

Болезнь Альцгеймера и COVID-19

Коберская Н.Н.^{1,2}, Рошин Ф.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Российский геронтологический
научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

У пожилых пациентов с COVID-19 отмечается снижение когнитивных функций; высказано предположение, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию болезни Альцгеймера (БА) и другим отдаленным неврологическим последствиям. В обзоре рассматривается несколько параллелей между БА и COVID-19 в отношении механизмов патогенеза и факторов риска. Обсуждаются возможные механизмы, посредством которых COVID-19 может инициировать БА. К ним относятся системное воспаление, гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, врожденная иммунная активация, окислительный стресс, прямое вирусное поражение. Показано, что усиленная экспрессия ангиотензин-рениновых рецепторов (ACE2) может представлять собой фактор риска COVID-19 у пациентов с БА. При попадании в центральную нервную систему вирус SARS-CoV-2 может напрямую активировать иммунные реакции, опосредованные глиальными клетками, что в свою очередь может привести к накоплению бета-амиоида и последующему дебюту или прогрессированию текущей БА. Обсуждается участие воспалительных биомаркеров, в том числе интерлейкинов (ИЛ): ИЛ6, ИЛ1, а также галектина-3, в качестве связующего звена между COVID-19 и БА. Обсуждаются основания для применения мемантина (акатинола мемантина) у пациентов с COVID-19 с целью профилактики развития когнитивного дефицита. Был показан положительный эффект мемантина в отношении нейровоспалительных процессов при возникновении или усугублении когнитивного дефицита, в снижении церебрального вазоспазма и эндотелиальной дисфункции при вирусных инфекциях. Терапия мемантином может улучшить повседневную активность и снизить риск тяжелого течения при заражении SARS-CoV-2.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; коронавирусная инфекция; COVID-19; инфекция SARS-CoV-2; мемантин; акатинол мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН, Рошин ФА. Болезнь Альцгеймера и COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):89–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-89-97

Alzheimer's disease and COVID-19

Koberskaya N.N.^{1,2}, Roshchin F.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

In elderly patients with COVID-19 cognitive functions decline; it has been suggested that SARS-CoV-2 infection may lead to the development of Alzheimer's disease (AD) and other long-term neurological consequences. We review several parallels between AD and COVID-19 in terms of pathogenetic mechanisms and risk factors. Possible mechanisms through which COVID-19 can initiate AD are discussed. These include systemic inflammation, hyperactivation of the renin-angiotensin system, innate immune activation, oxidative stress, and direct viral damage. It has been shown that increased expression of angiotensin-renin receptors (ACE2) may be a risk factor for COVID-19 in patients with AD. When entering the central nervous system, the SARS-CoV-2 virus can directly activate glial cell-mediated immune responses, which in turn can lead to the accumulation of beta-amyloid and the subsequent onset or progression of current AD. The involvement of inflammatory biomarkers, including interleukins (IL): IL6, IL1, as well as galectin-3, as a link between COVID-19 and AD is discussed. The rationale for the use of memantine (akatinol memantine) in patients with COVID-19 in order to prevent the development of cognitive deficits is discussed. Memantine has been shown to have a positive effect on neuroinflammatory processes in the onset or exacerbation of cognitive deficits, in reducing cerebral vasospasm and endothelial dysfunction in viral infections. Memantine therapy may improve everyday activity and reduce the risk of severe SARS-CoV-2 infection.

Keywords: cognitive impairment; Alzheimer's disease; coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; memantine; akatinol memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN, Roshchin FA. Alzheimer's disease and COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):89–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-89-97

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, был зарегистрирован широкий спектр неврологических и психоневрологических симптомов, в том числе потеря обоняния (аносмия) или вкуса (агевзия), головная боль, головокружение и эпилептический синдром [1–4]. Исследование французских ученых показало, что у трети пациентов с COVID-19, госпитализированных в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, отмечались объективные когнитивные нарушения на момент выписки [5]. Многочисленные исследования связывали болезнь Альцгеймера (БА) с вирусными патогенами. Исследование большой когорты пациентов выявило множество вирусов, которые оказывают влияние на биологические механизмы, связанные с БА [6]. Среди них семейство вирусов герпеса, включая вирус простого герпеса (ВПГ) и вирус герпеса человека, является наиболее изученным в отношении БА [7–10]. Гипотеза, которая рассматривает ВПГ в качестве этиологического фактора развития БА, берет начало в 1982 г. [11]. На сегодняшний день накопленные результаты эпидемиологических, патоморфологических исследований, экспериментальных исследований на животных подтверждают эту гипотезу [12]. Например, результаты популяционного когортного исследования показали высокую связь серопозитивности к ВПГ с БА [13]. ВПГ-индуцированный герпетический энцефалит вызывает повреждение гиппокампа, а также височных и лобных долей — областей мозга, которые поражаются при БА, и вызывает когнитивный фенотип, сходный с БА [14, 15]. Также было показано, что в головном мозге при БА 90% амилоидных отложений содержали вирусную ДНК (ВПГ), а 72% ДНК вируса были связаны с бляшками. Британские ученые считают, что ВПГ является основной причиной образования амилоидных бляшек и, таким образом, вероятно, является важным этиологическим фактором БА [16].

