

ventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men / J. Wen [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2017. Vol. 19, № 8. P. 771–76. DOI: 10.1111/jch.13038

19. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 100, № 3A. P.

3J–9J. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.008

20. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis / I.E. Hoefer [et al.] // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, № 39. P. 2635–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv236

21. Relationship between arterial stiffness and variability in systolic blood pressure during a sin-

gle clinic visit in patients with hypertension / H. Masugata [et al.] // J. Int. Med. Res. 2013. Vol. 41, № 2. P. 325–33. DOI: 10.1177/0300060513476590

22. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in apparently healthy individuals / J.H. Wen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8, № 3. P. 4342–48.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Р.Н. Мустафин, А.В. Казанцева, Э.К. Хуснутдинова

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.25

УДК 616.517:577.12(048)

Сделано предположение, что когнитивные нарушения у людей, перенесших COVID-19, обусловлены изменением эпигенетической регуляции нейронов головного мозга вследствие активации ретроэлементов под влиянием вируса SARS-CoV-2. С целью подтверждения роли транспозонов в изменении функционирования головного мозга у больных COVID-19 исследована научная литература и результаты мета-анализов за последние 3 года. Выявлено, что SARS-CoV-2 оказывает влияние на головной мозг не только за счет прямого воздействия, индукции воспаления и коагулопатии, но и путем активации ретроэлементов, транскрипты которых процессируются в микроРНК. Это отражается на изменениях эпигенетической регуляции генов в нейронах головного мозга, что, в свою очередь, отражается на когнитивных функциях. Ретроэлементы способствуют инсерциям в геном человека кДНК вируса SARS-CoV-2, которые являются причинами развития долговременных изменений когнитивных функций у перенесших COVID-19 пациентов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, микроРНК, ретроэлементы, COVID-19.

We hypothesize that cognitive impairment in humans after COVID-19 is due to a change in the epigenetic regulation of brain neurons due to the activation of retroelements under the influence of SARS-CoV-2 virus. In order to confirm the role of transposons in changing the functioning of the brain in patients with COVID-19, the scientific literature and the results of meta-analyses over the past 3 years were studied. As a result, we found that SARS-CoV-2 affects the brain not only through its direct effect, induction of inflammation and coagulopathy, but also through the activation of retroelements, the transcripts of which are processed into microRNAs. This is reflected in changes in the epigenetic regulation of genes in brain neurons, which is reflected in cognitive functions. The mechanisms of integration of the cDNA of SARS-CoV-2 virus into the human genome with the help of retroelement enzymes are described, which is reflected in the development of long-term changes in cognitive functions after COVID-19.

Keywords: cognitive functions, microRNA, retroelements, COVID-19.

Введение. Пандемия COVID-19 остается актуальной проблемой всего человечества не только из-за высокой смертности, но также в связи с последствиями, которые развиваются у перенесших инфекцию больных. Поскольку когнитивные функции (КФ) человека неотъемлемо определяют его полноценное функционирование, выполнение профессиональных навыков и самообслуживание, актуальным является вопрос о влиянии COVID-19 на КФ [24, 35]. Еще в 2020 г. анализ 214 госпитализированных больных с COVID-19 в г. Ухань в Китае показал развитие неврологических расстройств у 41,1%

пациентов [34]. Актуальность представляют изменения КФ у пациентов после выздоровления [47]. COVID-19 ускоряет нейродегенеративные процессы у пожилых [2].

Наиболее выраженные нарушения КФ определяются у тяжелых больных, для которых требуется интенсивная терапия (ИТ) при госпитализации [21]. Так, при изучении 92 пациентов COVID-19, в лечении которых требовалось применение ИТ, через 3 мес. после выздоровления выявлены патологические изменения КФ в 44% случаев [47]. Немаловажную роль играет продолжительность инфекции. При исследовании 3762 больных из 56 стран с подтвержденным диагнозом COVID-19 с длительностью заболевания более 28 дней когнитивная дисфункция и проблемы с памятью были определены во всех возрастных группах у 88% пациентов [11]. В другом исследовании 81337 больных после перенесенного COVID-19 было обнаружено, что когнитивный дефицит развивается даже у лиц с бессимптомным течением заболевания по сравнению с контрольной группой [19].

