

Характеристика аутоімунних та запальних реакцій у віддаленому періоді після інфекції COVID-19

М.І. Лісяний, Л.М. Бельська, А.І. Ключникова, Е.П. Красиленко

ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН України», Київ; e-mail: nimin.neuro@gmail.com

Метою роботи було порівняльне вивчення стану запальних реакцій та вмісту аутоантитіл до нейроантигенів у осіб, що перенесли інфекцію COVID-19, та у осіб, які були вакциновані. У осіб, які хворіли на COVID-19, у сироватці крові був підвищений вміст С-реактивного білка молекул середньої маси, що свідчить про збереження довготривалої запальної реакції після перенесеної інфекції. Вміст аутоантитіл до нейробілків у сироватках крові був підвищений як у осіб, які перехворіли, так і у щеплених порівняно з особами, які не хворіли. Це вказує на активацію гуморальних нейроаутоімунних реакцій, що може приводити до розвитку прогресуючих неврологічних ускладнень у віддалений період після інфекції. Вміст антиковідних антитіл був у 2-3 рази вищим у вакцинованих осіб, ніж осіб, котрі перехворіли, у яких реєстрували і високі, і низькі титри антитіл, що опосередковано вказує про можливе повторне інфікування і необхідність щеплення. В осіб, які не хворіли на інфекцію COVID-19, ознаки інтоксикації, запалення та вміст нейроаутоантитіл були найменшими порівняно з особами інших груп, а титр специфічних антиковідних антитіл був вірогідно низьким, що свідчить на відсутність у них гуморального імунітету до вірусу COVID-19. Причини та механізми «резистентності» до інфекції у цих осіб незрозумілі і являють собою певний науковий та практичний інтерес. Ключові слова: COVID-19-інфекція; запалення; нейроаутоімунні реакції; люди.

ВСТУП

Пандемія інфекції COVID-19 (2019–2022) часто супроводжувалася тяжким перебігом з летальними наслідками у ранньому та ускладненнями у віддаленому періодах захворювання. Незважаючи на велику кількість публікацій [1–10] багато питань патогенезу, клінічних проявів та наслідків цієї патології залишаються до кінця не вивченими.

У експериментальних та клінічних дослідженнях показано персистенцію коронавірусів у різних тканинах організму, в тому числі і ЦНС [6, 8, 9]. Так, РНК коронавірусу МНV-CoV виявляється в головному мозку мишей навіть через 10–12 міс після інфікування. Хронічна демієлінізація ЦНС зберігається протягом 90 днів після інфікування вірусом, а в демієлінізованих аксонах і через 16 міс [6, 9]. Дані експериментальних досліджень підтверджуються клінічними спостереженнями

© М.І. Лісяний, Л.М. Бельська, А.І. Ключникова, Е.П. Красиленко

ми в яких показано, що нейротропна вірусна інфекція сприяє загостренню запальної реакції в мозку та призводить до енцефаліту або аутоімунної реакції у пацієнтів з інфекцією COVID-19 [7, 9].

Нині існує кілька гіпотез та припущень про причини розвитку ускладнень після інфекції COVID-19 і незрозуміло, чи неврологічні симптоми є результатом нейрозапалення, які викликані «цитокіновою бурєю» та імунними, аутоімунними реакціями, чи вибірково прямим ураженням вірусом деяких часток чи структур головного мозку [9, 11]. Кількість публікацій, які присвячені неврологічним порушенням при інфекції COVID-19, збільшується з кожним днем, але при цьому вони часто суперечливі, і дати однозначні та чіткі статистичні дані про характер і частоту цих ускладнень поки що складно.

Передбачаються різні механізми проникнення коронавірусів у мозок, які вклю-

чають антероградний і ретроградний, нейрональне поширення, транскрипційний [12, 13] та гематогенний шляхи [14, 15]. Існує кілька можливих механізму поширення SARS-CoV-2 через гематоенцефалічний бар'єр, які включають: циркуляцію вірусних частинок у кровообігу [15], вірусний транцитоз через ендотеліальні клітини судин і капілярів, а також інфікування вірусами лейкоцитів і перенесення ними їх через гематоенцефалічний бар'єр, що є добре описаним механізмом, який отримав назву «троянський кінь» [9, 16, 17]. Він зазвичай включає екстравазацію інфікованих лейкоцитів у мозкові оболонки і спинномозкову рідину [16, 18].