Поскольку снижение когнитивных функций также было описано у пожилых пациентов с COVID-19, было высказано предположение, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию БА и другим отдаленным неврологическим последствиям [17, 18]. Риск смертности от COVID-19 у пожилых людей в пять раз выше, чем у населения в целом [19]. Проведенное в Испании ретроспективное исследование показало, что когнитивные нарушения являются одним из наиболее частых (29,1%) симптомов у пациентов с COVID-19, а БА была наиболее распространенным диагнозом у пациентов с когнитивными нарушениями и подтвержденным COVID-19 (9,3% от числа всех пациентов) [20]. Пациенты с БА являются наиболее уязвимыми к инфекции COVID-19, потому что они не могут адекватно запомнить или понять какие-либо из предлагаемых мер предосторожности в области общественного здравоохранения (например, физическое дистанцирование и использование масок) [19]. Было показано, что частота обращений в отделения неотложной помощи, госпитализации и смертности от инфекции COVID-19 у пациентов с БА выше, чем у здоровых пожилых людей [21]. Кроме того, физическое дистанцирование невозможно для тех, кто зависит от других людей в повседневной деятельности и удовлетворении основных потребностей, особенно для людей с симптомами деменции [22]. Пожилые пациенты с деменцией имеют более высокий риск заражения COVID-19 и смертности от инфекции COVID-19. В связи с этим пациенты с БА находят-

ся в изоляции в течение более длительного периода, чтобы оправиться от инфекции или защитить себя от заражения [23]. Длительный период социальной изоляции также способствует развитию нейropsychиатрической симптоматики и нарастанию поведенческих нарушений [23].

Факторы риска БА и COVID-19

В литературе рассматривается несколько параллелей между БА и COVID-19 в отношении механизмов патогенеза и факторов риска [24]. Примечательно, что БА и COVID-19 имеют несколько общих факторов риска, таких как возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и носительство гена *ApoE4*. Данный факт может частично объяснить повышенную распространенность инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с БА. Пожилой возраст является фактором риска БА и одновременно самым сильным предиктором смертности при COVID-19 [25]. Старение может вызывать выработку активных форм кислорода, модификацию эпигенетики и изменения экспрессии генов или уровней экспрессии РНК, которые способствуют патогенезу как БА, так и COVID-19 [26, 27]. Несколько патологических механизмов, по-видимому, связаны с потенциальным повышенным риском развития БА у пациентов с COVID-19. Ген *ApoE4* увеличивает риск развития спорадической формы БА, инициируя и ускоряя накопление, агрегацию и отложение бета-амилоида (A β) в мозге [28], и может быть вовлечен в патогенез инфекции SARS-CoV-2. На основании анализа данных биобанка Великобритании, включавшего людей 48–86 лет, было показано, что аллель *ApoE4* увеличивает риск развития тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2, независимо от ранее существовавшей деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [29]. *ApoE4* не только влияет на функцию липопротеинов, но также снижает активность про- и противовоспалительных макрофагов [30]. Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) для проникновения в клетки. Рецепторы ACE2 распространены в альвеолярных клетках II типа в легких, где *ApoE* является одним из генов с высокой экспрессией [31]. Белковые продукты кластера *ApoE* могут играть роль рецепторов для SARS-CoV-2, поскольку, как было показано, они являются рецепторами для различных вирусов, в том числе вируса гепатита С и вируса герпеса [32]. Более того, *ApoE*-дисфункция связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, которые являются факторами риска тяжелых форм COVID-19 [33, 34]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, связывающие генотипы *ApoE* с тяжестью COVID-19.

БА может способствовать заражению SARS-CoV-2 посредством дисрегуляции Ca²⁺. Олигомеры A β интегрируются в плазму мембраны и образуют поры, обеспечивающие прохождение Ca²⁺ [35]. Олигомеры A β также напрямую стимулируют N-метил-D-аспарагиновую кислоту (специфический агонист рецептора NMDA, имитирует действие глутамата — нейротрансмиттера, который обычно взаимодействует с этим рецептором), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (рецепторы AMPA — не NMDA ионотропные трансмембранные рецепторы глутамата, которые обеспечивают быструю синаптическую передачу в центральной нервной системе — ЦНС)

и потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} [36]. Аномальное повышение внутриклеточного Ca^{2+} способствует развитию БА посредством множества механизмов, включая формирование нейрофибриллярных клубочков, электрофизиологических нарушений, и гибели/дегенерации нейронов [37]. Было показано, что РНК-содержащие вирусы изменяют гомеостаз Ca^{2+} за счет разрушения кальциевых каналов, что приводит к гибели клеток-хозяев, облегчая вирусную репликацию [38]. Таким образом, несмотря на отсутствие достаточных экспериментальных данных, возможно, что дисрегуляция Ca^{2+} в головном мозге при БА облегчает жизненный цикл вирусов, в том числе и COVID-19.

Нейровизуализационные исследования показали изменение функциональной целостности головного мозга, особенно гиппокампа, у выздоровевших пациентов с COVID-19 при последующем наблюдении через 3 мес [39]. Как было показано в экспериментальных исследованиях, гиппокамп является областью, особенно уязвимой при респираторных вирусных инфекциях [40, 41]. Атрофия гиппокампа связана со снижением когнитивных функций и отмечается у пациентов с БА [42]. Патология гиппокампа, опосредованная SARS-CoV-2, по-видимому, лежит в основе нейрокогнитивных нарушений после COVID-19 [39, 41]. Недавнее американское исследование показало снижение нейрогенеза в гиппокампе людей, инфицированных SARS-CoV-2, что может способствовать дисфункции/потере нейронов и, в конечном счете, развитию нейрокогнитивных или нейропсихиатрических симптомов. Отсутствие подобных изменений головного мозга у пациентов, умерших от других инфекций или сердечно-сосудистых заболеваний, может свидетельствовать, что процессы нейровоспаления и гипоксии при COVID-19 могут быть специфичны для данной инфекции [42].

Общие механизмы БА и COVID-19

Хотя прямых доказательств прямой связи БА и COVID-19 до сих пор не появилось, обсуждается несколько возможных механизмов, посредством которых COVID-19 может инициировать развитие БА. К ним относятся системное воспаление, гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), врожденная иммунная активация, окислительный стресс, прямое вирусное поражение.