Показатели частоты развития нарушений КФ у людей после COVID-19 несколько отличаются в исследованиях разных стран. Однако всех их объединяет достоверно повышенная частота изменений КФ у инфицированных больных по сравнению с контрольными группами. Лонгитюдные исследования КФ у 452 больных в Голландии через 1 год после проведения ИТ для лечения COVID-19 свидетельствуют о развитии психических симптомов у 26,2% и когнитивных нарушений у 16,2% индивидов [21]. В Испании анализ КФ у больных через 1 год после госпитализации по поводу COVID-19 выявил наличие нейрокогнитивной дисфункции у 46,8% и психических заболеваний у 45% [38]. В Италии когнитивный дефицит определен у 13,5% пациентов через 4 мес. после проведенной ИТ по поводу COVID-19 и лишь у 1,2% больных, перенесших болезнь в легкой и средней степени тяжести без госпитализации [36]. При исследовании 92 больных COVID-19 в Мексике через 6 мес. у 54,4% выявлены нарушения КФ [16]. В США анализ изменений КФ у 156 больных через 351

МУСТАФИН Рустам Наилевич – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ, ruji79@mail.ru; **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** – к.б.н., с.н.с. Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Уфимского ФИЦ РАН, с.н.с. Уфимского университета науки и технологий (УУНТ), ORCID: 0000-0002-3744-8058; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камиловна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, зав. кафедрой УУНТ, ORCID ID: 0000-0003-2987-3334.

день после перенесенной COVID-19 показал у 63% как минимум легкие когнитивные нарушения (с использованием инструмента Neuro-QoI) [52]. Эти отдаленные последствия COVID-19 обусловлены прямым и опосредованным воздействием вируса на нейроны головного мозга.

Прямое влияние SARS-CoV-2 на когнитивные функции. Свидетельством прямого воздействия SARS-CoV-2 на ЦНС стали экспериментальные исследования, в которых было показано, что нейрональные стволовые клетки (НСК) чувствительны к проникновению вируса. Обширная экспрессия инфекционных частиц SARS-CoV-2 и их белков была обнаружена в нейросферах и органоидах головного мозга, в том числе, в коре больших полушарий и НСК [56]. Было доказано, что вирус проникает в ЦНС через обонятельную слизистую оболочку, а далее по тонким обонятельным чувствительным нервным волокнам - в головной мозг. Вирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к нейронам и распределяется по определенным нейроанатомическим областям, включая дыхательный и сердечно-сосудистый центры в продолговатом мозге, где активно размножается, оказывая также не прямое воздействие за счет поражения сосудов. Морфологическое исследование умерших от COVID-19 индивидов показало наличие очагов острых ишемических инсультов вследствие тромбозов, в зоне которых определены повышенные уровни иммунореактивности к SARS-CoV-2 S белку [37]. SARS-CoV-2 индуцирует воспалительные процессы в областях ЦНС, ответственных за память, обучение и эмоциональные ответы за счет поражения нейротрансмиссии и нейрогенеза [27].

Иммунный ответ на размножающийся в нейронах вирус ведет к воспалительным реакциям в головном мозге, что отражается в развитии специфических клинических проявлений. При ретроспективном многоцентровом анализе 232 больных COVID-19 в Испании в среднем на 8-й день от начала инфекции определено начало неврологических симптомов. У 21,9% обследованных развивалась энцефалопатия или энцефалит, у 7,8 - поражения головного мозга на МРТ и у 61,9% - на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [1]. Мета-анализ с исследованием 3868 пациентов показал развитие делирия у 27% больных COVID-19 [45]. Возможным последствием прямого воздействия SARS-CoV-2 на когнитивные

функции является развитие аносмии у 44% инфицированных больных и гипогевзии (снижения вкусовых ощущений) у 43% [9]. Исследование 514 459 пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 с использованием 6 национальных платформ цифрового наблюдения показало наличие аносмии-агевзии у 43% больных COVID-19 в США, у 29% - в Великобритании и 14% - в Израиле, что было достоверно выше по сравнению с индивидами с отрицательными тестами ПЦР [51]. Подтверждением непосредственного воздействия SARS-CoV-2 на нейроны ЦНС с нарушением гематоэнцефалического барьера могут служить факты обнаружения антигенов вируса в спинномозговой жидкости (СМЖ) больных COVID-19 [3]. В экспериментах на мышах, зараженных SARS-CoV-2, была выявлена селективная микроглиальная реактивация белого вещества головного мозга. Сходные изменения идентифицировались в тканях головного мозга умерших от COVID-19 людей. В течение 7 недель после заражения у мышей повышались уровни в СМЖ провоспалительных цитокинов/хемокинов. Это сопровождалось подавлением нейрогенеза в гиппокампе, снижением количества олигодендроцитов и потерей миелина в подкорковом белом веществе [14].

