

Роль хондроитина сульфата в регуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде

Сарвилина И.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Максимова М.Ю.⁴, Шаров М.Н.^{5,6}, Прокофьева Ю.С.⁵

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ³Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁶ГБУ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;
³Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ⁴Россия, 125367, Москва, Волоколамское ш., 80;
⁵Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ⁶Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

В обзоре обсуждаются перспективы применения по новым показаниям хондроитина сульфата и его производных при миалгическом энцефаломиелите / синдроме хронической усталости у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Рассмотрены эпидемиология, клинические проявления, основные механизмы развития дисрегуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий при долгосрочном COVID-19. Проанализированы современные данные о взаимосвязи механизмов возникновения нейропротективных эффектов хондроитина сульфата и его производных и особенностей их химической структуры. Аргументирована позиция, согласно которой перспективным средством лекарственной профилактики развития нарушений в системе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий при COVID-19 могут стать хондроитина сульфат и его производные.

Ключевые слова: COVID-19; неврологические симптомы; нейроиммуноэндокринная дисрегуляция; хондроитина сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Громова ОА, Максимова МЮ и др. Роль хондроитина сульфата в регуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-105-110

Role of chondroitin sulfate in the regulation of neuroimmunoendocrine network interactions in patients with neurological symptoms in the post-covid period

Sarvilina I.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Maksimova M.Yu.⁴, Sharov M.N.^{5,6}, Prokofyeva Yu.S.⁵

¹Medical Centre «Novomeditsina», Rostov-on-Don; ²Institute of pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Big Data Storage and Analysis Center, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴Research Center of Neurology, Moscow;
⁵A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;
⁶S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ²42, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia;
³27, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁴80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
⁵20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁶21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

The review discusses the prospects for the use of chondroitin sulfate and its derivatives for new indications in patients with and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome after SARS-CoV-2 infection. The epidemiology, clinical manifestations, main mechanisms of the development of the dysregulation of neuroimmunoendocrine network interactions in long-term COVID-19 are considered. Modern data on the relationship between mechanisms of neuroprotective effects of chondroitin sulfate and its derivatives and their chemical structure characteristics have been analyzed. The position is argued according to which chondroitin sulfate and its derivatives can become promising drugs in prevention of the development of neuroimmunoendocrine network interactions disorders in COVID-19.

Keywords: COVID-19; neurological symptoms; neuroimmunoendocrine dysregulation; chondroitin sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Gromova OA, Maksimova MYu, et al. Role of chondroitin sulfate in the regulation of neuroimmunoendocrine network interactions in patients with neurological symptoms in the post-covid period. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-105-110

Несмотря на беспрецедентные усилия научного и медицинского сообщества, детализацию молекулярной структуры вируса SARS-CoV-2, на настоящий момент в мире инфицированы новой коронавирусной инфекцией 244 млн человек, в том числе более 8 млн человек в России, и свыше 4,9 млн человек в мире умерли от коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), в том числе в России — более 230 тыс. человек [1].

SARS-CoV-2 вызывает полиоргannую патологию во время острой фазы заболевания [2]. Около 10–30% человек с COVID-19 во всем мире испытывают долгосрочные последствия этого заболевания, несмотря на наличие или отсутствие тяжелого острого респираторного заболевания и при отсутствии выявляемого методом полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 [3]. К пациентам, перенесшим COVID-19, отнесли тех из них, кто пострадал от прямого воздействия самого вируса, которое привело к долгосрочному поражению легких, сердечно-сосудистой системы и головного мозга, а также тех пациентов, которые независимо или в сочетании с сопутствующей патологией испытывали постоянную «утомляемость» или «поствирусную усталость» [4, 5]. Симптомы постковидного синдрома похожи на симптомы миалгического энцефаломиелита (МЭ) и синдрома хронической усталости (СХУ), которым предшествует инфекционное заболевание.