Крім прямого пошкодження SARS-CoV-2 певних структур ЦНС не виключається дія і інших чинників на нервові клітини, таких як гіпоксія, загальна інтоксикація організму, запальні та аутоімунні реакції та багато інших, що можуть мати вторинний вплив щодо прямої дії вірусу на нервові клітини. Але вони спроможні викликати довготривалі порушення функції ЦНС та різні неврологічні симптоми.

Слід зазначити, що багато питань клініки та патогенезу неврологічних ускладнень після інфекції COVID-19 ще потрібно вивчати, а саме: механізми прямої або опосередкованої дії вірусу на нервові клітини, роль нейрозапалення та розвиток відстрочених імунопатологічних реакцій, які можуть визначати характер неврологічних порушень не лише при тяжких, а і при легких та безсимптомних проявах інфекції, при гострому і затяжному (long) перебігу, а також після вакцинації [19, 20].

Метою нашої роботи було порівняльне вивчення стану запальних реакцій та вмісту аутоантитіл до деяких нейроантігенів у осіб, які перехворіли легкою та середнього ступеня тяжкості інфекцією COVID-19.

МЕТОДИКА

Проведено дослідження сироватки крові 34 осіб, яких планово обстежували на вміст

антитіл до COVID-19 після захворювання або щеплення для вирішення питання про наявність імунітету до SARS-CoV-2 і можливого повторного щеплення. Особи, які у 2020 та 2021 рр. перехворіли на COVID-19 у легкій та середній формі, лікування проводили амбулаторно, ввійшли до 1-ї групи. У 2-й групі були вакциновані особи, щеплення їм проводили дворазово різними вакцинами протягом 2020 та 2021 рр. Групу порівняння (3-тя) склали особи, які стверджували, що вони не хворіли на інфекцію COVID-19 або перенесли її безсимптомно і мали бажання визначити стан власного імунітету до цього вірусу. У відібраних зразках сироватки крові визначали: кількість антитіл до SARS-CoV-2 методом ІФА (набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу G до SARS-CoV-2, «Вектор-Бест», Україна) згідно з протоколом дослідження в розведеннях сироватки 1:100, 1:500, 1:2500, вміст нейроантитіл за розробленою методикою [21] з таким протейнами головного мозку, як загальний білок мієліну (ЗБМ), нейронспецифічна енолаза (НСЕ) та загальний мозковий антиген людини (ЗМАЛ). Стан запальних процесів в організмі оцінювали за вмістом С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові, який визначали методом ІФА (набір реагентів для високочутливого імуноферментного визначення концентрації С-реактивного білка, «Вектор-Бест», Україна) згідно з протоколом дослідження. Реєстрацію результатів аналізів проводили аналізаторі Mindray MR-96A (Китай). Вміст імунних комплексів у сироватках крові визначали методом преципітації з поліетенгліколем МВ 6000 [22]. Наявність ознак інтоксикації виявляли визначенням кількості середніх молекул у сироватці крові [23] з трихлороцтовою кислотою з подальшою реєстрацією показників на спектрофотометрі PD-303UV (Китай).

