидной, если учесть, что всего 5 % от всех перицитов головного мозга инфицированы ВИЧ [26]. Но в исследовании Н. Joon Cho и др. (2017) было продемонстрировано, что перициты, инфицированные ВИЧ, могут передавать патологические сигналы окружающим клеткам, в частности нейронам, что приводит к гибели последних.

Перициты связаны с другими клетками НВЕ с помощью щелевых контактов. Это коммуникационный тип контактов, в основе которого лежит обмен молекулярными соединениями между клетками без непосредственного механического соприкосновения. Основу щелевых контактов составляют белковые комплексы коннексоны, состоящие из белков – коннексинов. Было продемонстрировано, что ВИЧ повышает экспрессию белка коннексина-43 [26], тем самым усиливая межклеточную коммуникацию, опосредованную щелевыми контактами между перицитами и другими клетками. Высказывается предположение о том, что инфицированные перициты изменяют свойства молекулярных соединений, которыми они обмениваются с другими клетками, тем самым меняя функциональную активность последних. Учитывая, что перициты теснейшим образом взаимодействуют в первую очередь с клетками эндотелия, а одной из их функций является регуляция их проницаемости и свойств ГЭБ в целом, легко предположить, что инфицированные перициты способны повышать проницаемость ГЭБ, способствуя свободному проникновению вируса в ЦНС.

Итак, с помощью одного из механизмов ВИЧ проникает в ЦНС. Начинается процесс инфицирования CD4+-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Вспомним тот факт, что нейроны не имеют рецепторов для связывания с вирусом, но через определенное время после инфицирования они вовлекаются в патологический процесс, что способствует формированию клинической картины нейрокогнитивных расстройств. Пора-

жение нейронов происходит опосредованно: они перестают получать необходимые трофические факторы и «поддержку» от микроглии и астроцитов, вследствие чего происходит их истощение и гибель (рис. 1) [20, 21].

Углубляясь в патогенез поражения нервной системы, нельзя не упомянуть о роли поверхностного белка ВИЧ *gp120* в патогенезе нейрональных повреждений. *Gp120* блокирует синтез нейростатина – лимфокина, обладающего нейротрофическим действием. Помимо этого, *gp120* нарушает обмен глутамата в синапсах астроцитов, что приводит к усилению ионной нагрузки Ca^{2+} и цитотоксическому действию [28]. Еще один вирусный белок – *Tat* принимает участие в патогенезе поражения нервной системы путем избыточной активации NMDA-рецептора, что приводит к нарушению ионного гомеостаза нейронов [29].

Один из возможных факторов нейровоспаления – аутоиммунное повреждение нейронов при ВИЧ-инфекции. Головной мозг является привилегированной зоной для иммунной си-

стемы; в норме при адекватной целостности ГЭБ иммунные клетки и иммунные комплексы не проникают в ЦНС. При ВИЧ-инфекции наблюдается дефект не только клеточного звена иммунной системы, но и гуморального. Только в последнем случае он характеризуется гиперстимуляцией: в связи с избыточной активацией В-клеток наблюдается явление гипергаммаглобулинемии, возникает неадекватная гиперпродукция антител и извращенный гуморальный ответ. Учитывая этот факт в совокупности с возможным нарушением проницаемости ГЭБ, аутоиммунное повреждение нейронов представляется вполне реалистичным механизмом повреждения структур ЦНС при ВИЧ-инфекции [10, 30].

Ряд нейрогуморальных факторов может способствовать инфицированию ВИЧ-клеток нервной системы. Так, снижение нейротрофического влияния биорегулирующих веществ гипоталамо-гипофизарного комплекса приводит к нарушению нейромедиаторного обмена. Наблюдается дефицит ГАМК и глицина, что