Системное воспаление

Все больше данных свидетельствует о том, что нейровоспаление является важным фактором патофизиологии нейродегенеративных заболеваний, таких как БА [43–45]. В ряде исследований было показано, что системная воспалительная реакция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, частично опосредована чрезмерной стимуляцией NLRP3 — белка, который у человека кодируется геном *NLRP3*, расположенным на длинном плече 1-й хромосомы. Активированный NLRP3 в свою очередь вызывает иммунный ответ. Мутации в гене *NLRP3* связаны с рядом органоспецифических аутоиммунных заболеваний. NLRP3 играет определенную роль в патогенезе геморрагического инсульта [46], а также БА, болезни Паркинсона и прионных болезней [47]. Кроме того, в развитии БА у пациентов с COVID-19 могут участвовать провоспалительные цитокины, такие как интерлейки-

ны (ИЛ), фактор некроза опухоли α , продуцируемый иммунными клетками в ответ на инфекцию [48, 49]. Основными мишенями ИЛ17 являются нейтрофилы, которые приводят к повреждению ЦНС, в свою очередь при тяжелом течении COVID-19 высокие уровни ИЛ являются предикторами атрофии гиппокампа [49], что является одной из патоморфологических характеристик БА. Системное воспаление считается патофизиологическим механизмом развития БА [50]. Провоспалительные цитокины изменяют способность клеток микроглии фагоцитировать А β , способствуя накоплению А β и формированию амилоидных бляшек [51]. Воспаление опосредуется интерферонами I типа при вирусной инфекции и в ответ на образование амилоидных фибрилл, содержащих нуклеиновые кислоты, что приводит к гибели синапсов. Амилоидные фибриллы могут захватывать вирусные частицы, усиливая ответ интерферонов. Нейровоспаление играет ключевую роль в патогенезе БА. Иммунный ответ при COVID-19 может ускорить прогрессирование воспалительной нейродегенерации головного мозга. Вирус-индуцированный цитокиновый шторм, связанный с массивным высвобождением медиаторов, проникающих в ЦНС, может усиливать нейровоспаление и способствовать процессу нейродегенерации [52, 53]. Потенциальное увеличение риска развития БА у пациентов с COVID-19 может быть связано с А β , который является и антимикробным пептидом. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в свою очередь может способствовать генерации бета-амилоидного каскада как части иммунного ответа, приводящего к отложению А β [54]. В.С. McLoughlin и соавт. [55] показали, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 и развившимся во время госпитализации делирием через 1 мес после выписки из стационара отмечались более низкие когнитивные показатели. Существует достаточно доказательств того, что микроглия головного мозга играет большую роль в патогенезе БА, вызывая нейровоспалительные реакции, стимулирующие продукцию А β [56]. Несколько ключевых молекулярных и клинических проявлений БА, таких как накопление А β , потеря нейронов и снижение памяти, могут усугубляться после взаимодействия микроглии с вирусом SARS-CoV-2 [56]. Потенциальные механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 можно резюмировать следующим образом: прямая инфекция SARS-CoV-2 в ЦНС; системная гипervоспалительная реакция на SARS-CoV-2; цереброваскулярная ишемия из-за эндотелиальной дисфункции; тяжелая коагулопатия; искусственная вентиляция легких в связи с острым респираторным дистресс-синдромом или тяжелой формой болезни; дисфункция периферических органов. В таблице обобщены потенциальные механизмы, связывающие инфекцию SARS-CoV-2 и развитие БА.

Роль РАС

Имеются данные, свидетельствующие о том, что экспрессия ACE2 может подавляться после связывания рецептор-связывающего домена гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 с клеточным ACE2 [61]. Снижение уровня ACE2 может привести к увеличению экспрессии ангиотензина II, важнейшего фактора РАС и основного системного регулятора артериального давления [62]. В свою очередь вирус SARS-CoV-2 может также стимулировать активность РАС опосредованно, вызывая выработку нейротоксинов и провоспалительных факторов, действующих на астроци-

ты [62]. Патоморфологические исследования показали, что экспрессия *ACE2* увеличивается в головном мозге у пациентов с БА по сравнению со здоровым контролем [63]. Кроме того, полногеномные ассоциативные исследования (исследование ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками GWAS) выявили, что экспрессия гена *ACE2* повышена в головном мозге при БА [64]. Таким образом, усиленная экспрессия *ACE2* может представлять собой фактор риска COVID-19 у пациентов с БА. Интересно, что ингибиторы *ACE2* были представлены как потенциальные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая БА [65]. В нигростриальной системе гиперактивация РАС усугубляет окислительный стресс и воспалительную реакцию микроглии, способствуя дофаминергической дегенерации и развитию БА [62]. Действительно, вклад РАС головного мозга в развитие БА был продемонстрирован и в ряде наблюдательных и экспериментальных исследований, посвященных БА [66].

Окислительный стресс

Окислительный стресс вызывается состоянием дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантной защитной системой, которая участвует в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 [67]. Эти данные подтверждаются в исследовании I. Panfoli [68]. Исследование A. Nasi и соавт. [69] показало, что производство активных форм кислорода может индуцировать перекисное окисление липидов, что сопровождается образованием свободных радикалов. В настоящее время развитие многих болезней связывают с разрушительным действием оксидантов — свободных радикалов. Старение приводит к окислительно-восстановительному

дисбалансу, характеризующемуся образованием избыточного количества активных форм кислорода или дисфункцией антиоксидантной системы, что приводит к развитию окислительного стресса [58]. У пациентов с БА наблюдается значительная степень внутримозгового окислительного повреждения, связанного с аномально выраженным накоплением Аβ и отложением тау-протеина [58]. Другое исследование показало, что липидно-перекисное окисление может вызвать окислительную дисфункцию ключевых энергетических комплексов в митохондриях и способствовать нейродегенерации, что в конечном итоге может способствовать развитию БА, а оксидативный стресс, как известно, является одним из ключевых звеньев патогенеза БА [70].