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного

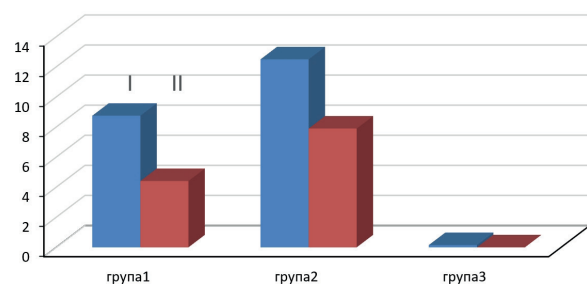
комітетів з етики та Гельсінської декларації 1964 р. і її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою Statistika 8.0 з визначенням середнього арифметичного і його похибки за критерієм t Стьюдента. Критерій χ^2 Пірсона застосовували для зіставлення частот категоріальних ознак у таблицях спряженості. Результати вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільший вміст антитіл до вірусу COVID-19 був у вакцинованих у осіб різних тирах, а саме $12,41 \pm 0,25$ у титрі 1:100 та $7,91 \pm 1,25$ у титрі 1:500 (рисунок). У осіб, що перехворіли, цей показник був у середньому в 1,5 раза нижчим порівняно зі значеннями у вакцинованих, і тільки 55,5% осіб мали високий вміст антитіл. Це свідчить про більш інтенсивну специфічну імунну відповідь на вакцинацію. У осіб, що не хворіли та не вакцинувались, антитіла до цього вірусу не визначались у сироватці крові.

Паралельно у осіб всіх трьох груп досліджували рівень запальних процесів, оскільки відомо про значне підвищення вмісту СРБ у сироватці крові, як маркера білка гострої фази запалення, у пацієнтів з COVID-19. У осіб 1-ї та 2-ї груп цей показник та частота його підвищення вірогідно не відрізнялися між собою (табл. 1; 2). Проте вміст СРБ у



Вміст антитіл до вірусу COVID-19 у осіб, що перехворіли (1), у вакцинованих (2), у осіб, які не хворіли і не вакцинувались (3). I – титр 1:100, II – титр 1:500

осіб, що перехворіли був на 30% більшим ($P < 0,05$) порівняно зі значеннями в осіб, що не хворіли та не вакцинувались. Установлено нами незначне підвищення вмісту СРБ, в осіб, що тільки вакцинувались та не хворіли на COVID-19 у 64,2% випадках зумовлено, на нашу думку, формуванням певної запальної реакції організму в відповідь на вакцинацію.

У осіб, які перехворіли (1-ша група) та були вакцинованими (2-га група), виявлено підвищення молекул середньої маси на 45% ($P < 0,05$) та 34% відповідно порівняно зі значеннями осіб 3-ї групи, але це підвищення в 2-й групі не було статистично вірогідним. У 36,3% осіб, що не хворіли та не були вакциновані, також спостерігали незначне підвищення молекул середньої маси, що, можливо, зумовлено наявністю супутніх патологічних станів, які не пов'язані з інфекцією COVID-19. Таким чином, у осіб, що перехворіли на COVID-19, виявляється залишковий запальний процес. Підвищення вмісту СРБ і молекул середньої маси в сироватці крові осіб, що вакцинувались та не хворіли, ймовірно, спричинено формуванням різною за інтенсивністю запальною реакцією організму на введення вакцини.

Вміст аутоантитіл до нейробілков, а саме до ЗБМ, НСЕ та ЗМАЛ відображає наявність та активність аутоімунних реакцій щодо нервової системи [26]. При порівнянні цих показників (табл. 3) у осіб 1-ї та 2-ї груп встановлено підвищення вмісту антитіл до ЗБМ ($P = 0,009$), до НСЕ ($P = 0,03$) та до ЗМАЛ ($P = 0,044$) у осіб, що перехворіли на інфекцію Covid-19 порівняно з особами, які тільки вакцинувались. У них також встановлено підвищення вмісту цих антитіл до ЗБМ ($P = 0,027$), до НСЕ ($P = 0,021$), до ЗМАЛ ($P = 0,034$), що свідчить, на нашу думку, про можливе формування аутоімунних процесів у ЦНС внаслідок перенесеної COVID-інфекції. Також слід відмітити підвищення вмісту ЦІК у осіб, що перехворіли ($112,77 \pm 11,63$ ум.од.). Не встановлено статистично вірогідної різниці

Таблиця 1. Вміст середніх молекул та С-реактивного білка в обстежених осіб (M ± m)