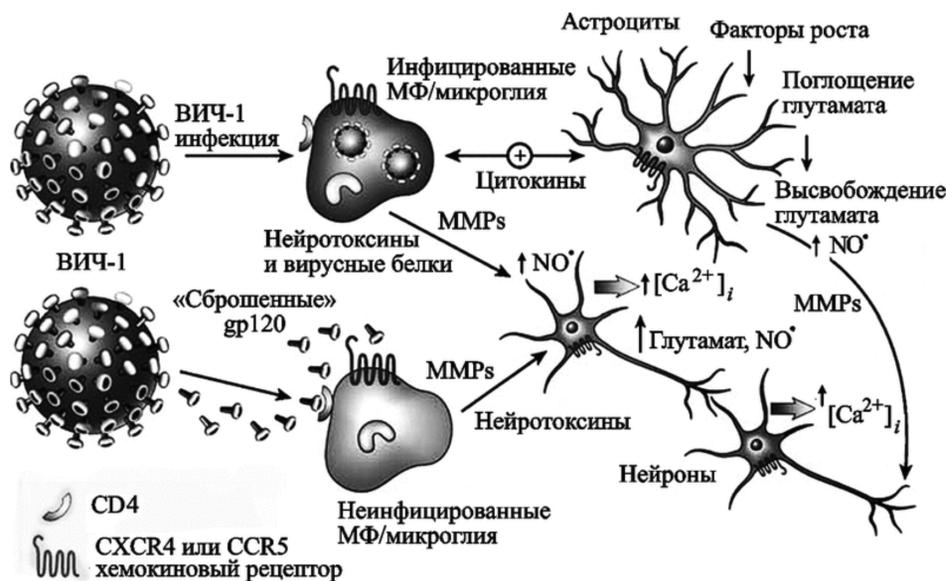


Рис.1 Современная модель повреждения и смерти нейронов под воздействием ВИЧ-1-инфекции. ВИЧ проникает в ЦНС с макрофагами. Клетки макрофагальной линии составляют большинство из ВИЧ-1-инфицированных клеток мозга, которые формируют многоядерные гигантские клетки, гистопатологический признак продуктивной ВИЧ-1-инфекции в мозге. Инфицированные макрофаги (МФ)/микроглия высвобождают различные нейротоксические субстанции. MMPs (matrix metalloproteinases) – матриксметаллопротеазы (М.В. Супотницкий) [27].

Fig.1 Modern model of damage and death of neurons under the influence of HIV-1 infection. HIV enters the central nervous system with macrophages. Macrophage line cells make up the majority of HIV-1-infected brain cells that form multinucleated giant cells, a histopathological sign of productive HIV-1 infection in the brain. Infected macrophages (MF)/microglia release various neurotoxic substances. MMPs (matrix metalloproteinases) – matrix metalloproteases (M.V. Supotnitsky) [27].

ассоциировано с развитием эпилептических приступов; снижение выработки серотонина приводит к возникновению депрессивных состояний и атаксии; при нарушении обмена вазопрессина наблюдаются расстройства памяти. Поражение эпителиальных клеток сосудистых сплетений оболочек мозга и эпендимы желудочков приводит к развитию вторичной демиелинизации [14, 28]. Все эти процессы усугубляются присоединением оппортунистических инфекций и неопластических процессов, возникающих в процессе иммуносупрессии.

Также заслуживает внимания вовлечение сосудистой системы головного мозга в патологический процесс за счет инфицирования ВИЧ эндотелиальных клеток, имеющих рецепторы CD4, что может привести к развитию ВИЧ-ассоциированных васкулитов и васкулопатий. При ВИЧ-ассоциированном васкулите развиваются мультифокальные менингovasкулярные формы поражения ЦНС [28].

Известно, что ВИЧ оказывает патогенное влияние не только на эндотелий сосудов, но и на систему гемостаза в целом [31, 32], и определенно играет значимую роль в развитии сосудистых катастроф. Так, на долю острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) приходится до 5 % всех поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции, а встречаемость инсультов у лиц моложе 45 лет со СПИДом в 10 раз выше, чем в общей популяции у лиц того же возраста [33, 34]. У ВИЧ-инфицированных пациентов с геморрагическим инсультом отмечается четкая тенденция к наличию геморрагических очагов в обоих полушариях, лейкоареозу и мальформациям сосудов в виде аневризм [33]. Тем не менее у 12,5 % пациентов с ВИЧ-инфекцией и ишемическим инсультом не удается выявить факторов риска цереброваскулярных заболеваний, в связи с чем можно предположить ведущую роль инфекционного фактора в развитии инсульта. Развитию ОНМК может способствовать дисфункция эндотелия на фоне ВИЧ-ассоциированных васкулопатии и коагулопатии, а также системного атеросклероза, развитию которого на фоне персистирующего тромбовоспаления способствует инфицирование ВИЧ [33]. Таким образом, ВИЧ может рассматриваться как дополнительный фактор риска развития ОНМК.

Переходя от конкретных механизмов поражения мозговых структур вирусом к системному влиянию ВИЧ-инфекции, которое в том чис-

ле затрагивает и нервную систему, необходимо учитывать тот факт, что длительное течение ВИЧ-инфекции приводит к иммуносупрессии и нарастанию вирусной нагрузки. Все это способствует накоплению вирусных белков и клеточных факторов, которые сами по себе являются нейротоксичными, и в том числе способствуют повышению проницаемости ГЭБ.