Сегодня открытым остается вопрос о механизме распространения SARS-CoV-2 в центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системе, дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий в организме зараженного человека, современных возможностях фармакологической коррекции патобиохимических процессов в этой системе [6]. В исследованиях оценивается эффективность перспективных активных молекул в отношении снижения активности нейровоспаления, восстановления редокс-статуса при развитии неврологических осложнений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [7, 8]. Перспективным является анализ применения фармацевтически чистого хондроитина сульфата (ХС) по новым показаниям в связи с его участием во внеклеточной матрице клеток в кровеносных сосудах и головном мозге, где он представляет собой незаменимый компонент протеогликанов, и наличием в спектре его фармакологической активности нейропротективного, антиоксидантного, эндотелиопротективного эффектов [9].

Поэтому целью обзора медицинской литературы стала оценка роли ХС в регуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде с учетом эпидемиологии, этиологии, патоморфологических и патобиохимических путей развития дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий и клинических проявлений долгосрочных неврологических эффектов COVID-19.

Эпидемиология клинических проявлений долгосрочных неврологических эффектов COVID-19

Частота сообщений о распространенности неврологических симптомов у стационарных пациентов с острым COVID-19 различается: в Ухане — 36% пациентов, в Испании — 57% и в Чикаго — 82% [10–12]. Наиболее частые проявления — миалгия, головная боль, дисгевзия, anosmia, энцефалопатия и психоневрологические расстройства. Сообщалось об острых ишемических событиях и внутричереп-

ных кровоизлияниях у 1–4% пациентов [13]. В исследованиях отмечены нейрогенная дыхательная недостаточность, демиелинизирующие события в головном и спинном мозге, синдром Гийена–Барре и лейкоэнцефалопатия [14].

Авторы систематического обзора и метаанализа 15 исследований продолжительностью 14–110 дней описали 55 долгосрочных эффектов, связанных с COVID-19, с преобладанием таких симптомов, как усталость, головная боль, боль в суставах, anosmia, агевзия и т. д. Утомляемость чаще встречается у женщин [15].

Растущая связь между симптомами пациентов, перенесших COVID-19, и МЭ/СХУ становится очевидной, о чем свидетельствуют авторы трех завершившихся долгосрочных исследований. Авторы китайского исследования (n=1733) показали, что 76% пациентов через 6 мес после первоначального появления COVID-19 имели хотя бы один стойкий симптом [16]. Наиболее частыми симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%) [17]. В международном интернет-опросе (n=3762) среди опрошенных с проблемами постковидного синдрома через 6 мес после заражения женщин было 80%. Наиболее частыми симптомами были утомляемость (>75%), недомогание после нагрузки (>69%) и когнитивная дисфункция («туман в голове»; >52%). Около 67% опрошенных пациентов не могли работать или работали по сокращенному графику. Большинство опрошенных (>90%) не были госпитализированы, это указывает на то, что даже легкие случаи инфекции SARS-CoV-2 могут вызывать симптомы, подобные МЭ/СХУ [18]. В немецком исследовании у 42 пациентов в возрасте от 22 до 62 лет, перенесших COVID-19, клинические признаки МЭ/СХУ впервые оценивали через 6 мес после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (от легкой до умеренной степени тяжести). Из 42 человек о хронической усталости, недомогании после физической нагрузки сообщили 41, о когнитивных нарушениях — 40, о головной боли — 38 и о боли в мышцах — 35. Канадским диагностическим критериям МЭ/СХУ (2003) соответствовали 19 из 42 пациентов, у которых диагностировали сильную утомляемость и когнитивные нарушения, тяжелую непереносимость стресса и гиперчувствительность к шуму, свету и температуре. Остальные пациенты (n=23) имели эти симптомы меньшей степени выраженности, и авторы отнесли их к категории «хронического синдрома COVID-19» с МЭ/СХУ [19].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, миастения и саркоидоз) SARS-CoV-2 вызывал острый диссеминированный постинфекционный энцефаломиелит [20]. У 58 пациентов, 81% из которых страдали энцефалопатией, наблюдался повышенный уровень альбумина в цереброспинальной жидкости, связанный с переносом в нее белков из системного кровообращения из-за нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21].

