

К ОБОСНОВАНИЮ ДЕПРЕССИИ И НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ ПРИ COVID-19  
(обзор литературы)

А.А. ХАДАРТЦЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

**Аннотация. Введение.** Поскольку одним из симптомов COVID-19 является преходящая anosmia, а также депрессивные состояния, обращено внимание на необходимость иметь объективные доказательства причастности к этому тех или иных вирусов, в частности человеческого герпесвируса. **Цель обзора** – проинформировать врачебное сообщество об отдельных механизмах anosmia и развития депрессии при латентном течении вирусной инфекции. **Материалы и методы исследования.** Поиск контролируемых исследований проведен в электронных базах *Elibrary*, *Medline*. **Результаты и их обсуждение.** Герпесвирусы HHV-6A и HHV-6B были реактивированы из латентного состояния, являясь причиной продуктивной инфекции в мозжечке больных с депрессивными и биполярными расстройствами. Определена целесообразность исследований механизмов, с помощью которых латентные HHV-6A и HHV-6B активируются и заражают мозг. Влияние инфекции HHV-6B на обонятельную луковицу и другие отделы обонятельной системы различается у пациентов с депрессиями и без них. Апоптоз в обонятельной луковице происходил преимущественно в астроцитах. Инфекция HHV-6B в обонятельных тканях является в основном латентной инфекцией, эффекты которой детально изучаются. Поскольку депрессия индуцируется стрессом, исследована связь между поведением мыши *SITH-1* и стрессом. Экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона и связывающий белок – были увеличены, тем самым доказана активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как ведущего фактора стресса, как экзогенного, так и эндогенного. Стало известно, что переутомление увеличивает содержание в слюне HHV-6B, что обеспечивает увеличение числа клеток, продуцирующих *SITH-1*. Установлено, что эмоциональное напряжение на работе является фактором риска развития депрессии. Как и HHV-6B, другие неонкогенные герпесвирусы также, по всей видимости, экспрессируют латентные белки, поэтому необходимо исследовать риски заболеваемости другими герпесвирусами. **Заключение.** Полученные результаты позволяют констатировать значимость изучения механизмов влияния вирусов, в том числе коронавируса, вызывающего COVID-19, на состояния обонятельных путей, обонятельной луковицы и их роли в переходе от латентного к активному состоянию. Становится возможным объяснить депрессивные состояния у больных, перенесших COVID-19. Представляется целесообразным поиск общих механизмов взаимодействия между различными вирусами.

**Ключевые слова:** обонятельная луковица, COVID-19, человеческий герпесвирус, белок *SITH-1*, серотонина адипинат, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ON THE JUSTIFICATION OF DEPRESSION AND SENSOR IMPAIRMENT IN COVID-19  
(literature review)

A.A. KHADARTSEV

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

**Abstract. Introduction.** Since one of the symptoms of COVID-19 is transient anosmia, as well as depressive conditions, the study drew attention to the need to have objective evidence of the involvement of certain viruses, in particular human herpesvirus. **The purpose of the review** is to inform the medical community about the individual mechanisms of anosmia and the development of depression in the latent course of viral infection. **Materials and research methods.** The search for controlled studies was carried out in the electronic databases *Elibrary*, *Medline*. **Results and its discussion.** Herpesviruses HHV-6A and HHV-6B were reactivated from a latent state, causing productive infection in the cerebellum of patients with depressive and bipolar disorders. The feasibility of investigating the mechanisms by which latent HHV-6A and HHV-6B are activated and infect the brain has been determined. The effect of HHV-6B infection on the olfactory bulb and other parts of the olfactory system differs between patients with and without depression. Apoptosis in the olfactory bulb occurred mainly in astrocytes. HHV-6B infection in the olfactory tissues is mainly a latent infection, the effects of which are being studied in detail. Since depression is induced by stress, the relationship between the behavior of the *SITH-1* mouse and stress was investigated. The expression of corticotropin-releasing hormone and binding protein were increased, thereby the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, as a leading stress factor, both

exogenous and endogenous, has been proven. It has been learned that overwork increases the HHV-6B content in saliva, which provides an increase in the number of SITH-1-producing cells. It was found that emotional stress at work is a risk factor for the development of depression. Like HHV-6B, other non-tumorigenic herpes viruses also appear to express latent proteins, so the risks of other herpes viruses need to be investigated. **Conclusion.** The obtained results allow to state the importance of studying the mechanisms of influence of viruses, including the coronavirus causing COVID-19, on the state of the olfactory pathways, the olfactory bulb and their role in the transition from a latent to an active state. It becomes possible to explain depressive conditions in patients who have undergone COVID-19. It seems expedient to search for common mechanisms of interaction between various viruses.