К тому же нельзя забывать о системном воспалительном процессе, который является неременным спутником ВИЧ-инфекции и характеризуется продукцией большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. Все эти альтерирующие факторы также являются нейротоксичными и способствуют развитию нейрокогнитивных нарушений. К таким повреждающим агентам можно отнести [4]:

- провоспалительные цитокины (IL-1B, IL-6B, IFN- γ), TNF-L);
- эскрипторы адгезии моноцитов (VCAM – фактор межклеточной адгезии);
- хемокины (CCL2, CCL7, CXCL5);
- NO, ФАТ, арахидоновая, хинолиновая кислоты и др.;
- токсичные белки вируса *Gp120*, *Tat*, *Gp41*, *Nef* и др.

Системный воспалительный процесс и поражение вирусом клеток ЦНС приводит к нарушению целостности жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга, что также является одним из важных моментов патогенеза поражения структур ЦНС.

Таким образом, путем различных механизмов ВИЧ-инфекция способствует поражению нервной системы на клеточном и системном уровне. Клинически это находит отражение в формировании ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств (ВАНР), которые затрагивают когнитивные, эмоциональные, двигательные и вегетативные психические процессы. На ранних стадиях заболевания пациенты предъявляют жалобы невротического характера, отмечают повышенную утомляемость, рассеянность, забывчивость, снижение настроения, расстройство сна. На поздних стадиях или при обострении процесса наблюдается картина энцефалита или менингоэнцефалита вплоть до развития СПИД-деменции.

Считается, что ведущая роль в формировании ВАНР принадлежит поражению энергетического структурно-функционального блока (1-й

блок регуляции по Лурия). В его состав входят ретикулярная формация ствола мозга, диэнцефальные отделы, лимбическая система, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей. Эти отделы регулируют общие изменения активации мозга (тонус коры, необходимый для выполнения любой психической деятельности; уровень бодрствования) и локальные измене-

ния, необходимые для осуществления высших психических функций (рис. 2, 3) [35, 36].

Обсуждение. Рассматривая в параллели сочетанное инфицирование вирусом иммунодефицита человека и SARS-CoV-2 (ВИЧ/SARS-CoV-2), а также роль ВИЧ-инфекции в патогенезе поражения ЦНС при COVID-19, нельзя не отметить тот факт, что ВИЧ-ин-

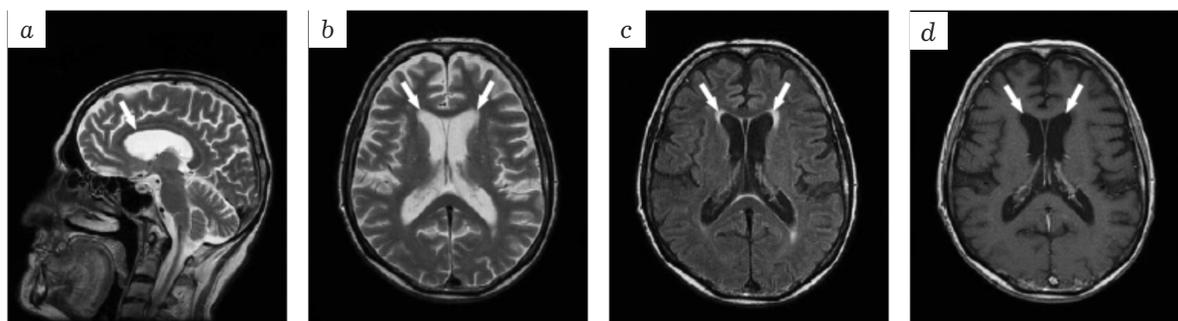


Рис. 2. МРТ-картина ВИЧ-энцефалопатии. Отмечается поражение белого вещества в виде зон повышенного сигнала T2 ВИ и FLAIR ИП, изоинтенсивного или минимально гипоинтенсивного на T1 ВИ. *a, b* – T2 ВИ; *c* – FLAIR; *d* – T1 ВИ с контрастированием [35].

Fig. 2. MRI picture of HIV encephalopathy. There is a lesion of white matter in the form of zones of increased signal T2 VI and FLAIR IP, isointensive or minimally hypointensive on T1 VI. *a, b* – T2 VI; *c* – FLAIR; *d* – T1 VI with contrast [35].