Непрямое нарушение когнитивных функций вследствие COVID-19. Нарушение КФ во время инфекции и в отдаленные периоды после выздоровления может быть обусловлено гипоксией вследствие поражения легочной ткани. Об этом говорят данные о более частом развитии когнитивного дефицита у больных, перенесших тяжелые формы COVID-19 [21, 47] и с длительным течением болезни [11], поскольку при этом наблюдается наиболее интенсивное кислородное голодание головного мозга [16]. Ситуация усугубляется сопутствующим поражением ЦНС вследствие воспаления и эндотелиальной дисфункции. При исследовании 749 больных COVID-19 проведенная МРТ у пациентов с неврологическими симптомами продемонстрировала нарушения интенсивности сигнала коры головного мозга в 37% случаев [23]. Было доказано, что отдаленные (через 6 мес.) нарушения КФ напрямую зависели от уровня гипоксемии во время COVID-19 [16].

Причиной неврологических заболеваний может быть атеросклероз и вызывающая его дисфункция эндотелиальных клеток (ЭК). Одним из показателей последней служит опос-

редованная потоком дилатация (FMD – flow-mediated dilation). Нарушение FMD наблюдается при ухудшении КФ, особенно в области внимания, исполнительных функций и памяти. Для выздоравливающих больных с COVID-19 характерна эндотелиальная дисфункция с прямой корреляцией между тяжестью поражения легких и сосудов, что может играть важную роль в изменении КФ пациентов [39]. Ретроспективный анализ мировых данных о последствиях COVID-19 показал развитие ишемического инсульта у 1,3% из 8163 инфицированных по сравнению с 1% среди 19513 пациентов без COVID-19. Это свидетельствует о незначительном, но достоверном повышении риска инсульта вследствие воздействия SARS-CoV-2 [46]. При исследовании 21483 взрослых больных COVID-19 в 107 больницах у 0,2% из них были определены спонтанные внутричерепные кровоизлияния [30].

Эндотелиальная дисфункция обусловлена непосредственным воздействием SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки (ЭК), которые обильно экспрессируют ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (ACE2). Белок ACE2 является рецептором для вируса, способствуя его проникновению в клетки, приводя к активации иммунного ответа, вызывающего каскад коагуляции и последующую васкулопатию [8]. Поражение ЭК и коагулопатия связаны с воспалительными процессами в головном мозге, в связи с чем выявляют антитела против SARS-CoV-2 в СМЖ больных COVID-19 [3] в 77% исследованных случаев [15]. В головном мозге пациентов определяются активированные макрофаги, которые инициируют воспаление через сигнальные пути TLR4-MyD88. В результате в СМЖ пациентов определяются высокие уровни IL-6, IL-18, СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2), а также растворимой молекулы клеточной адгезии (sICAM-1) [37]. Наиболее выраженное повышение провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10, ферритина и D-димера в СМЖ определяется у больных COVID-19 с инсультами, что сравнимо с аналогичными показателями у постинсультных пациентов без COVID-19 [15].

Влияние COVID-19 на КФ за счет дисфункции ЭК с отдаленными результатами можно сравнить с развитием прогрессирующей деменции у стареющего населения, важную роль в которой играют микроРНК miR-128, -132, -134, -222, -323-3p, -382, -409-3p, -451a, -486-5p, -502-3p, -874 [57]. Динамические изменения уровней ми-

кроРНК регулируют экспрессию генов, вовлеченных в КФ (обучение и память) [41, 55]. В патогенезе сосудистой деменции участвуют микроРНК, влияющие на вовлеченные в функционирование головного мозга гены. Так, мишенью для miR-124 (ингибирует формирование Aβ) является ген *BACE1*; miR-126 (улучшает работу сосудов) – ген *MMP-9*; miR-132 (защищает от хронической церебральной гипоперфузии) – гены *Nav1.1*, *Nav1.2*; miR-134-5p (способствует повреждению нейронов коры) – ген *Snap25*; miR-195 – гены *APP*, *BACE1*; miR-153 (способствует нарушению синаптической пластичности) – гены *Snap25*, *Vamp2*, *Stx1a*, *Syt1*; miR-181c (усиливает клеточную адаптацию при длительной ишемии), miR-210-5p (уменьшает количество синапсов) – ген *Snap25*; miR-26b (подавляет воспалительную реакцию микроглии) – ген *IL6*; miR-501-3p (усугубляет повреждение гематоэнцефалического барьера) – ген *ZO-1*; miR-9 (индуцирует нарушение КФ) – гены *Nav1.1*, *Nav1.2*, *BACE1*; miR-93 (усиливает воспалительные реакции) – ген *TLR*; miR-96 (ингибирует аутофагию) – ген *mTOR* [57]. Наиболее изученными, ассоциированными с КФ, являются микроРНК, входящие в кластер микроРНК miR-132/212. Они активно экспрессируются в нейронах и локализуются в синаптодендритных фракциях. Их уровни в гиппокампе значительно повышаются в результате когнитивных тренировок. MiR-134 подавляет образование шипов дендритов за счет сайленсинга *Limk1*, *Creb* и *Bdnf*. MiR-34a также оказывает негативный эффект на рост и разветвление дендритов, ослабляя синаптическую пластичность нейронов. Уровни miR-34a и miR-128b в базолатеральной миндалине повышаются при страхе, в то время как подавление miR-34a с помощью губок микроРНК снижает память страха [55]. МикроРНК miR-140-5p, -197-3p и -501-3p могут быть использованы в качестве биомаркеров когнитивного старения [18]. Можно предположить роль микроРНК в развитии когнитивных расстройств у больных, перенесших COVID-19, вследствие активации ретроэлементов (РЭ) под влиянием SARS-CoV-2, поскольку РЭ являются важными источниками микроРНК человека [31, 54].