Показники	Особі, які		
	перехворіли на COVID-19 (n = 9)	вакциновані (n = 14)	не хворіли та не вакцинувалися (n = 11)
Середні молекули, ум.од.	4,78 ± 0,57*	4,43 ± 0,35	3,21 ± 0,42
С- реактивний білок, МО/л	7,57 ± 0,93*	6,35 ± 1,38	5,62 ± 2,71

*P < 0,05 щодо значень у осіб, які не хворіли

середнього вмісту антитіл до нейроантигенів у осіб 2-ї групи та 3-ї групи. Проте слід зауважити, що в 2-й групі у 6 з 14 випадків ми виявляли невірогідне підвищення вмісту антитіл до ЗБМ, в 4 з 14 до НСЕ та в 3 з 14 до ЗМАЛ, що, ймовірно, зумовлено наявністю попередньої патології при якій дещо підвищується вміст аутоантитіл до нейробілоків. Також не можна виключити, що невірогідне підвищення вмісту антитіл у 25% було відповіддю на вакцинацію.

Таким чином, отримані результати свідчать, що вакцинація призводить до напрацювання більш високого вмісту антитіл проти COVID-19 у більшості осіб не впливає на активність аутоімунних реакцій до нейроантигенів головного мозку. Також у осіб, які перенесли цю інфекцію, підвищується вміст антитіл до нейроантигенів, а саме до ЗБМ та зберігається залишковий запальний процес.

Підсумовуючи отримані результати можна зробити такі узагальнення по кожній групі обстежених. Так, у осіб, які перехворіли на інфекцію COVID-19, протягом року-півтора зберігаються ознаки інтоксикації та незавершеного запалення, активації аутоімунних реакцій до нейроантигенів. Це може мати відповідні клінічні прояви, такі як втома, зниження пам'яті та інші невропатологічні ознаки. Інтенсивність

та тривалість змін у осіб, що перехворіли, потребує як подальшого всебічного дослідження, так і вивчення можливості їх корекції. Другою важливою обставиною є те, що у осіб, що перехворіли на легку форму інфекції COVID-19, у крові визначали невисокий вміст антиковідних антитіл порівняно з вакцинованими. Це не виключає можливості повторних захворювань та вказує на необхідність проведення допоміжної вакцинації. Детальні дослідження наслідків перенесеної інфекції на більш численній групі спостережень та за більш тривалий термін (2–4 роки) після первинного захворювання дають змогу отримати відповіді на цілу низку питань про патогенез, первинні та вторинні механізми розвитку ускладнень інфекції COVID-19, про ремітуючий чи прогресуючий характер наслідків інфекції та напрацювати практичні рекомендації.

У осіб, щеплених від вірусу, теж спостерігається незначна запальна реакція та реєструється високий вміст антиковідних антитіл, який повинен захищати від інфекції COVID-19, хоча є можливість захворювання після вакцинації. Важливо визначити, яка з вакцин найбільш ефективна і найменш реактогенна для людей. Слід відмітити, що вакцинація практично не впливала на вміст нейроаутоантитіл і це є безумовно

Таблиця 2. Частота виявлення запальних реакцій у обстежених осіб

Показники	Особі, які		
	перехворіли на COVID-19 (n = 9)	вакциновані (n = 14)	не хворіли та не вакцинувалися (n = 11)
Середні молекули, ум.од.	6/9, 66,6 %	12/14, 85,7 %	5/11, 45,4 %
С- реактивний білок, МО/л	7/9, 77,7 %	9/14, 64,2 %	5/11, 45,4 %

Таблиця 3. Вміст аутоантитіл до нейробілків, антитіл до COVID-19 та циркулюючих імунних комплексів у обстежених осіб (M ± m)