**Keywords:** olfactory bulb, COVID-19, human herpesvirus, SITH-1 protein, serotonin adipate, hypothalamic-pituitary-adrenal system

**Введение.** Одним из значимых симптомов *COVID-19* является преходящая anosmia. Несмотря на то, что этот симптом наблюдается и при других заболеваниях верхних дыхательных путей (ринитах, сопровождающих острые респираторные заболевания), особую значимость он приобрел именно при *COVID-19*. При изучении причин депрессии, которая связывается с инфицированием вирусами герпеса, получены убедительные результаты, подтверждающие значимость состояния обонятельных путей, в частности, обонятельной луковицы, в латентном течении вирусной инфекции [42].

Вирусы герпеса являются составной частью вирусного микробиома. Они способствуют поддержанию скрытой инфекции у вирусоносителей в течение их жизни, повышая риск развития заболеваний различной этиологии. Широко распространен в мире нейротрофический *человеческий герпесвирус (HHV-6B)*. У пациентов после трансплантации органов в ответ на иммуносупрессию – он способен реактивироваться, а также вызывать энцефалит [4, 35, 37].

**Цель обзора** – информировать врачебное сообщество об отдельных механизмах развития anosmia и депрессии при латентном течении вирусной инфекцией.

**Материалы и методы исследования.** Поиск контролируемых исследований проведен в электронных базах *Elibrary, Medline*.

**Результаты и их обсуждение.** Такие близкие родственники, как *HHV-6A* и *HHV-6B*, в посмертных исследованиях были реактивированы из латентного состояния, являясь причиной продуктивной инфекции в мозжечке больных с депрессивными и биполярными расстройствами [28]. Показана целесообразность проведения исследований механизмов, с помощью которых латентные *HHV-6A* и *HHV-6B* активируются и заражают мозг. Проведены исследования, в которых ДНК *HHV-6B* обнаруживалась в орбитальной лобной коре у пациентов с *бронхолегочной дисплазией* [7].

Считают, что миндалины и аденоиды являются участками латентности *HHV-6B*, а также вирус активно выделяется со слюной, проникает в обонятельные пути и поддерживает латентность в астроцитах *обонятельной луковицы* (ОЛ) и носового эндотелия. Обонятельная луковица является составной частью обонятельного мозга. Это парное образование, представленное телами нейронов биполярного типа обонятельного анализатора. Она расположена во внутричерепной полости между лобной долей сверху и решетчатой пластинкой решетчатой кости снизу, в нее проходят нервные волокна обонятельной зоны носа, которые сзади продолжают в обонятельный тракт. ОЛ является как местом латентности *HHV-6B*, так и иммунным органом, предотвращающим проникновение вируса в слюну и мозг. Дисфункция обонятельной луковицы и уменьшение ее объема были выявлены у пациентов с депрессиями. Влияние инфекции *HHV-6B* на обонятельную луковицу и другие отделы обонятельной системы различается у пациентов с депрессиями и без них. Инфекция *HHV-6B* в обонятельных тканях является в основном латентной инфекцией, эффекты которой детально изучаются [4, 9-11, 23, 30].

Результаты этих исследований позволяют экстраполировать их на обонятельные нарушения при *COVID-19*, что требует проведения соответствующих экспериментов.

Влияние герпесвируса в латентном состоянии на хозяина было выяснено для онкогенетических герпесвирусов (вирус Эпштейн-Барра и ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус). Знания эффектов этих вирусов обусловлено идентификацией латентных белков и изученностью их функций [14]. Изучение латентных протеинов, продуцируемых *HHV-6B*, будет способствовать уточнению его влияния на вирусоносителя.