Механизмы развития дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий при долгосрочном COVID-19

Механизмы проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС и действия в ней:

- 1) прямое инфекционное поражение;
- 2) по системе кровообращения;
- 3) нейрональный путь;

- 4) иммуноопосредованное повреждение;
- 5) гипоксическое повреждение;
- 6) прочие механизмы.

Одним из механизмов прямого проникновения SARS-CoV-2 в ткани мозга и распространения в них является его продвижение в направлении от горизонтальной пластинки решетчатой кости, которая находится в непосредственной близости от обонятельной луковицы и через которую проходят обонятельные нервы, с чем связывают anosmia и гипосмию у пациентов с COVID-19 [22].

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для SARS-CoV-2 экспрессируются в глиальных тканях, нейронах и сосудистой сети мозга [23]. Эндотелиальная экспрессия рецепторов, связанных с SARS-CoV-2, увеличивает уязвимость внутреннего слоя сосуда для вирусной атаки и сопровождается утечкой вируса из микроциркуляторного русла [24], механически связанной с дисфункцией эндотелиального гликокаликса [25] и активацией рецепторов брадикинина (B1R) через калликреин-кининовую систему [26].

Вирус SARS-CoV-2 использует гепарансульфат в качестве кофактора, способствующего связыванию S-белка и белок-опосредованной вирусной инвазии [27]. Не происходит повторного синтеза гликокаликса (синдекана, глипикана, длинноцепочечной гиалуроновой кислоты, гепарансульфата, ХС), так как он становится мишенью для активных форм кислорода и интерлейкина 6 (ИЛ6) [28].

Наличие АПФ2 в коре головного мозга, полосатом теле, гипоталамусе, стволе мозга значительно увеличивает риск прямого воздействия коронавирусной инфекции [29]. Прямое вирусное воздействие на ткань головного мозга с использованием рецептора к АПФ2 влияет на области мозга, связанные с пищеводом, щитовидной железой, селезенкой, лимфатическими узлами, костным мозгом, яичками, яичниками, маткой и функциями сердца [30]. В мозговом кровотоке медленное движение крови способствует взаимодействию S-белка вируса с рецепторами АПФ2 эндотелиальных клеток с последующим размножением и проникновением из поврежденных эндотелиальных клеток в ткань мозга, где взаимодействие вируса с рецепторами АПФ2 на нейронах может приводить к их повреждению без существенного воспаления [23, 24]. Другой механизм, посредством которого нейротропные коронавирусы достигают ЦНС, — это антероградный и ретроградный транспорт с помощью белков кинезинов и динеина через сенсорные и моторные нервные окончания [31], особенно через афферентные нервные окончания блуждающего нерва из легких [32]. SARS-CoV-2 вызывает инфекцию желудочно-кишечного тракта и распространяется в ЦНС через кишечную ветвь блуждающего нерва и симпатический афферентный нерв [33].

SARS-CoV-2 вызывает повреждение ЦНС вследствие высокой секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ5, ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α) в активированных глиальных клетках, стимуляции хронического воспаления и повреждения головного мозга [34]. SARS-CoV-2 в ЦНС активирует CD4⁺-клетки иммунной системы, которые стимулируют секрецию макрофагами ИЛ6 и продукцию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [35]. Высокий уровень цитокинов при активации астроцитов и микроглии у пациентов с МЭ/СХУ в связи с иммунной активацией ПНС или ЦНС вызывает утомляемость, когнитивные нарушения и расстройства на-