Роль ретроэлементов в развитии когнитивных последствий COVID-19. Прямое воздействие SARS-CoV-2 на нарушение КФ обусловлено не только непосредственным инфекционным процессом в нейронах и им-

мунно-воспалительными реакциями, но и влиянием на экспрессию специфических генов, участвующих в КФ (рисунок). Предполагается, что это связано с активацией транспозонов (TE – transposable elements), которые по механизму перемещений в геноме подразделяются на ДНК-транспозоны и РЭ. Более 40% генома человека состоит из РЭ, в том числе 8% составляют эндогенные ретровирусы (ERV – endogenous retroviruses), которые содержат LTR (long terminal repeats) [42]. Около 33% генома человека составляют не содержащие LTR РЭ: автономные LINE1 (L1) и неавтономные SINE [29]. В эволюции приматов происходило несколько путей ретротранспозиций LINE, а также возникновение новых РЭ, относящихся к SINE и SVA (SINE/VNTR/Alu), которые оказали значительное влияние на развитие головного мозга [32]. Этим можно объяснить выраженную активность L1 в зонах нейрогенеза гиппокампа человека. Соматические транспозиции L1 оказывают там запрограммированное воздействие на экспрессию специфических нейрональных генов, формируя уникальные транскриптомные отдельные нейроны для развития когнитивных способностей [40]. Таким образом, соматические ретротранспозиции L1 являются источниками генетического мозаицизма и потенциального фенотипического разнообразия нейронов при развитии головного мозга. У взрослого человека экспрессия L1 может быть обусловлена различными средовыми воздействиями, влияя на особенности дифференцировки стволовых нейрональных клеток. В эксперименте на мышах была продемонстрирована

роль экспрессии L1 в формировании долговременной памяти, что говорит о важном значении РЭ в развитии КФ [5]. COVID-19 вызывает выраженное нарушение нейрогенеза в гиппокампе [27], что может быть связано с патологической активацией РЭ под действием вируса [5].

Наиболее распространенными SINE в геноме человека являются Alu (около 11% всей ДНК), нуждающиеся для транспозиций в ферментах L1. Предполагается, что Alu способствовали возникновению КФ человека, поскольку они играют решающую роль в формировании связей между нейронами и эпигенетической регуляции биохимических процессов в головном мозге. Однако вовлеченность РЭ в управлении экспрессией генов в ЦНС является тонким и эволюционно запрограммированным, действующим на уровне вида процессом. Поэтому специфические отклонения от него вследствие патологической активации РЭ и неспецифической транспозиции могут привести к серьезным последствиям. Так, незапрограммированные перемещения Alu описаны как причины большого количества нейродегенеративных заболеваний [29]. В экспериментах на мышах активация ERV в ЦНС приводила к связанному с гиппокампом нарушению памяти и когнитивному дефициту [48].