Прямая вирусная инвазия

Как и другие коронавирусы человека, SARS-CoV-2 обладает нейроинвазивными, нейротропными и нейровирулентными свойствами [71]. При попадании в ЦНС SARS-CoV-2 может напрямую активировать иммунные реакции, опосредованные глиальными клетками, что в свою очередь может привести к накоплению Аβ и последующему дебюту или прогрессированию текущей БА [56]. Кроме того, прямое инфицирование нейронов в когнитивных структурах вызывает нейровоспаление и некроз нейронов, что дополнительно стимулирует развитие БА [72]. Важно отметить, что повышенный уровень *ACE2* у пациентов с БА может сделать их более восприимчивыми к инфекции COVID-19 [64].

Воспалительные биомаркеры

Некоторые воспалительные биомаркеры, в том числе ИЛ (ИЛ6, ИЛ1) и галектин-3 (Гал-3), были предложены в качестве связующего звена между COVID-19 и БА. ИЛ6

представляет собой один из наиболее изученных цитокинов при COVID-19. Уровень ИЛ6 связан с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 и повышением риска летального исхода. ИЛ6 представляет собой надежный прогностический биомаркер при инфекции SARS-CoV-2 [73]. Он также является и прогностическим биомаркером БА. Считается, что его повышенный уровень связан с прогрессированием заболевания и ухудшением когнитивных функций [74]. Таким образом, ИЛ6 представляет собой общий биомаркер для COVID-19 и БА. Он оказывает свое биологическое действие посредством взаимодействия с рецептором ИЛ6 (ИЛ6Р), комплекс данных ИЛ может активировать внутриклеточные пути, участвующие в иммунновоспалительном ответе [75]. Данные процессы могут быть связаны с началом и прогрессированием некоторых заболеваний, в том числе инфекционных, таких как COVID-19, и нейродегенеративных, таких как БА [76]. С. Strafella и соавт. [75] показали, что ИЛ6 и ИЛ6Р могут участвовать в процессах нейровоспа-

Потенциальные механизмы, связанные с риском БА у пациентов с COVID-19 (по [42])

Potential mechanisms associated with the risk of AD in patients with COVID-19 (according to [42])

| Путь | Механизм | Источники |
|---------------------|---|-----------|
| Отложение Аβ | Аβ представляет собой антимикробный пептид, вырабатываемый в ответ на инфекцию, как часть иммунитета | [57, 58] |
| <i>ApoE4</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>ApoE4</i> представляет собой фактор риска как для COVID-19, так и для БА; • <i>ApoE4</i> усиливает нарушение ГЭБ; • <i>ApoE4</i> играет важную роль в процессах нейровоспаления, что способствует патогенетическому механизму, лежащему в основе БА | [29, 59] |
| Нейровоспаление | <ul style="list-style-type: none"> • <i>ACE2</i> экспрессируется в клетках ЦНС; • SARS-CoV-2 может инфицировать клетки ЦНС; • провоспалительные цитокины могут проникать в ЦНС через поврежденный ГЭБ; • воспалительная реакция в ЦНС может повреждать нейроны ЦНС, что приводит к снижению когнитивных функций | [53, 60] |
| Активация микроглии | <ul style="list-style-type: none"> • Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать активацию микроглии, что приводит к потере нейронов; • активация микроглии способствует окислительному стрессу в ЦНС; • повышенный уровень NO нейротоксичен и способствует развитию БА | [17, 51] |

Примечание. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

ления, синаптического повреждения, активации микроглии и появлении когнитивных нарушений при развитии БА.

Подобно ИЛ6, ИЛ1 представляет собой прогностический биомаркер инфекции SARS-CoV-2, повышение уровня которого связано с худшим прогнозом SARS-CoV-2 [77]. ИЛ1 является провоспалительным цитокином, который продуцируется несколькими типами клеток, включая глию и нейроны. Было обнаружено, что уровни ИЛ1 повышаются в головном мозге пациентов с БА [78]. Исследования *in vitro* показали, что ИЛ1 может вызывать гибель нейронов путем прямого воздействия на нейроны или опосредованно за счет продукции нейротоксичных веществ. Кроме того, ИЛ1 участвует в физиологической регуляции пластичности гиппокампа и процессов памяти. Данные литературы показали, что изменения уровней ИЛ1, как повышение, так и снижение, связаны с нарушением памяти. Таким образом, повышенный уровень ИЛ1, обнаруженный у пациентов с COVID-19, может способствовать снижению когнитивных функций, что приводит к развитию БА [79].

Гал-3 представляет собой углеводсвязывающий белок, принадлежащий к семейству лектинов. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 был выявлен повышенный уровень Гал-3. Этот цитокин обладает плейотропными функциями, играя ключевую роль в физиологических и патологических процессах, включая воспаление и фиброз [80]. Было высказано предположение, что Гал-3 способствует распространению COVID-19, поддерживая гипervоспалительную реакцию и фиброз легких, что связано с острой фазой диффузного альвеолярного повреждения, отека и гипоксии [81]. Повышенные уровни Гал-3 также были обнаружены в сыворотке пациентов с БА [82]. Исследования на животных моделях БА показали, что Гал-3 может участвовать в агрегации Аβ и образовании амилоидных бляшек [83]. Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень Гал-3 у пациентов с COVID-19 также может способствовать развитию БА.