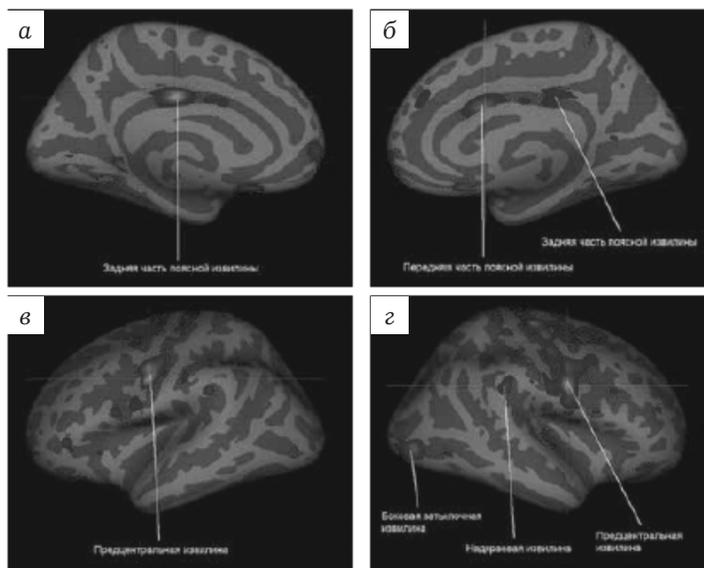


Рис. 3. Зоны с наиболее выраженным снижением толщины кортикального серого вещества головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных на ранних стадиях заболевания по сравнению с контрольной группой: *a, б* — внутренняя поверхность левой и правой гемисфер; *в, г* — наружная поверхность левой и правой гемисфер. Синие оттенки указывают на снижение толщины коры (чем сильнее выражено снижение, тем светлее оттенок) [36].

Fig. 3. Areas with the most pronounced decrease in the thickness of the cortical gray matter of the brain in HIV-infected patients in the early stages of the disease compared with the control group: *a, б* — the inner surface of the left and right hemispheres; *в, г* — the outer surface of the left and right hemispheres.

Blue shades indicate a decrease in the thickness of the bark (the more pronounced the decrease, the lighter the shade) [36].

фекция характеризуется неполноценным иммунным статусом: сокращением пула CD4+ Т-хелперов, дисбалансом цитокинов, извращением гуморального иммунного ответа. На фоне уже имеющегося иммунодефицита заражение SARS-CoV-2 и его проникновение в различные органы и системы, в частности в ЦНС, возможно, происходит легче, чем в общей популяции, и является изначально способствующим заражению фактором. Логично предположить, что на фоне ВИЧ-инфекции у пациента изначально имеется несостоятельность ГЭБ, а, вероятно, даже определенная воспалительная готовность клеток ЦНС. В таком случае при заболевании COVID-19 вероятность осложнений со стороны нервной системы у такого пациента возрастает.

Тем не менее на сегодняшний день недостаточно исследований, которые бы убедительно подтверждали это положение. Демонстрируется и обсуждается влияние ВИЧ-инфекции на экспрессию рецепторов АПФ-2 клетками НВЕ, характер экспрессии основных рецепторов SARS-CoV-2 в наивных и в ВИЧ-инфицированных клетках НВЕ и некоторые другие особенности, способствующие потенцированию инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС при сочетанной вирусемии ВИЧ [15, 37]. Исследователи предполагают, что наряду с АПФ2 и TMPRSS2 внедрению SARS-CoV-2 в клетку способствуют и другие молекулы, такие как металлопротеаза ADAM 17, DPP4, рецепторы ангиотензина II типа (AGTR2), бацигин (BSG) – индуктор внеклеточной матричной металлопротеазы (EMMPRIN), CD147, аминопептидаза N (ANPEP) и катепсин В/L. Сообразно этому предположению был изучен профиль экспрессии генов и белков АПФ2, TMPRSS2, ADAM17, BSG, DPP4, AGTR2, ANPEP, катепсина В и катепсина L, который получен и интерпретирован с помощью количественной ПЦР, методов иммуноблоттинга и иммуноокрашивания [38-42].

Принимая во внимание возможное взаимодействие между SARS-CoV-2 и ВИЧ, была оценена экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 (основных рецепторов для SARS-CoV-2) после заражения клеток ВИЧ. Полученные результаты свидетельствуют, что рецепторы, вовлеченные в инфекцию SARS-CoV-2, коэкспрессируются в клетках НВЕ, особенно в астроцитах и клетках микроглии. Воздействие белковой субъединицы S1 SARS CoV-2 изменяет экспрессию белков плотных контактов (Tight junctions, Tj),

таких как клаудин-5 и ZO-1, что обеспечивает проникновение вируса в головной мозг. Кроме того, инфицирование ВИЧ повышало экспрессию АПФ2 и TMPRSS2 в астроцитах и клетках микроглии.