Клетки обонятельной системы – астроциты, латентно инфицируются *HHV-6B* [11], поэтому была сделана попытка идентифицировать латентный протеин, продуцируемый *HHV-6B* в астроцитах во время латентности. Новый белок латентной инфекции был идентифицирован, как *SITH-1*. Эталонным при этом стал белок *человеческого цитомегаловируса (HCMV)*, близкий родственник *HHV-6B*.

Один из известных кодов – *CLTs (CLT ORF94)* для латентного белка *open reading frame (ORF) 94*, состоящий из 94 аминокислот, а другой (*CLT ORF152*) для *ORF152*, состоящего из 152 аминокислот. В *HHV-6B* был идентифицирован латентный транскрипт *HHV-6 (H6LT)* типа I и *HH6lt* типа II, гомологи *CLT ORF94*, которые экспрессируются в макрофагах и регулируют реактивацию *HHV-6B* [17]. Поиск

гомолога *CLT ORF152* обусловил идентификацию нового латентного транскрипта *HHV-6B*, кодирующего белок из 159 аминокислот, который был назван малым белком, кодируемым промежуточным транскриптом *HHV-6-1 (SITH-1)*, имеющий аминокислотную гомологию (20% идентичности, 74% сходства) с *ORF152* [16]. Была изучена экспрессия *SITH-1* с использованием клеточных линий макрофагов *THP-1* и *HL-60*, и астроцитов *U373* и *A172*. Репликации наблюдались в этих клеточных линиях [29], они рассматривались как латентные ген-экспрессирующие клетки. Установлено, что белок *SITH-1* был продуцирован в инфицированных *HHV-6B* клетках *U373* без продукции поздних белков (гликопротеинов *[g]B* и *gH*), поэтому *SITH-1* считался латентным белком, продуцируемым во время латентности *HHV-6B* в обонятельных астроцитах.

Апоптоз в обонятельной луковице происходил преимущественно в астроцитах. Так как нарушение функции обонятельной луковицы связано с депрессией, у мышей *SITH-1* был проведен тест подвеса хвоста для выявления депрессивных симптомов [21, 30]. Установлено увеличение времени его неподвижности, отражающее депрессивное поведение, которое удавалось подавить селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – антидепрессантами третьего поколения, предназначенными для лечения тревожных расстройств и депрессии. Именно поэтому использование серотонина адипината в лечении эндогенных и экзогенных стрессовых расстройств патогенетически обусловлено и эффективно, что подтверждено клиническими, биохимическими и инструментальными исследованиями [1-3].

Затем были изучены мыши *SITH-1*, чтобы установить проявления патологического состояния, связанные с депрессией. Поскольку депрессия индуцируется стрессом [6, 15], исследована связь между поведением мыши *SITH-1* и стрессом. Когда мышью подвергали умеренному стрессу, воздействуя на их клетки, они демонстрировали снижение предпочтения сахарозы и симптомы депрессии. Экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона (*CRH*) [15] и связывающий белок *FKBP5* [31] – были увеличены, тем самым доказана активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), как ведущего фактора стресса, как экзогенного, так и эндогенного. При развитии и повреждении ДНК экспрессируется регулируемый ответ 1 (*REDD1*) [25], который относят к важным факторам развития депрессии, также был увеличен. Фактор, ограничивающий скорость выработки кортикостероидов в надпочечниках – острый регуляторный белок (*StAR*), также был повышен [33].