строения [36]. Повышенная продукция провоспалительных (ИЛ1 α , ИЛ17 α , ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ4 и ИЛ13) наблюдается в первые 3 года болезни [37] с последующим снижением цитотоксичности клеток — естественных киллеров, уменьшением экспрессии цитолитических белков и продукции цитокинов, повышением количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, несущих CD38⁺ [38]. Выявлено истощение Т-лимфоцитов при более продолжительной болезни; сообщалось о снижении или увеличении количества регуляторных Т-клеток, экспансии клонов В-лимфоцитов под действием антигенов при МЭ/СХУ [39]. Исследователи выполнили поиск аутоантител против 2770 внеклеточных и секретируемых белков у 194 пациентов с острым COVID-19 и обнаружили аутоантитела к цитокинам, хемокинам, рецепторам лимфоцитов, эндотелиальным мишеням в ЦНС [40]. Пациенты с МЭ/СХУ имели аутоантитела против адренергических и мускариновых холинергических рецепторов [41]. Аутоантитела против нейронных мишеней способствуют развитию когнитивной дисфункции, депрессии, слабости и вегетативной нестабильности при МЭ/СХУ [42].

МЭ/СХУ при COVID-19 представляет собой неконтролируемую устойчивую реакцию, которая возникает, когда фактор стресса (например, инфекция) угрожает жизнеспособности клетки или организма: на клеточном уровне это называется «реакцией клетки на опасность» (cell danger response, CDR), на уровне организма — «интегрированной стрессовой реакцией» (integrated stress response, ISR) [43]. Инфекция SARS-CoV-2 является физиологическим стрессором, его главная цель — интегрирующий центр стрессовой реакции в головном мозге, кластер нейронов в паравентрикулярном ядре (paraventricular nucleus, PVN) гипоталамуса, реагирующий на широкий спектр физиологических факторов, стрессоров, которые играют важную роль в нейроэндокринной и вегетативной регуляции, и обрабатывающий их. Гипоталамическое PVN является потенциально уязвимым местом у генетически предрасположенных людей [44].

Провоспалительные цитокины — стрессоры (ИЛ6, ФНО α и ИЛ1 β), высвобождаемые в системный кровоток после воздействия SARS-CoV-2 и воспалительной реакции в ткани легких и плевре, — воздействуют на циркуляторные области мозга с проницаемым ГЭБ, принимающие химические сигналы (*area postrema*), которые затем передают их как сигналы стресса на PVN гипоталамуса. Цитокины, секретируемые иммунными клетками в лимфоидной ткани, сообщают по восходящему блуждающему нерву о воспалении. Блуждающий нерв соединен с солитарным ядром тракта, передающим информацию через медиаторы воспаления на PVN гипоталамуса [44].

Даже относительно легкая инфекция SARS-CoV-2 способна спровоцировать достаточно сильный воспалительный ответ у некоторых пациентов с формированием синдрома хронической постковидной усталости. Внутренний стресс-порог, свойственный гипоталамическому PVN, ниже у генетически предрасположенных людей. Возможными кандидатами на «драйверы» МЭ/СХУ, применимыми к постковидному синдрому усталости, могут быть фрагменты вируса или латентный интактный вирус в головном мозге пациентов, активируемые стрессом, или поврежденные митохондрии, связанные со стрессом. Стресс вызывает высвобождение из PVN гипоталамуса кортикотропин-рилизинг-гормона, который

активирует глиальные и тучные клетки через свои рецепторы и высвобождение нейровоспалительных медиаторов [45]. К постковидному синдрому усталости имеет отношение нарушение гипоталамического PVN-индуцированного нейроглиального перекрестного взаимодействия [46].

Провоспалительные цитокины и нейротоксические молекулы высвобождаются микроглиальными и астроцитарными клетками (врожденными иммунными клетками мозга), вызывая распространение нейровоспаления по гипоталамусу и его проксимальному отделу, тесно связанному с лимбической системой (поясная кора, гиппокамп, миндалевидное тело и таламус; см. рисунок) [44]. Данные анализа результатов термометрии с помощью магнитно-резонансной спектроскопии и томографии свидетельствуют о значительно повышенном уровне лактата (митохондриальный стресс) и температуры (воспаление) в частях лимбической системы (передняя поясная кора и таламус) у пациентов с МЭ/СХУ [47]. При активации микроглии высвобождает глутамат, действующий на митохондрии нейронов путем ингибирования комплекса IV их дыхательной цепи [48].