Биомаркеры снижения когнитивных функций у пациентов с COVID-19

Биомаркеры нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), такие как тау-протеин, белок легкой цепи нейрофиламента (NfL) и глиальный фибриллярный кислый белок (GFap), повышаются у пациентов с COVID-19, эти изменения связаны как с неврологическими симптомами, так и с тяжестью заболевания [84, 85]. Изменение уровня тау-протеина является биомаркером гибели нейронов. Его уровни повышаются при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА. В частности, биохимический диагноз БА основывается на выявлении биомаркеров в ЦСЖ, характеризующейся снижением Aβ₄₂ и повышением уровней общего тау-протеина (t-Tau) и фосфорилированного тау-протеина (p-Tau) [86]. Некоторые авторы обнаружили, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повышение уровня t-Tau в ЦСЖ, что свидетельствует о повреждении нейронов. До настоящего времени уровни Aβ у таких больных не исследовались. На сегодняшний день только два исследования оценивали роль GFap у пациентов с COVID-19 [84, 87]. Авторы показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 были выявлены более высокие концентрации GFap в плазме крови по сравнению со здоровым контролем. Нейрофиламенты GFap представляют собой белки

цитоскелета нейронов. При повреждении аксонов нейрофиламенты высвобождаются в ЦСЖ. Таким образом, они представляют собой биомаркер повреждения аксонов и гибели нейронов. Уровни нейрофиламентов повышаются при некоторых неврологических расстройствах, включая БА [88]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются биохимические изменения ЦСЖ, свидетельствующие о повреждении нейронов и аксонов, однако необходимы дополнительные исследования для оценки потенциальных неврологических последствий и риска развития БА.

Применение мемантина (акатинола мемантина)

На сегодняшний день, по мнению китайских исследователей, которые провели сетевой метаанализ всех базисных препаратов, использующихся для лечения БА, оптимальным выбором является мемантин (акатинол мемантин, разработанный компанией Merz & Co., Франкфурт-на-Майне, Германия) [89]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА [90]. Мемантин является умеренно аффинным неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-типа). Было показано ингибирующее действие мемантина на рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-HT₃) и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) [91]. P. Seeman и соавт. [92] показали, что активирующее действие мемантина на дофаминовые D₂-рецепторы аналогично по интенсивности таковому на NMDA-рецепторы. Данный фармакологический профиль позволяет мемантину обеспечивать множество фармакодинамических эффектов, продемонстрированных в клинических исследованиях: улучшение симптоматики при БА, нейропротекция, стимуляция нейрогенеза, снижение воспалительной, невропатической или висцеральной боли, противопаркинсонический эффект [91]. Предполагается, что мемантин уменьшает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность нейронов, сохраняя при этом физиологическое действие глутамата на обучение и объем памяти. Рецепторы NMDA-типа в большом количестве находятся в клетках гиппокампа и коры [93]. Механизм обучения и памяти вызывает долговременную активацию нейронов, опосредованную нейротрансмиттером глутамата через NMDA-рецепторы [86]. NMDA-рецепторы являются кальциевыми управляемыми каналами, которые участвуют во взаимодействиях вирус-хозяин. V.V. Costa и соавт. [94] показали, что блокирование активности NMDA-канала посредством мемантина предотвращает гибель нейронов и микроглиоз, вызванные вирусом Зика, *in vitro* и *in vivo*. Мемантин находится на стадии предварительного одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов при заражении вирусом Зика из-за способности уменьшать апоптоз нейронов, продемонстрированный *in vitro* на животных [95]. Это дает основание для применения акатинола мемантина у пациентов с COVID-19 с целью профилактики развития когнитивного дефицита. Было показано, что мемантин эффективен в отношении нейротропных вирусных инфекций, таких как коронавирус человека, вирус иммунодефицита человека, вирус простого герпеса, — введение мемантина уменьшало репликацию вируса в головном мозге за счет восстановления фосфорилирующей функции нейрофиламентов [96]. Благо-

даря противовирусному действию мемантин может быть показан при неврологических заболеваниях вирусной этиологии [96]. Мемантин успешно блокирует нейротоксическое действие вирусных белков [97], приводящих к апоптозу нейронов посредством механизма гиперактивации NMDA-рецепторов [98, 99]. Предполагается, что генерализованная гипералгезия при COVID-19 может быть связана с повышенной возбудимостью глутаматергической системы и может быть клиническим признаком ухудшения состояния пациентов. Блокада NMDA-рецепторов может снизить болевые ощущения, усиливая нейропротективный эффект в головном мозге и значительно снижая возбудимость нейронов при гиперактивности цитокинов, что предполагает использование мемантина при болевых синдромах [100]. Цитокиновый шторм при COVID-19 запускает агрессивные иммунные механизмы с прямым деструктивным эффектом. Исследование на животных моделях продемонстрировало защитную роль мемантина в легочных альвеолах. Блокируя рецепторы NMDA в легких, мемантин приводит к уменьшению воспалительной реакции и окислительного стресса с уменьшением повреждения легких путем ингибирования высвобождения провоспалительных факторов, такие как фактор некроза опухоли α , ИЛ6 и γ -интерферон [101]. Был показан положительный эффект мемантина у животных в отношении нейровоспалительных процессов при возникновении или усугублении когнитивного дефицита [102, 103]. С другой стороны, положительный эффект мемантина был показан в снижении церебрального вазоспазма и эндотелиальной дисфункции [104]. Этот эффект объясняется тем, что цитокиновый шторм в основном вызван дисбалансом возбуждающей глутаматергической системы. Глутаматергическая гиперактивность способствует активации воспалительных механизмов, повышению уровней цитокинов деструктивного действия [105, 106].