Необходимо отметить, что после инфицирования клеток головного мозга ВИЧ наблюдается повышение уровня экспрессии АПФ2 и TMPRSS2, которое измеряли с помощью количественной ПЦР, методов иммуноблоттинга и иммуноокрашивания в ложно инфицированных культурах и культурах, инфицированных 60 нг/мл ВИЧ-1 в течение 24 и 48 ч. В первую очередь в результате инфицирования ВИЧ-1 уровни мРНК и белка АПФ-2 увеличились в *астроцитах*: уровень мРНК АПФ2 был повышен как через 24 ч, так и через 48 ч после заражения, в то время как уровень белка АПФ-2 увеличился только через 48 ч после заражения. Кроме того, уровень мРНК TMPRSS2 повысился через 48 ч после инфицирования ВИЧ, однако уровень белка остался без значимых изменений [15, 37].

Никаких изменений в экспрессии АПФ-2 или TMPRSS2 не обнаружено после инфицирования ВИЧ-1 первичных *перикоцитов* головного мозга человека.

Заражение ВИЧ-1 клеток *микроглии* приводило к значительному увеличению уровня мРНК АПФ2 через 24 ч, но не через 48 ч по сравнению с ложно инфицированными клетками. Однако никаких изменений в экспрессии белка АПФ2 не обнаружено. Характер экспрессии TMPRSS2 указывал на значительное увеличение уровней мРНК как через 24 ч, так и через 48 ч после инфицирования по сравнению с ложно инфицированными клетками. Кроме того, после инфицирования ВИЧ-1 наблюдалось значительное повышение уровня белка TMPRSS2 (таблица).

Таким образом, инфицирование ВИЧ, видимо, может создать предпосылки для поражения нервной системы SARS-CoV-2 путем повышения экспрессии рецепторов АПФ-2 и TMPRSS на астроцитах и клетках микроглии – основных клетках, участвующих в реализации воспалительного ответа.

Тем не менее проведенное нами небольшое исследование показало весьма неоднозначные результаты при оценке частоты появления, характера и выраженности неврологических осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и

Таблица

Рецепторы/коррецепторы на различных клетках НВЕ для ВИЧ и SARS-CoV-2

Table

Receptors/coreceptors on various NBE cells for HIV and SARS-CoV-2

Клетки нейроваскулярной единицы	Рецепторы для проникновения ВИЧ		Рецепторы для проникновения SARS-CoV-2	
Астроциты	CD4	±	АПФ-2	+
	CCR5/CXCR4	+	TMPRSS-2	±
Эндотелиальные клетки капилляров мозга	CD4	±	АПФ-2	±
	CCR5/CXCR4	+	TMPRSS-2	±
Микроглия	CD4	+	АПФ-2	+
	CCR5/CXCR4	+	TMPRSS-2	+
Нейроны	CD4	-	АПФ-2	±
	CCR5/CXCR4	-	TMPRSS-2	±
Олигодендроциты	CD4	-	АПФ-2	+
	CCR5/CXCR4	+	TMPRSS-2	±
Перициты	CD4	+	АПФ-2	±
	CCR5/CXCR4	+	TMPRSS-2	±

Примечание: + высокая экспрессия рецептора; ± умеренная экспрессия рецептора; - клетка не экспрессирует указанный рецептор. НВЕ – нейроваскулярная единица

Note: + high expression of the receptor; ± moderate expression of the receptor; - cell does not express the specified receptor. NBE, a neurovascular unit

у пациентов без ВИЧ-инфекции, перенесших COVID-19. Обратило на себя внимание, что у 1-й группы (ВИЧ-инфицированные пациенты, перенесшие COVID-19) отдаленные психоневрологические проявления развились у 9 пациентов (21,4 % от переболевших COVID-19), преобладающими жалобами легкой и средней тяжести были постоянная общая слабость (89 %), быстрая утомляемость при обычной нагрузке (67 %), болевой синдром (торакалгия/люмбагия) (56 %), нарушения чувствительности и парестезии (56 %), головные боли (33 %), вегетативные кризы (панические атаки) (33 %). К профильным специалистам (невролог и/или психиатр) амбулаторно обратились 55 % пациентов, которые получали АРТ более 5 лет без изменений схемы лечения на фоне заболевания COVID-19. Неврологических осложнений на фоне приема АРТ у пациентов не регистрировалось. При контрольном лабораторном обследовании была подтверждена подавленная вирусная нагрузка ВИЧ у всех пациентов. У 2 (22 %) пациентов дебют неврологических проявлений совпал с острой фазой