Роль ХС и его производных у пациентов с неврологическими эффектами COVID-19

Представляется перспективным рассмотрение фармакологической активности модификатора биологического ответа ХС в организме человека с целью возможного его применения у пациентов с симптомами МЭ/СХУ при COVID-19.

Продукт распада дисахарид гликопротеина ХС (CSGP-DS) модулирует скорость воспалительных реакций в клетках нервной ткани [49]. Применение дисахарида, состоящего из 4-дезоксид-*L*-трео-гекс-4-энопираназиуриновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-галактозамин-6-сульфата, на экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита, при которой регистрируется резкое увеличение Т-клеток, сверхсильно инфильтрирующих ткань нервной системы, заметно облегчало клинические симптомы энцефаломиелита и защищало нейроны от гибели. Эффект CSGP-DS связывали с уменьшением образования ФНО α и блокадой транслокации NF- κ B. Фармакологическая регуляция ХС патобиохимического пути PKC/PI3K/Akt является перспек-

тивной стратегией нейропротекции [50]. В связи с похожими патобиохимическими путями развития неврологических осложнений COVID-19 и МЭ/СХУ активную субстанцию ХС и CSGP-DS можно предложить для фармакологической модуляции локального иммунного ответа в ЦНС у пациентов с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2.

Антиоксидантное и нейропротективное действие ХС продемонстрировано в экспериментальном исследовании на линии клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. Использовали высокоочищенный 4,6-ХС в концентрации не менее 98% при средней молекулярной массе 15–16 кДа, внутренней вязкости 0,02–0,06 м³/кг, соотношении сульфогрупп в позициях 4 и 6 по *N*-ацетил-*D*-галактозамину, равном 2 [50]. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты ХС зарегистрировали в связи с уменьшением продукции свободных радикалов при добавлении ХС, а также выявили усиление ХС фосфорилирования Akt и гемоксигеназы-1 (HO-1). Вероятно, посредством этого сигнального пути активации протеинкиназы C, которая фосфорилирует Akt через PI3K/Akt и увеличивает синтез HO-1, ХС реализует нейропротективные эффекты, в том числе при нейровоспалении в условиях COVID-19. Блокада протеинкиназы C устраняет эффекты CSGP, в частности эффект торможения роста аксонов [51].

Предварительная инкубация корковых нейронов с высокосульфатированным ХС (CS-E) снижает гибель нейронов, вызванную *N*-метил-*D*-аспартатом, (*S*)- α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой или каинатом. У других соединений с низким содержанием сульфатов или высокосульфатированных полисахаридов, таких как гепарин и декстрансульфат, нейропротективные эффекты не выявлены. Нейропротективные эффекты CS-E связаны с фосфорилированием внутриклеточных сигнальных молекул и подавлением активации каспазы-3 [52].

Фармакологическая регуляция молекулярного пути PKC/PI3K/Akt является перспективной стратегией нейропротекции при применении ХС и его производных при МЭ/СХУ в условиях COVID-19 [50]. Молекулярная масса стандартизированной субстанции ХС-CS-БИОАКТИВ®, Биоберика С.А.У., Испания (является сырьем для производства препарата Хондрогард [53], ЗАО «ФармФирма «Сотекс») не препятствует ее проникновению через ГЭБ в головной мозг с достижением необходимой биодоступности в периферическом компартменте при курсовом внутримышечном назначении лекарственного препарата. Необходим поиск терапевтического «окна» для введения ХС или его малых молекул в составе парентеральной формы в условиях разных периодов течения COVID-19. Молекула CSGP может обладать либо ингибирующим, либо разрешающим эффектом в отношении роста аксонов, в зависимости от молекулярного положения происходящего в дисахариде сульфатирования. При наличии сульфатирования в 4-м положении (CS-A) протеогликан является сильным ингибитором роста аксонов, тог-



Нейровоспалительная модель, объясняющая синдром усталости после COVID-19 [46]
A neuroinflammatory model explaining post-COVID-19 fatigue syndrome [46]

да как сульфатирование в 6-м положении (CS-C) способствует росту аксонов [54].