Пациенты с диагнозом БА являются группой риска при инфекции SARS-CoV-2 по причине возраста, имеющегося когнитивного дефицита, наличия сопутствующих заболеваний, зависимости от специализированной помощи. По этим причинам терапия мемантином при вирусной инфекции может снизить заболеваемость за счет улучшения психического и когнитивного состояния пациентов, улучшения повседневной активности и служить профилактикой тяжелого течения при заражении SARS-CoV-2. Применение

мемантина может оказать положительный эффект в целях профилактики нарастания когнитивного дефицита у пациентов с бессимптомной БА или с минимальными симптомами БА, инфицированных SARS-CoV-2. Обсуждается применение краткосрочных (14–21 день) курсов мемантина у этих пациентов, особенно находящихся в изоляции или на карантине [107]. Применение мемантина в этих профилактических программах должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями популяции пациентов, подверженных риску заражения SARS-CoV-2, в том числе и пациентов с БА. Профилактические или лечебные рекомендации по применению мемантина могут основываться на его эффективности при когнитивных нарушениях при БА. Терапию мемантином нужно проводить во время карантина или изоляции и продолжать в течение всего периода сохранения риска заражения [107].

Заключение

В настоящее время вопрос «Может ли инфекция SARS-CoV-2 повысить риск развития болезни Альцгеймера?» фактически остается без ответа. Существует острая необходимость в проспективных исследованиях для решения этого вопроса. Неврологические последствия, включая когнитивные нарушения, ведущие к БА, могут представлять собой серьезное осложнение COVID-19. Более подробные клинические, лабораторные и нейropатологические исследования помогут выявить патофизиологические механизмы, лежащие в основе неврологических осложнений COVID-19. В таком сценарии биомаркеры представляют собой надежный инструмент для раннего мониторинга пациентов с COVID-19 и раннего выявления лиц с высоким риском развития неврологических осложнений, таких как БА. В настоящее время данных литературы, позволяющих сделать окончательные выводы, недостаточно, однако связь между БА и COVID-19, по-видимому, существует. Мемантин (акатинол мемантин) представляет собой, с точки зрения клинических нейрофармакологов, терапевтическую альтернативу противовирусным препаратам при COVID-19, сопровождающемся серьезными когнитивными осложнениями. С этой позиции профилактическое назначение мемантина целесообразно у пациентов с COVID-19 и БА или другими заболеваниями, сопровождающимися выраженными когнитивными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beach S, Praschan N, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jul-Aug;65:47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. Epub 2020 May 22.
2. Niazzkar H, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020 Jul;41(7):1667-71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3. Epub 2020 Jun 1.
3. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
4. Zhang J, Wang HL, Wei M, et al. Incidence of cerebrovascular disease as a comorbidity in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 23;12(23):23450-63. doi: 10.18632/aging.104086. Epub 2020 Nov 23.
5. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
6. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul 11;99(1):64-82.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.023. Epub 2018 Jun 21.
7. Mancuso R, Sicurella M, Agostini S, et al. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Sep;17(9):715-31. doi: 10.1080/14787210.2019.1656064. Epub 2019 Aug 23.
8. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(2):319-53. doi: 10.3233/JAD-142853.

9. Romeo MA, Gilardini Montani MS, Gaeta A, et al. HHV-6A infection dysregulates autophagy/UPR interplay increasing beta amyloid production and tau phosphorylation in astrocytoma cells as well as in primary neurons, possible molecular mechanisms linking viral infection to Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Mar 1;1866(3):165647. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165647. Epub 2019 Dec 19.
10. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, et al. HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 12;11(1):104. doi: 10.1186/s13195-019-0552-6
11. Ball MJ. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? *Can J Neurol Sci.* 1982 Aug;9(3):303-6. doi: 10.1017/s0317167100044115
12. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):979-84. doi: 10.3233/JAD-160152
13. Letenneur L, Peres K, Fleury H, et al. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2008;3(11):e3637. doi: 10.1371/journal.pone.0003637. Epub 2008 Nov 4.
14. Roos KL. Encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1377-81. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00094-8
15. Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis? *Ann Neurol.* 1979 Jan;5(1):2-5. doi: 10.1002/ana.410050103
16. Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol.* 2009 Jan;217(1):131-8. doi: 10.1002/path.2449
17. Mohammadi S, Moosaie F, Aarabi M. Understanding the immunologic characteristics of neurologic manifestations of SARS-CoV-2 and potential immunological mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5263-75. doi: 10.1007/s12035-020-02094-y
18. Wang FZ, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996. doi: 10.12659/MSM.928996
19. Sepulveda-Loyola W, Rodriguez-Sanchez I, Perez-Rodriguez P, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(9):938-47. doi: 10.1007/s12603-020-1469-2
20. Martin-Jimenez P, Munoz-Garcia MI, Seoane D, et al. Cognitive Impairment Is a Common Comorbidity in Deceased COVID-19 Patients: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(4):1367-72. doi: 10.3233/JAD-200937
21. Hardan L, Filtchev D, Kassem R, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Medicina.* 2021;57:1159. doi: 10.3390/medicina57111159
22. Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, et al. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. *Alzheimers Dement.* 2020 Nov;16(11):1571-81. doi: 10.1002/alz.12143. Epub 2020 Aug 12. Erratum in: *Alzheimers Dement.* 2021 May;17(5):906-7.
23. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol.* 2021 Feb;17(2):69-70. doi: 10.1038/s41582-020-00450-z
24. Wang H, Lu J, Zhao X, et al. Alzheimer's disease in elderly COVID-19 patients: potential mechanisms and preventive measures. *Neurol Sci.* 2021 Dec;42(12):4913-20. doi: 10.1007/s10072-021-05616-1. Epub 2021 Sep 22. Erratum in: *Neurol Sci.* 2021 Oct 20.
25. Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 12;12(11):10004-21. doi: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
26. Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han JJ. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell.* 2018 Oct;17(5):e12802. doi: 10.1111/ace1.12802. Epub 2018 Jul 2
27. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2021 Mar;58(3):1017-23. doi: 10.1007/s12035-020-02177-w. Epub 2020 Oct 19.
28. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011 Mar;10(3):241-52. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70325-2
29. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
30. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E – A multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J.* 2017;15:359-65. doi: 10.1016/j.csbj.2017.05.003
31. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019 nCoV. *bioRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/01/26/2020.01.26.919985>
32. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 26;20(23):5939. doi: 10.3390/ijms20235939
33. Kulminski AM, Loika Y, Culminkaya I, et al; Long Life Family Study Research Group. Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index. *Aging Cell.* 2019 Feb;18(1):e12869. doi: 10.1111/ace1.12869. Epub 2018 Nov 21.
34. Kulminski AM, Raghavachari N, Arbeevev KG, et al. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the Long Life Family Study. *Biogerontology.* 2016 Nov;17(5-6):893-905. doi: 10.1007/s10522-016-9659-3. Epub 2016 Jul 22.
35. Green KN, LaFerla FM. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. *Neuron.* 2008 Jul 31;59(2):190-4. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.013
36. Green KN, Peers C. Amyloid beta peptides mediate hypoxic augmentation of Ca(2+) channels. *J Neurochem.* 2001 May;77(3):953-6. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00338.x
37. Bezprozvanny I, Mattson MP. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2008 Sep;31(9):454-63. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.005. Epub 2008 Jul 31.
38. Chen X, Cao R, Zhong W. Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections. *Cells.* 2019 Dec 30;9(1):94. doi: 10.3390/cells9010094
39. Lu Y, Li X, Geng D. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
40. Abate G, Memo M, Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action. *Healthcare.* 2020;8(3):286. doi: 10.3390/healthcare8030286
41. Jacomy H, Frago G, Almazan G. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006 Jun 5;349(2):335-46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049
42. Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021 Feb 27;11(3):305. doi: 10.3390/brain-sci11030305
43. Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Square.* 2021;rs.3.rs-1031824. doi: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1
44. Moradi Majd R, Mayeli M, Rahmani F. Pathogenesis and promising therapeutics of Alzheimer disease through eIF2 α pathway and correspondent kinases. *Metab Brain Dis.* 2020 Dec;35(8):1241-50. doi: 10.1007/s11011-020-00600-8. Epub 2020 Jul 17.
45. Shamim D, Laskowski M. Inhibition of Inflammation Mediated Through the Tumor Necrosis Factor α Biochemical Pathway Can Lead to Favorable Outcomes in Alzheimer Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017 Jul 28;9:1179573517722512. doi: 10.1177/1179573517722512
46. Ren H, Han R, Chen X, et al. Potential therapeutic targets for intracerebral hemorrhage-associated inflammation: An update. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Sep;40(9):1752-68. doi: 10.1177/0271678X20923551. Epub 2020 May 19.

47. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013 Jan 31;493(7434):674-8. doi: 10.1038/nature11729. Epub 2012 Dec 19.
48. Kalovyrna N, Apokotou O, Boulekou S, et al. A 3'UTR modification of the TNF- α mouse gene increases peripheral TNF- α and modulates the Alzheimer-like phenotype in 5XFAD mice. *Sci Rep*. 2020 May 26;10(1):8670. doi: 10.1038/s41598-020-65378-2
49. Munoz P, Ardiles AO, Perez-Espinosa B, et al. Redox modifications in synaptic components as biomarkers of cognitive status, in brain aging and disease. *Mech Ageing Dev*. 2020 Jul;189:111250. doi: 10.1016/j.mad.2020.111250. Epub 2020 May 17.
50. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):383-421. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x
51. Koenigsnecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci*. 2005 Sep 7;25(36):8240-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005
52. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's Disease and Preventative Mitigation Strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
53. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci*. 2020 Jun;43(6):355-7. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004. Epub 2020 Apr 21.
54. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*. 2010 Mar 3;5(3):e9505. doi: 10.1371/journal.pone.0009505
55. McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct;11(5):857-62. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8. Epub 2020 Jul 14.
56. Ennerfelt HE, Lukens JR. The role of innate immunity in Alzheimer's disease. *Immunol Rev*. 2020 Sep;297(1):225-46. doi: 10.1111/immr.12896. Epub 2020 Jun 26.
57. Papuc E, Rejdak K. The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology. *Arch Med Sci*. 2018 Aug 28;16(2):345-51. doi: 10.5114/aoms.2018.76863
58. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*. 2016 May;4(5):519-22. doi: 10.3892/br.2016.630. Epub 2016 Mar 15.
59. Kloske CM, Wilcock DM. The Important Interface Between Apolipoprotein E and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2020 Apr 30;11:754. doi: 10.3389/fimmu.2020.00754
60. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jan-Feb;34(1):9-14. doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas
61. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 11;12(11):10022-34. doi: 10.18632/aging.103335. Epub 2020 Jun 11.
62. Labandeira-Garcia JL, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, et al. Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014 Jul 8;8:67. doi: 10.3389/fnana.2014.00067
63. Ding Q, Shults NV, Harris BT, Suzuki YJ. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in Alzheimer's disease brain. reprinted in: *bioRxiv*. 2020.10.08.331157. doi: 10.1101/2020.10.08.331157
64. Lim KH, Yang S, Kim SH, Joo JY. Elevation of ACE2 as a SARS-CoV-2 entry receptor gene expression in Alzheimer's disease. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e33-e34. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.072
65. Kaur P, Muthuraman A, Kaur M. The implications of angiotensin-converting enzymes and their modulators in neurodegenerative disorders: current and future perspectives. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Apr 15;6(4):508-21. doi: 10.1021/cn500363g
66. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.
67. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020 Jul;51(5):384-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019. Epub 2020 Apr 30.
68. Panfoli I. Potential role of endothelial cell surface ectopic redox complexes in COVID-19 disease pathogenesis. *Clin Med (Lond)*. 2020 Sep;20(5):e146-e147. doi: 10.7861/clinmed.2020-0252. Epub 2020 Jun 29.
69. Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, et al. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep*. 2020 Jun 18;7:768-71. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.06.003
70. Hardas SS, Sultana R, Clark AM, et al. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain. *Redox Biol*. 2013 Jan 30;1(1):80-5. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.002
71. Lima M, Siokas V, Aloizou AM, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(11):37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z. Epub 2020 Sep 25.
72. Ding HG, Deng YY, Yang RQ, et al. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *J Neuroinflammation*. 2018 Jan 5;15(1):4. doi: 10.1186/s12974-017-1051-y
73. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937-42. doi: 10.1093/cid/ciaa449
74. Cojocaru IM, Cojocaru M, Miu G, Sapira V. Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Rom J Intern Med*. 2011;49(1):55-8.
75. Strafella C, Caputo V, Termine A, et al. Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. *Life (Basel)*. 2020 Dec 16;10(12):351. doi: 10.3390/life10120351
76. Mun MJ, Kim JH, Choi JY, Jang WC. Genetic polymorphisms of interleukin genes and the risk of Alzheimer's disease: An update meta-analysis. *Meta Gene*. 2016 Jan 11;8:1-10. doi: 10.1016/j.mgene.2016.01.001
77. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Aug 11;117(32):18951-3. doi: 10.1073/pnas.2009017117. Epub 2020 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 8;117(36):22604.
78. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Oct;86(19):7611-5. doi: 10.1073/pnas.86.19.7611
79. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1106-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.09.004. Epub 2007 Oct 31.
80. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017 Sep;50(13-14):797-803. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018. Epub 2017 Apr 26.
81. Garcia-Revilla J, Deierborg T, Venero JL, Boza-Serrano A. Hyperinflammation and Fibrosis in Severe COVID-19 Patients: Galectin-3, a Target Molecule to Consider. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:2069. doi: 10.3389/fimmu.2020.02069
82. Wang X, Zhang S, Lin F, et al. Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015 Dec;30(8):729-32. doi: 10.1177/1533317513495107. Epub 2013 Jul 2.