Показники	Особи, які		
	перехворіли на COVID-19 (n = 9)	вакциновані (n = 14)	не хворіли та не вакцинувалися (n = 11)
Циркулюючі імунні комплекси, ум.од.	112,77 ± 11,63**	84,28 ± 4,24	85,45 ± 8,52
Аутоантитіла, ум.од.			
до загального білка мієліну	40,98 ± 2,13**	32,75 ± 1,47	31,18 ± 1,67
до неспецифічної енолази	30,67 ± 1,02**	26,26 ± 0,89	25,34 ± 0,92
до мозкового антигену людини	36,92 ± 1,43*	30,23 ± 1,34	31,16 ± 0,58
Антитіла до Covid-19			
титр 1:100	8,75 ± 1,31	12,41 ± 0,29	0,15 ± 0,064
титр 1:500	4,41 ± 1,32	7,91 ± 1,35	

*P < 0,05 порівняно зі значеннями у вакцинованих осіб; **P < 0,05 порівняно зі значеннями у осіб, які не хворіли.

позитивним чинником, хоча ще багато лишається питань, пов'язаних з проблемою вакцинації, типами вакцин, тривалості імунітету та можливості захворювання після щеплення. Відповіді на них поки що немає і це також потребує подальшого вивчення.

Особливий інтерес становили особи, які не хворіли і у них не було виявлено антиковідних антитіл у сироватці крові. Невідомо чим цю «резистентність» до інфекції COVID-19 можна пояснити. Можливо, особливостями генотипу та вродженого імунітету чи скритими та легкими формами цієї хвороби, які не викликають імунної відповіді та синтезу антитіл. Для відповіді на ці питання теж потрібні подальші дослідження. У осіб, які не хворіли, ознаки інтоксикації та запалення, вміст нейроаутоантитіл були найменшими

порівняно зі значеннями у інших групах. Це також свідчить про відсутність у них інфекції через захист від неї іншими відомими імунними механізмами, а саме місцевим імунітетом слизових оболонок, протівірусною активністю вродженого імунітету або, можливо, латентним перебігом захворювання, так званою «неживучою» ковідною інфекцією. Розкриття природи «резистентності» до інфекції COVID-19 дасть розуміння імунних чи інших шляхів захисту та буде сприяти розвитку нових технологій лікування.

ВИСНОВКИ

1. Вміст у сироватці крові середніх молекул та СРБ був найвищим у осіб, які перехворіли на інфекцію COVID-19, порівняно з вакцино-

Таблиця 4. Частота виявлення підвищених аутоантитіл до нейробілків та циркулюючих імунних комплексів у осіб, що перехворіли або були вакцинованими від COVID-19-інфекції

Показники	Особи, які		Критерій Пірсона
	перехворіли (n = 9)	вакциновані (n = 14)	
Циркулюючі імунні комплекси, ум.од.	7/9, 77,7%	4/14, 28,5%	P = 0,021
Аутоантитіла, ум.од.			
до загального білка мієліну	8/9, 88,8%	6/14, 42,8%	P = 0,027
до неспецифічної енолази	7/9, 77,7%	4/14, 28,5%	P = 0,021
до мозкового антигену людини	6/9, 66,6%	3/14, 21,4%	P = 0,034

ваними або тими, хто не хворів. Це свідчить про збереження довготривалої запальної реакції після перенесеної інфекції.

2. Невірогідне підвищення вмісту середніх молекул, СРБ та високий титр антиковідних антитіл у осіб, які були вакциновані, порівняно з тими, котрі не хворіли і не щеплювалися, говорить про розвиток незначної запальної реакції та хорошу антигенність вакцин і відповідь імунної системи на вакцинацію.

3. Підвищення вмісту аутоантитіл до нейробілоків у сироватках крові осіб, які перехворіли і вакцинувалися, порівняно з особами, котрі не хворіли і не вакцинувалися, вказує на активацію гуморальних нейроаутоімунних реакцій. Це може сприяти розвитку як ремітуючих, так і прогресуючих неврологічних ускладнень у віддалений період після інфекції.

4. Вміст антиковідних антитіл був у 2-3 рази вищим у осіб, що були вакциновані, ніж у тих, які перехворіли. У них реєстрували як високі, так і низькі титри антитіл, що опосередковано вказує про можливе повторне інфікування і необхідність щеплення.