В ходе эволюции РЭ оказались источниками возникновения различных белок-кодирующих генов (молекулярная доместикация). Сравнительный геномный и функциональный анализ показал происхождение многих генов человека от ERV. Эти гены вовлечены в формирование плаценты и иммун-



Механизмы влияния COVID-19 на изменение когнитивных функций

ные реакции, а также в регуляцию КФ. К ним относятся *Zcchc16*, *Arc*, *Mart4*, *Sirh11* [42]. РЭ влияют на развитие КФ несколькими путями. Во-первых, запрограммированная соматическая активация РЭ в нейрональных стволовых клетках определяет особенности дифференцировки и дальнейшего функционирования зрелых нейронов. Во-вторых, происходящие в эволюции от РЭ гены вовлечены в регуляторные пути, управляемые различными РЭ. Поэтому патологическая активация РЭ вследствие воздействия SARS-CoV-2, может привести к изменениям КФ. Так, у мышей ген *Sirh11/Zcchc16* (11/Zinc finger CCHC domain-containing 16), являющийся гомологом РЭ Sushi-ichi-related, вовлечен в регуляцию КФ, включая внимание, импульсивность и рабочую память. Белковый продукт гена гомологичен Gag белку ERV [22].

Белок Arc (кодируемый геном *IEG* – immediate-early gene), мРНК которого специфически локализуется в области синапсов, участвуя в регуляции синаптической пластичности и формировании памяти, в эволюции также произошел путем «одомашнивания» генов РЭ [10]. В эксперименте *in vitro* на нейронах гиппокампа усиленная экспрессия Arc увеличивала количество шипов дендритов, а ингибирование Arc *in vivo* на мышах уменьшало плотность шипов нейронов гиппокампа [43]. Данный белок необходим для пространственного обучения, распознавания объектов, контекстуального задания на избегание торможения, для вкусового отвращения, формирования страха, реконсолидации памяти, для реакции на зрительный опыт и депривацию, сетевой возбудимости. Аномалии данного белка вовлечены в развитие болезни Альцгеймера, Ангельмана и синдрома ломкой X хромосомы [28]. Кроме того, было обнаружено снижение транскрипции Arc в зоне нейрогенеза в гиппокампе при старении (на моделях крыс) [44]. Описана роль мутаций в гене, кодирующем Arc, в развитии аутизма и шизофрении. При этом не исключено индуцирующее влияние экзогенных вирусных инфекций, поскольку Arc сохраняет свойства экзогенных вирусов, которые используются для передачи информации между нейронами и иннервируемыми ими органами. В частности, в эксперименте на дрозофилах было показано, что Arc формирует сходные с вирусным капсидом структуры, упаковывающие мРНК гена в нейронах головного мозга. Образующиеся структуры заграждаются во внеклеточные везикулы,

которые передаются от мотонейронов к мышцам. 3'-нетранслируемый регион гена содержит РЭ-подобные последовательности, необходимые для загрузки капсидных структур в везикулы [4]. Сходными свойствами обладает характерный для млекопитающих ген *PEG10*, гомологичный гену *gag* ERV. Его белковый продукт также связывается со своей мРНК для ее секреции во внеклеточные везикулы [49].

Вирусы модулируют активность РЭ, что отражается на экспрессии находящихся вниз по течению от них генов хозяев. Анализ данных ChIP-Seq показал, что при COVID-19 дифференциально экспрессируются РЭ, расположенные в области сайтов связывания с транскрипционными факторами, регулируемыми экспрессию генов, вовлеченных в иммунный ответ. На линиях клеток, инфицированных SARS-CoV-2, было определено повышение уровней 52 HERV и 40 LINE1 [35]. Поскольку HERV могут активироваться в ответ на инфекционные агенты, приводя к развитию различных иммунопатологических эффектов, был проведен анализ изменений HERV у 17 пациентов COVID-19. У больных, инфицированных SARS-CoV-2, HERV-W экспрессировались на высоком уровне по сравнению со здоровым контролем. Уровни HERV-W коррелировали с маркерами дифференцировки Т-лимфоцитов и уровнями цитокинов в крови (IL-6, IL-17, TNF- α , CCL-2, CXCL6). Процент HERV-W ENV-позитивных лимфоцитов коррелировал с маркерами воспаления и тяжестью пневмонии у больных COVID-19, а также с плохими исходами госпитализированных пациентов [6]. В исследовании *in vitro* введение белка шипа SARS-CoV-2 в культуру лейкоцитов также приводило к усилению экспрессии оболочечного белка HERV-W [17]. Сравнительный анализ транскриптома бронхоальвеолярного лаважа и моноцитов периферической крови больных COVID-19 и здоровых людей показал значительное повышение уровней транскриптов HERV в бронхоальвеолярной жидкости у инфицированных SARS-CoV-2, в большей степени у пожилых [26]. У больных COVID-19 детей выявлена позитивная корреляция между уровнями экспрессии HERV и генами *IFN-I*, *IFN-II*, *TRIM28*, *SETDB1*, продукты которых вовлечены в иммунные реакции на вирус [53].