Заключение

Таким образом, с учетом современных представлений о патобиохимических механизмах и нарушениях нейроим-

муноэндокринных взаимодействий в ЦНС при COVID-19, а также данных доклинических исследований, перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 могут стать ХС и его производные на основе малых молекул.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Baral R, Ali O, Brett I, et al. COVID-19: a pan-organ pandemic. *Oxf Med Case Rep.* 2020 Dec 5;2020(12):oma107. doi: 10.1093/omcr/oma107. eCollection 2020 Dec.
3. COVID-19 Coronavirus Pandemic – Worldometer. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1? (accessed 25.04.2021).
4. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun;18(6):997-1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
5. Townsend L, Dyer A, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784. eCollection 2020.
6. Komaroff A, Lipkin W. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021 Sep;27(9):895-906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002. Epub 2021 Jun 7.
7. Fraternali A, Paoletti M, Casabianca A, et al. GSH and analogs in antiviral therapy. *Mol Aspects Med.* Feb-Apr 2009;30(1-2):99-110. doi: 10.1016/j.mam.2008.09.001. Epub 2008 Sep 27.
8. Баринов АН, Мошкхоева ЛС, Пархоменко ЕВ и др. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021;(3):14-22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22 [Barinov AN, Moshkhoeva LS, Parkhomenko EV, et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet.* 2021;(3):14-22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22 (In Russ.)].
9. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier J. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of metaanalyses. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1303-8. doi: 10.1185/030079908x297231. Epub 2008 Apr 15.
10. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
11. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221-30. doi: 10.1002/acn3.51210. Epub 2020 Oct 5.
12. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1.
13. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):137-49. doi: 10.1177/1747493020972922. Epub 2020 Nov 11.
14. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barre syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Oct;91(10):1105-10. doi: 10.1136/jnnp-2020-324491. Epub 2020 Aug 27.
15. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv preprint.* doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
16. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
17. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, Causes of Death Based on the Recommendations of the Eighth Revision Conference (PDF). 2 (Eighth ed.). Geneva: WHO; 1969. 173 p. Available from: https://me-pedia.org/wiki/Epidemic_myalgic_encephalomyelitis (accessed 25.04.2021).
18. Davis H, Assaf G, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
19. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv.* 2021;02.06.21249256. doi: 10.1101/2021.02.06.21249256
20. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020 May 12;94(19):809-10. doi: 10.1212/WNL.0000000000009455. Epub 2020 Mar 30.
21. Lersy F, Benotmane I, Helms J, et al. Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients. *J Infect Dis.* 2021 Feb 24;223(4):600-9. doi: 10.1093/infdis/jiaa745
22. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.
23. Turner A, Hiscox J, Hooper N. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Jun;25(6):291-4. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001
24. Lee M, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):481-3. doi: 10.1056/NEJMc2033369. Epub 2020 Dec 30.
25. Kim Y, Nijst P, Kiefer K, Tang W. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Apr;14(2):117-26. doi: 10.1007/s11897-017-0320-5
26. Lopatko Fagerström I, Stahl A, Mossberg M, et al. Blockade of the kallikrein-kinin system reduces endothelial complement activation in vascular inflammation. *eBioMedicine.* 2019 Sep;47:319-28. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.020. Epub 2019 Aug 20.
27. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J.* 2020 Oct;43(5):399-413. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.007. Epub 2020 Aug 24.
28. Cecchini R, Cecchini A. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102. Epub 2020 Jul 13.
29. Kabbani N, Olds J. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol.* 2020 May;97(5):351-3. doi: 10.1124/molpharm.120.000014. Epub 2020 Apr 1.
30. Lapina C, Peschanski D, Mesmoudi S. The potential genetic network of human brain SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.027318
31. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
32. Wong S, Lui R, Sung J. Covid-19 and the

- digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-8. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19.
33. Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*. 2017 Apr 26;5(1):44. doi: 10.1186/s40168-017-0261-y
34. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832
35. Chen C, Zhang X, Ju Z, He W. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36:E005. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088
36. Felger J. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(5):533-58. doi: 10.2174/1570159X15666171123201142
37. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest*. 2020 Mar 2;130(3):1491-505. doi: 10.1172/JCI132185
38. Ramos S, Brenu E, Broadley S, et al. Regulatory T, natural killer T and $\gamma\delta$ T cells in multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a comparison. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Dec;34(4):300-5. doi: 10.12932/AP0733
39. Milivojevic M, Che X, Bateman L, et al. Plasma proteomic profiling suggests an association between antigen driven clonal B cell expansion and ME/CFS. *PLoS One*. 2020 Jul 21;15(7):e0236148. doi: 10.1371/journal.pone.0236148. eCollection 2020.
40. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7866):283-8. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y. Epub 2021 May 19.
41. Fujii H, Sato W, Kimura Y, et al. Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging*. 2020 Nov;30(6):822-7. doi: 10.1111/jon.12751. Epub 2020 Jul 1.
42. Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol*. 2020 May;214:108384. doi: 10.1016/j.clim.2020.108384. Epub 2020 Mar 17.
43. Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science*. 2020 Apr 24;368(6489):eaat5314. doi: 10.1126/science.aat5314
44. Mackay A. A neuro-inflammatory model can explain the onset, symptoms and flare-ups of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Prim Health Care*. 2019;11:300-7. doi: 10.1071/HC190414
45. Olson K, Marc M, Grude L, et al. The hypothalamic pituitary-adrenal axis: the actions of the Central Nervous System and Potential Biomarkers. *Antiaging Therapeut*. 2012;13:91-100. doi: 10.3389/fneur.2021.701419
46. Ferguson A, Latchford K, Samson W. The paraventricular nucleus of the hypothalamus – a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jun;12(6):717-27. doi: 10.1517/14728222.12.6.717
47. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav*. 2020 Apr;14(2):562-72. doi: 10.1007/s11682-018-0029-4
48. Baraniuk J, Shivapurkar N. Exercise-induced changes in cerebrospinal fluid miRNAs in Gulf War Illness, Chronic Fatigue Syndrome and sedentary control subjects. *Sci Rep*. 2017 Nov 10;7(1):15338. doi: 10.1038/s41598-017-15383-9
49. Rolls A, Cahalon L, Bakalash S, et al. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):547-9. doi: 10.1096/fj.05-4540fje. Epub 2006 Jan 5.
50. Canas N, Valero T, Villarroya M, et al. Chondroitin sulfate protects SH-SY5Y cells from oxidative stress by inducing hemeoxygenase-1 via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Dec;323(3):946-53. doi: 10.1124/jpet.107.123505. Epub 2007 Sep 20.
51. Sivasankaran R, Pei J, Wang K, et al. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci*. 2004 Mar;7(3):261-8. doi: 10.1038/nn1193. Epub 2004 Feb 8.
52. Sato Y, Nakanishi K, Tokita Y, et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory aminoacid-induced neuronal cell death. *J Neurochem*. 2008 Mar;104(6):1565-76. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05107.x. Epub 2007 Nov 7.
53. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020; 13(4):18-29. (In Russ.)].
54. Siebert J, Steencken A, Osterhout D. Chondroitin Sulfate Proteoglycans in the Nervous System: Inhibitors to Repair. *BioMed Res Int*. 2014;2014:845323. doi: 10.1155/2014/845323. Epub 2014 Sep 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2021/29.10.2021/01.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>