В исследовании [42] идентифицирован латентный белок *HHV-6B SITH-1* на мышинной модели, когда он был экспрессирован в обонятельных астроцитах, и показано, что его связывание с *CAML* усиливает приток кальция в клетки. Были измерены антитела (*anti-N-SITH-CAML-C antibodies*) в *SITH-1-CAML* комплексе – в сыворотке крови человека. Определение антител является косвенным методом оценки, но, будучи минимально инвазивным, имеет преимущество использования как теста у пациентов, страдающих депрессией. Частота обнаружения антител к *anti-N-SITH-CAML-C* у пациентов с депрессиями составила 79,8%, при диагностической точности в 77,7%. При исследовании антифосфолипидного синдрома (АФС) установлено, что антитела, которые реагируют со структурой активной формы  $\beta$ -2-гликопротеина-1, обеспечивают постановку диагноза АФС [28]. В этом исследовании структура, распознанная антителами, представляла собой комплекс *SITH-1-CAML*, обеспечивающий приток кальция в клетки, что свидетельствует о возможности распознавания связанных с болезнью структур, как и при АФС. В отношении с ассоциацией с обонятельной луковицей (ОЛ), то при визуализации диагноза у пациентов с депрессиями наблюдалось снижение объема ОЛ, и диагностическая точность депрессии, основанная на этом снижении, составила 68,1% [30]. Следует констатировать, что диагностическая точность при выявлении депрессии с использованием антител *N-SITH-CAML-C* в этом исследовании и с использованием объема ОЛ были близки друг к другу, поэтому вероятно, что апоптоз ОЛ из-за экспрессии *SITH-1*, как и в мышинной модели, происходит у пациентов с депрессиями. На мышинной модели обнаружено, что увеличение апоптоза ОЛ с помощью *SITH-1* активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось. Так как было замечено, что активация ГГН оси подавляет иммунитет через увеличение продукции кортикостероидов, считается, что ее активация выживание и реактивацию *HHV-6B*. Кроме того, ОЛ является иммунным органом, который предотвращает проникновение вирусов в мозг [10]. При этом индукция апоптоза в ОЛ может помочь *HHV-6B*, содержащегося в слюне, достичь мозга. Посмертное исследование сообщило о пролиферации *HHV-6B* в мозжечке у пациентов с депрессиями, хотя при генетических исследованиях не обнаружено генов с коэффициентом вероятности более 1,2 [19, 28]. Но в исследовании [42] отношение шансов на позитивность антител комплекса *SITH-1-CAML*, оказывающих влияние на депрессию, было чрезвычайно высоким. Поэтому влияние *HHV-6B* и *SITH-1* на депрессию может быть вызвано множественными факторами, тем более, что активация оси ГГН повышает риск депрессии [6, 15]. Иммуносупрессия, вызванная повышенной активацией оси ГГН и снижением иммунной функции, способствует пролиферации *HHV-6B* в головном мозге. Есть также сведения, что имеется риск депрессии для патогенов, кроме *HHV-6B*, которые включают другие герпесвирусы и хламидии [38]. Повышение активности оси ГГН и нарушение в ОЛ могут увеличивают риск депрессии, способствуя проникновению патогенов в мозг и их последующую пролиферацию.

Механизм выработки комплекса *SITH-CAML* в значительных количествах при депрессиях нуждается в дальнейшем изучении. Стало известно, что переутомление увеличивает содержание в слюне *HHV-6B* [5], поэтому такое увеличение *HHV-6B* обеспечивает увеличение числа клеток, продуцирующих *SITH-I*. Установлено, что эмоциональное напряжение на работе является фактором риска развития депрессии [20]. Как и *HHV-6B*, другие неонкогенные герпесвирусы также, по всей видимости, экспрессируют латентные белки, поэтому необходимо исследовать риски заболеваемости другими герпесвирусами.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют констатировать значимость изучения механизмов влияния вирусов, в том числе коронавируса, вызывающего *COVID-19*, на состояния ольфакторных путей, обонятельной луковицы и их роли в переходе от латентного к активному состоянию. Становится возможным объяснить депрессивные состояния у больных, перенесших *COVID-19*. Представляется целесообразным поиск общих механизмов взаимодействия между различными вирусами.