COVID-19, в остальных случаях жалобы появились в период от 3 нед до 6 мес после клинического выздоровления от COVID-19. Во 2-й группе у пациентов (пациенты без ВИЧ-инфекции) после перенесенного COVID-19 осложнения психоневрологического характера, оцениваемые анкетированными как «чрезвычайно сильные», наблюдались у 22 (55 %) пациентов. Преобладающими жалобами были быстрая утомляемость (22,7 %), снижение активности (22,7 %), нарушение памяти (18 %), тревожные расстройства (18 %). Не было выявлено значимой корреляции между тяжестью течения COVID-19 и выраженностью неврологических осложнений у данной группы пациентов. Таким образом, полученные результаты анализа позволили выявить психоневрологическую патологию после перенесенного COVID-19 у 21,4 % ВИЧ-инфицированных пациентов, у 55 % пациентов без ВИЧ-инфекции. Заслуживает внимания тот факт, что жалобы предъявляли пациенты без иммуносупрессии (эффективная АРТ, отсутствие первичного или вторичного иммунодефицита).

Заключение. Каждый из вирусов, как ВИЧ, так и SARS-CoV-2, являясь нейротропными и нейроинвазивными, использует всевозможные механизмы проникновения и повреждения клеток и структур ЦНС. Учитывая недостаточное количество исследований, в которых могли бы быть получены результаты, достоверно подтверждающие повышенный риск осложнений со стороны нервной системы, вызванных SARS-CoV-2 на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции, есть все основания полагать, что эта проблема на сегодняшний день остается очень актуальной. Это диктует

необходимость внимательного изучения неврологического статуса у пациентов данной категории и тщательного мониторинга неврологических осложнений. Также необходимо дальнейшее изучение влияния коинфекции ВИЧ и COVID-19 на нервную систему, в частности, важным аспектом представляется морфологическое и гистологическое исследование тканей головного мозга умерших пациентов с коинфекцией, расширение исследований с помощью методов нейровизуализации, а также тщательный анализ неврологических исходов у данной группы пациентов.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101

Светашова Елизавета Игоревна – клинический ординатор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: elizabethsvet@gmail.com

Модестова Ирина Олеговна – заведующая отделением инфекционно-паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Городская поликлиника № 95», г. Санкт-Петербург, Колпино, Ленина пр., д. 46, e-mail: irine-mod@yandex.ru

Каплевская Наталья Владимировна – заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Городская поликлиника № 95», г. Санкт-Петербург, Колпино, Ленина пр., д. 46, e-mail: nata.kaplevskaya.78@mail.ru

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2006-2255

Information about the authors:

Vadim V. Rassokhin – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology of the Pavlov University, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101

Elizaveta I. Svetashova – Clinical Resident of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology of the Pavlov University, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8; e-mail: elizabethsvet@gmail.com

Irina O. Modestova – Head of the Department of Infectious and Parasitic Diseases and Immunoprophylaxis of the St. Petersburg State Budgetary Institution “City Polyclinic No. 95”, Saint Petersburg, Kolpino, Lenin Ave., 46, e-mail: irine-mod@yandex.ru

Natalia V. Kaplevskaya – Deputy Chief Medical Officer of the St. Petersburg State Budgetary Institution “City Polyclinic No. 95”, Saint Petersburg, Kolpino, Lenin Ave., 46, e-mail: nata.kaplevskaya.78@mail.ru

Nikolay A. Belyakov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pavlov University, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2006-2255

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом.

Вклад в концепцию и план исследования — *В.В. Рассохин, Е.И. Светашова, Н.А. Беляков*. Вклад в сбор данных — *Е.И. Светашова, И.О. Модестова, Н.В. Каплевская*. Вклад в анализ данных и выводы — *В.В. Рассохин, Е.И. Светашова, Н.А. Беляков*. Вклад в подготовку рукописи — *В.В. Рассохин, Е.И. Светашова, И.О. Модестова, Н.В. Каплевская, Н.А. Беляков*

Author contribution. All authors equally participated in the preparation of the article in accordance with the ICMJE criteria.

Special contribution: VVR, EIS, NAB contribution to the concept and plan of the study. EIS, OIM, NVK contribution to the collection and mathematical analysis of data. VVR, IES, OIM contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН НИИ Эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург).

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained from each patient. The study was approved by the local Ethics Committee of the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology (St. Petersburg).

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10017.

Financing. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 23-45-10017.