83. Tao CC, Cheng KM, Ma YL, et al. Galectin-3 promotes A β oligomerization and A β toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2020 Jan;27(1):192-209. doi: 10.1038/s41418-019-0348-z. Epub 2019 May 24.
84. Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):3324-31. doi: 10.1111/ene.14703. Epub 2021 Jan 19.
85. Eden A, Kanberg N, Gostner J, et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e294-e300. doi: 10.1212/WNL.00000000000010977. Epub 2020 Oct 1.
86. Agnello L, Piccoli T, Vidali M, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Jul;80(4):313-7. doi: 10.1080/00365513.2020.1740939. Epub 2020 Apr 7.
87. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111. Epub 2020 Jun 16.
88. Jin M, Cao L, Dai YP. Role of Neurofilament Light Chain as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Correlative Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019 Sep 13;11:254. doi: 10.3389/fnagi.2019.00254
89. Liang J, Li J, Jia R, et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging.* 2018 Oct 18;13:2061-73. doi: 10.2147/CIA.S184968
90. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Sep 20;8:39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
91. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuroparmacol.* 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671
92. Seeman P, Caruso C, Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2High receptors. *Synapse.* 2008 Feb;62(2):149-53. doi: 10.1002/syn.20472
93. Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, et al. Effects of memantine and MK-801 on NMDA-induced currents in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol.* 1996;117(4):689-97. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb.15245.x
94. Costa VV, Del Sarto JL, Rocha RF, et al. N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Blockade Prevents Neuronal Death Induced by Zika Virus Infection. *mBio.* 2017 Apr 25;8(2):e00350-17. doi: 10.1128/mBio.00350-17
95. Mercorelli B, Palu G, Loregian A. Drug repurposing for viral infectious diseases: how far are we? *Trends Microbiol.* 2018;26(10):865-76. doi: 10.1016/j.tim.2018.04.004
96. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol.* 2014;88(3):1548-63. doi: 10.1128/JVI.02972-13
97. Nath A, Haughey NJ, Jones M, et al. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann Neurol.* 2000;47(2):186-94.
98. Gemignani A, Paudice P, Pittaluga A, Raiteri M. The HIV-1 coat protein gp120 and some of its fragments potently activate native cerebral NMDA receptors mediating neuropeptide release. *Eur J Neurosci.* 2000 Aug;12(8):2839-46. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00172.x
99. Merino JJ, Montes ML, Blanco A, et al. [HIV-1 neuropathogenesis: therapeutic strategies against neuronal loss induced by gp120/Tat glycoprotein in the central nervous system]. *Rev Neurol.* 2011;52(2):101-11.
100. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(5):358-73. doi: 10.1016/s0885-3924(00)00213-x
101. Cheng Q, Fang L, Feng D, et al. Memantine ameliorates pulmonary inflammation in a mice model of COPD induced by cigarette smoke combined with LPS. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2005-13. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.002
102. Kamat PK, Tota S, Rai S, et al. A study on neuroinflammatory marker in brain areas of okadaic acid (ICV) induced memory impaired rats. *Life Sci.* 2012;90(19-20):713-20. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.012
103. Kamat PK, Tota S, Saxena G, et al. Okadaic acid (ICV) induced memory impairment in rats: a suitable experimental model to test anti-dementia activity. *Brain Res.* 2010;1309:66-74. doi: 10.1016/j.brain-res.2009.10.064
104. Huang CY, Wang LC, Shan YS, et al. Memantine attenuates delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage via modulating endothelial nitric oxide synthase. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14171-80. doi: 10.3390/ijms160614171
105. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
106. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):193-215. doi: 10.1038/npp.2016.199
107. Marinescu I, Marinescu D, Mogoanta L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with serious mental illness and possible benefits of prophylaxis with Memantine and Amantadine. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Oct-Dec;61(4):1007-22. doi: 10.47162/RJME.61.4.03

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.07.2022/22.09.2022/27.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Merz Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Коверская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Рошин Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-9377-1394>