### Литература

1. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017)
2. Токарев А.Р., Токарева С.В., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с трансцеребральным электрофорезом серотонина в лечении профессионального стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 5. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf> (дата обращения: 27.09.2018)
3. Токарев А.Р., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Перспективы транскраниальной электростимуляции и электрофореза серотонина в лечении COVID-19 (обзор литературы). В сб.: Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19. Сборник научных трудов. Тула, 2020. С. 75–81.
4. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., Clark D.A., Dewhurst S., DiLuca D., Flamand L., Frenkel N., Gallo R., Gompels U.A. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Arch. Virol. 2014. № 159. P. 863–870.
5. Aoki R., Kobayashi N., Suzuki G., Kuratsune H., Shimada K., Oka N., Takahashi M., Yamadera W., Iwashita M., Tokuno S. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // Biochem. Biophysical Res. Commun. 2016. № 478. P. 424–430
6. Belmaker R.H., Agam G. Major depressive disorder // N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 55–68.
7. Conejero-Goldberg C., Torrey E.F., Yolken R.H. Herpesviruses and Toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients // Schizophr Res. 2003. № 60. P. 65–69.
8. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M., Hamilton S.P., Weissman M.M., Breen G., Byrne E.M., Blackwood D.H., Boomsma D.I. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // Mol. Psychiatry. 2013. № 18. P. 497–511.
9. Donati D., Martinelli E., Cassiani-Ingoni R., Ahlqvist J., Hou J., Major E.O., Jacobson S. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes // J. Virol. 2005. № 79. P. 9439–9448.
10. Durrant D.M., Ghosh S., Klein R.S. The olfactory bulb: an immunosensory effector organ during neurotropic viral infections // ACS Chem. Neurosci. 2016. № 7. P. 464–469.
11. Harberts E., Yao K., Wohler J.E., Maric D., Ohayon J., Henkin R., Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011. № 108. P. 13734–13739.
12. Hirokawa T., Boon-Chieng S., Mitaku S. SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins // Bioinformatics. 1998. № 14. P. 378–379.
13. Holloway M.P., Bram R.J. A hydrophobic domain of Ca<sup>2+</sup>-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes // J. Biol. Chem. 1996. № 271. P. 8549–8552.
14. Jha H.C., Banerjee S., Robertson E.S. The role of gammaherpesviruses in cancer pathogenesis // Pathogens. 2016. № 5.
15. Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzeroni L., Murphy Jr., G.M. Schatzberg A.F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition // Mol. Psychiatry. 2017. № 22. P. 527–536.
16. Kondo K., Kondo T., Okuno T., Takahashi M., Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages // J. Gen. Virol. 1991. № 72. P. 1401–1408.
17. Kondo K., Sashihara J., Shimada K., Takemoto M., Amo K., Miyagawa H., Yamanishi K. Recognition of a novel stage of betaherpesvirus latency in human herpesvirus 6 // J. Virol. 2003. № 77. P. 2258–2264.
18. Kondo K., Xu J., Mocarski E.S. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996. № 93. P. 11137–11142.