Помимо влияния SARS-CoV-2 на изменение экспрессии РЭ предполагается важная роль самих TE в модулировании инфекции COVID-19, по-

скольку HERV участвуют в регуляции работы иммунной системы и могут участвовать в механизмах заражения и проникновения вируса в клетки. Кроме того, HERV синтезируют белки, которые дополняют вирусный набор ORFs при проникновении, заражении, репликации, упаковке и интеграции SARS-CoV-2 в геном человека. Продукты экспрессии HERV могут также модулировать инициацию трансляции на рибосоме, изменяя паттерн ORFs вируса SARS-CoV-2 в различных клетках, что отражается на тяжести течения инфекции [12]. РЭ могут служить посредниками развития дисфункции ЭК при COVID-19, поскольку активированные L1 при их перемещении в новые локусы генома ведут к снижению пролиферации и миграции ЭК путем селективного влияния на ангиогенные факторы Tie-2 (рецептор протеинкиназы) и VEGF [7].

Феномен длительного обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов после выздоровления от COVID-19, позволил сделать предположение об интеграции кДНК вируса в геном хозяина, что было подтверждено на культурах клеток человека. Были обнаружены дубликации целевого сайта, фланкирующие вирусную последовательность, а также консенсусные последовательности узнавания эндонуклеазой L1 в сайтах интеграции. Это свидетельствует о механизме обратной транскрипции и ретропозиции SARS-CoV-2 с помощью L1. Дополнительным подтверждением стали данные об обнаружении в тканях больных COVID-19 вирусных последовательностей, транскрибированных из интегрированных ДНК-копий SARS-CoV-2, создающих химерные транскрипты вируса и хозяина [58]. Таким образом, роль РЭ в развитии нарушений КФ при COVID-19 связана с тем, что SARS-CoV-2 может активировать РЭ, которые усугубляют клиническую картину болезни за счет изменения экспрессии специфических генов, участвующих в КФ. Кроме того, индивидуальные особенности HERV влияют на течение COVID-19 за счет модулирования иммунного ответа и транскрипции вируса, а белковые продукты РЭ могут участвовать в интеграции SARS-CoV-2 в геном человека, что отражается на отдаленных результатах инфекции, в том числе на ухудшении КФ головного мозга.

Заключение. SARS-CoV-2 вызывает нарушение КФ как путем непосредственного воздействия вируса на нейроны головного мозга, так и за счет эндотелиальной дисфункции.

Исследование механизмов влияния COVID-19 на изменение КФ может стать основой для эффективного лечения нарушенных функций. Одним из путей может стать интерактивная когнитивно-моторная тренировка [2]. Предполагается также использование РЭ и произошедших от них в эволюции генов, таких как *PEG10*, способных образовывать вирусоподобные частицы, экспортируемые во внеклеточные везикулы, для таргетной терапии развившихся под влиянием SARS-CoV-2 нарушений КФ [49]. Данный подход особенно актуален в связи с ролью РЭ в качестве эффекторов вызванных вирусной инфекцией изменений функционирования головного мозга, а также значением РЭ в качестве источников микроРНК [31, 54]. Последние, подобно продуктам экспрессии генов *PEG10* [49] и *IEG* [4], экспортируются во внеклеточные везикулы из нейронов. В клинических исследованиях пожилых людей старше 65 лет было показано, что снижение стресса может улучшать КФ за счет усиления экспрессии miR-29 (с их погружением в везикулы) и подавления выработки ДНК-метилтрансфераз DNMT3A/3B в нейронах [20]. Исследование роли специфических микроРНК в нормализации нарушенных КФ может стать основой для таргетной терапии и для прогнозирования значимости определенных подходов в лечении пациентов. В частности, описана благоприятная роль физических упражнений для улучшения КФ за счет модулирования экспрессии miR-146a, miR-21, miR-223 у человека [13]. Для коррекции КФ предполагается использовать miR-218, которая регулирует контекстуальную и пространственную память за счет активирующего воздействия на ген *C3* компонента комплемента, необходимого для пресинаптических функций в развитии КФ в гиппокампе [33]. РЭ и микроРНК могут быть использованы для разработки новых способов борьбы с COVID-19. При помощи информационного анализа были выявлены 21 микроРНК человека, гомологичные геному SARS-CoV-2 и способные ингибировать передачу и репликацию вирусных РНК. Из них наиболее эффективными оказались miR-1296, -3202, -4476, -548-1d, -651 [50].