5. У осіб, які не хворіли на інфекцію COVID-19, був вірогідно низький титр антитіл, що свідчить на відсутність у них гуморального імунітету до цього вірусу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

M.I. Lisyany, L.M. Belskaya, A.I. Klyuchnikova, E.P. Krasilenko

THE STATE OF LONG-TERM AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY REACTIONS AFTER COVID-19

SI "Institute of Neurosurgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine";

e-mail: nimun.neuro@gmail.com

The purpose of this work was a comparative study of the state of inflammatory reactions and the level of autoantibodies to

neuroantigens in COVID-19 previously infected and vaccinated persons. People who have experienced a COVID-19 infection had an increased level of CRP, medium-mass molecules, in their blood serum. This indicates the persistence of a long-term inflammatory reaction after the infection. The level of autoantibodies to neuroproteins in blood sera was increased both in the groups of COVID-19 previously infected and vaccinated patients in comparison with persons who have not undergone the disease. This indicates the activation of humoral neuroautoimmune reactions, which can lead to the activation and development of progressive neurological complications in a remote period after infection. The level of anti-covid antibodies was 2-3 times higher in vaccinated than in COVID-19 previously infected persons, in the last group both high and low titers of antibodies were registered. This indirectly indicates possible re-infection and the need to vaccinate persons who already had experienced the infection. Subjects who have not suffered from COVID-19 show lower signs of intoxication, inflammation, and levels of neuroautoantibodies occurred if compare to other groups. In addition, the titer of specific anti-covid antibodies was significantly low; this indicates a lack of humoral immunity to the COVID-19 virus. The reasons and mechanisms of such a "resistance" to infection are unclear and represent a certain scientific and practical interest for further study.

Key words: COVID-19-infection; inflammation; neuroautoimmune reactions.

REFERENCES

1. Lukiw W, Pogue A, Hill J. SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;1-8(10):1007.
2. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicki J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702.
3. Kornatskiy V, Ryzhkova O, Gavrilenko T, Dorokhina A, et al. IgG, IgM and neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 in medical workers during the year (2020-2021) before the start of mass vaccination. *Fiziol Zh.* 2022;68(3):44-50.
4. Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu J. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia.* 2020;35(3):170.
5. Yang N, Shen H-M. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1724-31.
6. Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jiménez L, Benito-Martín M, Canales-Aguirre A, Matias-Guiu J, Matias-Guiu J, et al. Experimental models for the study of central nervous system infection by SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2020;(11):2163.
7. Bullen C, Hogberg H, Bahadiri-Talbott A, Bishai W, Hartung T, Keuthan C, et al. Infectability of human brain sphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. 2020;37(4):665-71.

8. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020;183(1):16-27.
9. Kim W, Corey S, Alvarez X, Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J Leuk Biol*. 2003;74(5):650-6.
10. Lisyany N. COVID-19 infection and autoimmune reactions. *Fiziol Zh*. 2022;68(1):87-92. [Ukrainian].
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
12. 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;11(7):995.
13. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci*. 2020;257:118063.
14. Zubair A, McAlpine L, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla D, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-27.
15. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020;183(1):16-27.
16. Dey J, Alam MT, Chandra S, Gupta J, Ray U, Srivastava AK, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of respiratory center of the brain. *J Med Virol*. 2020;1-8.
17. Miner J, Diamond M. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol*. 2016;(38):18-23.
18. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, Talbot PJ. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res*. 2007;130(1):228-40.
19. Barrantes F. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(18):2793-803.
20. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2657-69.
21. Lisyany N. Immunology and immunotherapy of multiple sclerosis. Kyiv. 2003.
22. Frimel G. Immunological methods. Medicine. 1987.
23. Gavrilov V, Bidula M, Furmanchuk D, Konev S, Aleinikova V. Evaluation of intoxication of the body by the imbalance between the accumulation and binding of toxins in the blood plasma. *Clin Lab Diagn*. 1999;(2):13-5.

Матеріал надійшов до редакції 26.06.2022