Поступила/Received: 28.01.2023

Принята к печати/Accepted: 12.03.2023

Опубликована/Published: 30.03.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cagnazzo F., Arquizan C., Derraz I., et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: A systematic review of the literature. *J. Neurol*, 2020, Vol. 267, N 15, p. 3.
- Ghannam M., Alshaer Q., Al-Chalabi M., et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: A systematic review. *J. Neurol*, 2020, Vol. 267, № 11, pp. 3135–3153.
- Лесина О.Н., Гушчин О.А., Кумарева Д.Ю. Клинико-лабораторные особенности пациентов при коинфекции HIV и SARS-CoV-2 // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 148–149 [Lesina O.N., Gushchin O.A., Kumareva D.Yu. Clinical and laboratory features of patients with HIV and SARS-CoV-2 coinfection. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, No. 3, pp. 148–149 (In Russ.)].
- Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Деметьева Н.Е., Шеломов А.С. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 4–12 [Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Dementieva N.E., Shelomov A.S. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, No. 9, pp. 4–12 (In Russ.)].
- Eggers C., Arendt G., Hahn K., et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Neurol*, 2017, Vol. 264, pp. 1715–1727. DOI 10.1007/s00415-017-8503-2.
- Wang Y., Liu M., Lu Q., Farrell M., Lappin J.M., Shi J., Lu L., Bao Y. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. A meta-analysis. *Neurology*, 2020, Vol. 95, № 19, pp. e2610–e2621.
- Gonzalez-Duarte A., Cikurel K. & Simpson D.M. Managing HIV peripheral neuropathy. *Current HIV/AIDS*, 2007, 4, 114–118. doi: 10.1007/s11904-007-0017-6.
- Putatunda R., Ho W.Z., Hu W. HIV-1 and Compromised Adult Neurogenesis: Emerging Evidence for a New Paradigm of HAND, *Persistence*. 2019, *AIDS Reviews*, 21(1), 11–22. doi: 10.24875/AIDSRev.19000003.
- Toborek M., Lee Y.W., Flora G., Pu H., Andras I.E., Wylegala E., et al. Mechanisms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection, *Cell Molecular Neurobiol*, 2005, Vol. 25, № 1, 181–99. doi: 10.1007/s10571-004-1383-x.
- Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020, 680 С. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *HIV infection and comorbid conditions*. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2020, P. 680 (In Russ.)].
- Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiologica (Oxf)*, 2014, Vol. 210, № 4, 790–798, doi: 10.1111/apha.12250.
- Yu X., Ji C., Shao A. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, № 14, pp. 334, doi: 10.3389/fnins.2020.00334.
- Cai W., Zhang K., Li P., Zhu L., Xu J., Yang B., Hu X., Lu Z., Chen J. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative diseases: An aging effect. *Ageing Research Reviews*, 2017, N 34, 77–87. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.006.
- Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королев Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015. № 3. С. 89–93 [Evzelman M.A., Snimshchikova I.A., Korolev L.Ya., Kamchatnov P.R. Neurological complications of HIV infection. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2015, No. 3, pp. 89–93 (In Russ.)].
- Torices S., Cabrera R., Stangis M., Naranjo O., Fattakhov N., Teglas T., et al. Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, Vol. 18, p. 167. doi: 10.1186/s12974-021-02210-2.
- Wallet C., De Rovere M., Van Assche J., Daouad F., De Wit S., Gautier V., et al. Microglial cells: the main HIV-1 reservoir in the brain. *Front Cell Infect. Microbiol*, 2019, № 9, pp. 362. DOI 10.3389/fcimb.2019.00362.
- Cenker J.J., Stultz R.D., McDonald D. Brain microglial cells are highly susceptible to HIV-1 infection and spread. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, Vol. 33, N. 11, pp. 1155–1165. doi: 10.1089/aid.2017.0004.
- Narasipura S.D., Kim S., Al-Harhi L. Epigenetic regulation of HIV-1 latency in astrocytes. *J. Virol*. 2014, Vol. 88, N. 5, pp. 3031–3038. doi: 10.1128/JVI.03333-13.
- Lutgen V., Narasipura S.D., Barbian H.J., Richards M., Wallace J., Razmpour R., et al. HIV infects astrocytes in vivo and egresses from the brain to the periphery. *PLoS Pathog*, 2020, Vol. 16, № 6, pp. e1008381, doi: 10.1371/journal.
- Kanmogne G.D., Grammas P., Kennedy R.C. Analysis of human endothelial cells and cortical neurons for susceptibility to HIV-1 infection and coreceptor expression. *J Neurovirol*, 2000, Vol. 6, № 6, pp. 519–528. doi: 10.3109/13550280009091952.