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке мегагранта Правительства Республики Башкортостан и гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

Литература

1. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, et al. 2021. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology's COVID-19 Registry. *Neurol (English Ed)*. 2021;36(2):127-34.
2. Amini A, Vaezmousavi M, Shirvani H. The effectiveness of cognitive-motor training on re-constructing cognitive health components in older male adults, recovered from the COVID-19. *Neurol. Sci.* 2022;43(2):1395-1403. DOI: 10.1007/s10072-021-05502-w.
3. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J. Neurol.* 2020;267:2810-1. DOI:10.1007/s00415-020-09975-1.
4. Ashley J, Cordy B, Lucia D, et al. Retrovirus-like Gag Protein Arc1 Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons. *Cell*. 2018;172(1-2):262-274.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.022.
5. Bachiller S, Martin YDP, Carrion AM. L1 retrotransposition alter the hippocampal genomic landscape enabling memory formation. *Brain Behav. Immun.* 2017;64:65-70.
6. Balestrieri E, Minutolo A, Petrone V, et al. Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2021;66:103341. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103341.
7. Banaz-Yasar F., Steffen G., Hauschild J., et al. LINE-1 retrotransposition events affect endothelial proliferation and migration. *Histochem. Cell Biol.* 2010;134(6):581-9. DOI: 10.1007/s00418-010-0758-y.
8. Barbosa LC, Goncalves TL, de Araujo LP, et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul. Pharmacol.* 2021;137:106829. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106829.
9. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582-603. DOI: 10.1177/1073858420956905.
10. Campioni MR, Finkbeiner S. Going retro: ancient viral origins of cognition. *Neuron*. 2015;86(2):346-8. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.04.008.
11. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EBioMedicine*. 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.101019.
12. El-Shehawi AM, Alotaibi SS, Elseehy MM. Genomic Study of COVID-19 Corona Virus Excludes Its Origin from Recombination or Characterized Biological Sources and Suggests a Role for HERVs in Its Wide Range Symptoms. *Cytol. Genet.* 2020;54(6):588-604. DOI: 10.3103/S0095452720060031.
13. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;80:443-56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012.
14. Fernandez-Castaneda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *bioRxiv*. 2022; 2022.01.07.475453. DOI: 10.1101/2022.01.07.475453.
15. Garcia MA, Barreras PV, Lewis A, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: Neuroaxonal damage, anti-SARS-CoV2 antibodies but no evidence of cytokine storm. *J. Neurol. Sci.* 2021;427:117517.
16. Garcia-Grimshaw M, Chirino-Perez A, Flores-Silva FD, et al. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. *Neurol. Sci.* 2022;13:1-13. DOI: 10.1007/s10072-021-05798-8.
17. Garcia-Montojo M, Nath A. HERV-W envelope expression in blood leukocytes as a marker of disease severity of COVID-19. *EBioMedicine*. 2021;67:103363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103363.
18. Gullet JM, Chen Z, O'Shea A, et al. MicroRNA predicts cognitive performance in healthy older adults. *Neurobiol. Aging*. 2020;95:186-194. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.023.
19. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EBioMedicine*. 2021;39:101044. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.101044.
20. Hashizume S, Nakano M, Kubota K, et al. Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21848. DOI: 10.1038/s41598-021-01318-y.
21. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022;327(6):559-65. DOI:10.1001/jama.2022.0040.
22. Ire M, Yoshikawa M, Ono R, et al. Cognitive Function Related to the Sirh11/Zcchc16 Gene Acquired from an LTR Retrotransposition in Eutherian. *PLoS Genet*. 2015;11(9):e1005521. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005521.
23. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020;297(1):E232-E235. DOI: 10.1148/radiol.2020201697.
24. Kazantseva AV, Enikeeva RF, Romanova AR, et al. Stress-associated cognitive functioning is controlled by variations in synaptic plasticity genes. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(1):88-95. DOI: 10.31857/S0016675820010063.
25. Kazantseva AV, Enikeeva RF, Davydova YuD, et al. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8):839-46. DOI: 10.18699/VJ21.097.
26. Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, et al. Upregulation of Human Endogenous Retroviruses in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients. *Microbiol. Spectr.* 2021;9(2):e0126021. DOI: 10.1128/Spectrum.01260-21.
27. Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Sq*. 2021;rs.3.rs-1031824. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1.
28. Korb E, Finkbeiner S. Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior. *Trends Neurosci.* 2011;34(11):591-8. DOI: 10.1016/j.tins.2011.08.007.
29. Larsen PA, Hunnicutt KE, Larsen RJ, et al. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease. *Chromosome Res.* 2018;26(1-2):93-111. DOI: 10.1007/s10577-018-9573-4.
30. Leasure AC, Khan YM, Iyer R, et al. Intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19: An Analysis From the COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2021;52(7):e321-e323. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034215.
31. Lee HE, Huh JW, Kim HS. Bioinformatics

Analysis of Evolution and Human Disease Related Transposable Element-Derived microRNAs. *Life* (Basel). 2020;10:95.

32. Linker SB, Marchetto MC, Narvaiza I, et al. Examining non-LTR retrotransposons in the context of the evolving primate brain. *BMC Biol*. 2017;15(1):68.

33. Lu SY, Fu CL, Liang L, et al. MiR-218-2 regulates cognitive functions in the hippocampus through complement component 3-dependent modulation of synaptic vesicle release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021;118(14):e2021770118. DOI: 10.1073/pnas.2021770118.

34. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

35. Marston JL, Greenig M, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection mediates differential expression of human endogenous retroviruses and long interspersed nuclear elements. *JCI Insight*. 2021;6(24):e147170. DOI: 10.1172/jci.insight.147170.

36. Mattioli F, Piva S, Stampatori C, et al. Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *J. Neurol. Sci.* 2022;432:120061. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120061.

37. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021;24(2):168-75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.

38. Mendez R, Balanza-Martinez V, Luperdi SC, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J. Intern. Med.* 2022;291(2):247-51. DOI: 10.1111/joim.13389.

39. Moretta P, Maniscalco M, Papa A, et al. Cognitive impairment and endothelial dysfunction in convalescent COVID-19 patients undergoing rehabilitation. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(2):e13726. DOI: 10.1111/eci.13726.

40. Muotri AR. L1 Retrotransposition in Neural Progenitor Cells. *Methods Mol Biol*.

2016;1400:157-63. DOI: 10.1007/978-1-4939-3372-3_11.

41. Mustafin RN, Kazantseva AV, Malykh SB, Khusnutdinova EK Genetic mechanisms of cognitive development. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(8):891-902. DOI: 10.1134/S102279542007011X.

42. Naville M, Warren IA, Haftek-Terreau Z, et al. Not so bad after all: retroviruses and long terminal repeat retrotransposons as a source of new genes in vertebrates. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):312-23. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.02.001.

43. Peebles CL, Yoo J, Thwin MT, et al. Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(42):18173-8. DOI: 10.1073/pnas.1006546107.

44. Penner MR, Roth TL, Chawla MK, et al. Age-related changes in Arc transcription and DNA methylation within the hippocampus. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2198-210. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.009.

45. Pranata R, Huang I, Lim MA, et al. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104388.

46. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27676 patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.

47. Rousseau A, Minguet P., Colson C, et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann. Intensive Care*. 2021;11(1):118. DOI: 10.1186/s13613-021-00910-9.

48. Sankowski R, Strohl JJ, Huerta TS, et al. Endogenous retroviruses are associated with hippocampus-based memory impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116(51):25982-90. DOI: 10.1073/pnas.1822164116.

49. Segel M, Lash B, Song J, et al. Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery. *Science*. 2021;373(6557):882-9. DOI: 10.1126/science.abg6155.

50. Sing J, Raina A, Sangwan N, et al. Identification of homologous human miRNAs as antivirals towards COVID-19 genome. *Adv Cell Gene Ther*. 2021;4(4):e114. DOI: 10.1002/acg2.114.

51. Sudre C, Keshet A, Graham MS, et al. Anosmia, ageusia, and other COVID-19-like symptoms in association with a positive SARS-CoV-2 test, across six national digital surveillance platforms: an observational study. *Lancet Digit. Heal*. 2021;3(9):e577-86. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00115-1.

52. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2022;101(1):48-52. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001910.

53. Tovo PA, Garazzino S, Dapra V, et al. COVID-19 in children: expression of type I/II/III interferons, TRIM28, SETDB1, and endogenous retroviruses in mild and severe cases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7481. DOI: 10.3390/ijms22147481.

54. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform*. 2016;13:1155-60.

55. Woldemichael BT, Mansuy IM. Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: Potential for novel biomarkers and therapeutics. *Biochem. Pharmacol*. 2016;104:1-7. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.11.02.

56. Zhang BZ, Chu H, Han S, et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res*. 2020;30(10):928-31. DOI: 10.1038/s41422-020-039-x.

57. Zhang J, Sun P, Zhou C, et al. Regulatory microRNAs and vascular cognitive impairment and dementia. *CNS Neurosci. Ther*. 2020;26(12):1207-18. DOI: 10.1111/cns.13472.

58. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2021;118:e2105968118. DOI: 10.1073/pnas.2105968118.