21. Joseph S.B., Arrildt K.T., Sturdevant C.B., Swanstrom R. HIV-1 target cells in the CNS. *J Neurovirol*, 2015, Vol. 21, № 3, pp. 276–289. doi: 10.1007/s13365-014-0287-x.
22. Miller F., Afonso P.V., Gessain A., Ceccaldi P.E. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence*, 2012, Vol. 3, № 2, 222–229. doi: 10.4161/viru.19697.
23. Verani A., Gras G., Pancino G. Macrophages and HIV-1: dangerous liaisons. *Molecular Immunology*, 2005, Vol. 42, № 2, pp. 195–212. doi: 10.1016/j.molimm.2004.06.020.
24. Bertrand L., Cho H.J., Toborek M. Blood-brain barrier pericytes as a target for HIV-1 infection. *Brain*, 2019, Vol. 142, № 3, pp. 502–511. doi: 10.1093/brain/awy339.
25. Nakagawa S., Castro V., Toborek M. Infection of human pericytes by HIV-1 disrupts the integrity of the blood-brain barrier. *J Cell Mol Med*, 2012, Vol. 16, № 12, pp. 2950–2957. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01622.x.
26. Joon Cho H., Mei-Shiuan Kuo A., Bertrand L., Toborek M. HIV alters junction-mediated intercellular communication in human brain pericytes. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2017, № 10, p. 410.
27. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ-СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов // М.: Вузовская книга, 2009, 400 с. [Supotnitskiy M.V. *Evolutionary pathology. On the question of the place of HIV infection and HIV-AIDS-pandemic among other infectious, epidemic and pandemic processes*, Moscow: University Book, 2009, 400 p. (In Russ.).]
28. Зайцев И.А., Мирошниченко В.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе // *Новости медицины и фармации*. 2011. № 9 (364) [Zaitsev I.A., Miroshnichenko V.A. Defeat of the nervous system in HIV infection and AIDS. *News of medicine and pharmacy*, 2011, No. 9 (364) (In Russ.).]
29. Hu X.T. HIV-1 Tat-Mediated Calcium Dysregulation and Neuronal Dysfunction in Vulnerable Brain Regions. *Current Drug Targets*, 2016, Vol. 17, No. 1, pp. 4–14. doi: 10.2174/1389450116666150531162212.
30. Roszkiewicz J., Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatology International*, 2016, Vol. 36, No. 11, pp. 1481–1491. doi: 10.1007/s00296-016-3555-7.
31. Eggers C., Rosenkranz T. ВИЧ-1-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HAND) и ВИЧ-ассоциированная миелопатия // *ВИЧ 2014-2015*, 2014. С.759–768. [Egger C., Rosenkranz T. HIV-1-associated neurocognitive disorder (HAND) and HIV-associated myelopathy / *HIV 2014-2015*, 2014, pp. 759–768.
32. Durand M., Sheehy O., Baril J.G., et al. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort stud. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, Vol. 22, pp. 34–41.
33. Тибеккина Л.М., Малько В.А., Флуд В.В., Лепилина А.В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 4. С. 51–59 [Tibekina L.M., Malko V.A., Flood V.V., Lepilina A.V. Cerebral strokes in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 51–59 (In Russ.).]
34. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 3. С. 107–115 [Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as causes of central nervous system damage in patients with HIV infection. *Journal of Infectology*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 107–115 (In Russ.).]
35. Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Яковлев А.А., Азовцева О.В., Бакулина Е.Г., Беляков Н.А. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Клинические исследования и практика*. 2019. Т. 19, № 3. С. 83–95 [Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Yakovlev A.A., Azovtseva O.V., Bakulina E.G., Belyakov N.A. Lesions of brain structures in HIV infection. *Clinical research and practice*. 2019, Vol. 19, No. 3, pp. 83–95 (In Russ.).]
36. Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А., Гурская О.Е., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. Т. 7, № 2. С. 6–21 [Gaysina A.V., Magonov E.P., Gromova E.A., Gurskaya O.E., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive disorders. *Radiation diagnostics and therapy*. 2016, Vol. 7, № 2, pp. 6–21 (In Russ.).]
37. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021, Vol. 33, № 2, pp. 155–162. DOI 10.1097/BOR.0000000000000776.
38. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, 410 p. (In Russ.).]
39. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Последствия пандемии COVID-19, СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 463 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., et al. *Consequences of the COVID-19 pandemic*, St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2022. 463 p. (In Russ.).]
40. Payus A.O., Jeffree M.S., Ohn M.H., Tan H.J., Ibrahim A., Chia Y.K., Raymond A.A. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci*, 2022, Vol. 43, № 3, pp. 1533–1547. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z.
41. Zipeto D., Palmeira J.D.F., Arganaraz G.A., Arganaraz E.R. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19. *Front Immunol*. 2020, № 11, 576745.
42. Schreiber B., Patel A., Verma A. Shedding light on COVID-19: ADAM17 the missing link? *Am J Ther*, 2020, Vol. 8, № 3, pp. e358–e360. doi: 10.1097/MJT.0000000000001226.