19. Levinson D.F., Mostafavi S., Milaneschi Y., Rivera M., Ripke S., Wray N.R., Sullivan P.F. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? // *Biol. Psychiatry*. 2014. № 76. P. 510–512.
20. Madsen I.E.H., Nyberg S.T., Magnusson Hanson L.L., Ferrie J.E., Ahola K., Alfredsson L., Batty G.D., Bjorner J.B., Borritz M., Burr H. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data // *Psychol. Med*. 2017. № 47. P. 1342–1356.
21. Morales-Medina J.C., Iannitti T., Freeman A., Caldwell H.K. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: the hippocampal pathway // *Behav. Brain Res*. 2017. № 317. P. 562–575.
22. Mulligan S.J., MacVicar B.A. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions // *Nature*. 2004. № 431. P. 195–199.
23. Negroias S., Croy I., Gerber J., Puschmann S., Petrowski K., Joraschky P., Hummel T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression // *Neuroscience*. 2010. № 169. P. 415–421.
24. Okuno T., Oishi H., Hayashi K., Nonogaki M., Tanaka K., Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women // *J. Clin. Microbiol*. 1995. № 33. P. 1968–1970.
25. Ota K.T., Liu R.J., Voleti B., Maldonado-Aviles J.G., Duric V., Iwata M., Duthiel S., Duman C., Boikess S., Lewis D.A. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior // *Nat. Med*. 2014. № 20. P. 531–535.
26. Otawa M., Arai H., Atomi Y. Molecular aspects of adrenal regulation for circadian glucocorticoid synthesis by chronic voluntary exercise // *Life Sci*. 2007. № 80. P. 725–731.
27. Pelkmans L., de Laat B. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I: the one and only? // *Lupus*. 2012. № 21. P. 769–772.
28. Prusty B.K., Gulve N., Govind S., Krueger G.R.F., Feichtinger J., Larcombe L., Aspinall R., Ablashi D.V., Toro C.T. Active HHV-6 infection of cerebellar purkinje cells in mood disorders // *Front. Microbiol*. 2018. № 9. P. 1955.
29. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Dewhurst S., Cassai E., Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1998. № 95. P. 13911–13916.
30. Rottstaedt F., Weidner K., Strauss T., Schellong J., Kitzler H., Wolff-Stephan S., Hummel T., Croy I. Size matters - the olfactory bulb as a marker for depression // *J. Affect Disord*. 2018. № 229. P. 193–198.
31. Scharf S.H., Liebl C., Binder E.B., Schmidt M.V., Muller M.B. Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain // *PLoS One*. 2011. № 6. P. e16883.
32. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M., Pickel J., Cameron H.A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour // *Nature*. 2011. № 476. P. 458–461.
33. Tanaka-Taya K., Kondo T., Mukai T., Miyoshi H., Yamamoto Y., Okada S., Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction // *J. Med. Virol*. 1996. № 48. P. 88–94.
34. Thyssen A., Hirnet D., Wolburg H., Schmalzing G., Deitmer J.W., Lohr C. Ectopic vesicular neurotransmitter release along sensory axons mediates neurovascular coupling via glial calcium signaling. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2010. № 107. P. 15258–15263.
35. Virgin H.W., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // *Cell*. 2011. № 147. P. 44–56.
36. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection // *Cell*. 2009. № 138. P. 30–50.
37. Wang F.Z., Dahl H., Ljungman P., Linde A. Lymphoproliferative responses to human herpesvirus-6 variant A and variant B in healthy adults // *J. Med. Virol*. 1999. № 57. P. 134–139.
38. Wang X., Zhang L., Lei Y., Liu X., Zhou X., Liu Y., Wang M., Yang L., Zhang L., Fan S. Meta-analysis of infectious agents and depression // *Sci. Rep*. 2014. № 4. P. 4530.
39. Yamamoto Y., Sakisaka T. The emerging role of calcium-modulating cyclophilin ligand in posttranslational insertion of tail-anchored proteins into the endoplasmic reticulum membrane // *J. Biochem*. 2015. № 157. P. 419–429.
40. Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K., Suga S., Iida K., Saito Y., Asonuma K., Tanaka K., Asano Y. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation // *J. Med. Virol*. 2000. № 62. P. 52–59.
41. Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K., Suga S., Matsubara T., Furukawa S., Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms // *Arch. Dis. Child*. 2000. № 83. P. 170–171.
42. Yoshitaka T., Tatabayashi, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuya Shimada, Azusa Ishii, Masahiro Shigeta, Hiroyuki Yanagisawa, Kazuhiro Kondo. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary -Adrenal Axis during Latent Phase of Infection // *iScience*. 2020. Vol. 23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187>

## References

1. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s aminalonom pri psihoemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [Transcranial electrical stimulation in combination with aminalon in psychoemotional stress (brief report)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.
2. Tokarev AR, Tokareva SV, Simonenkov AP, Kamenev LI. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s transcerebral'nym jelektroforezom serotoninina v lechenii professional'nogo stressa [Transcranial electrical stimulation in combination with TRANS-cerebral serotonin electrophoresis in the treatment of occupational stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Sep 27];5 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf>.
3. Tokarev AR, Simonenkov AP, Kamenev LI. Perspektivy transkraniálnoj jelektrostimuljácii i jelektroforeza serotoninina v lechenii COVID-19 (obzor literatury) [Prospects of transcranial electrical stimulation and serotonin electrophoresis in the treatment of COVID-19 (literature review)]. V sb.: Aktual'nye klinicheskie issledovanija v novyh uslovijah pandemii COVID-19. Sbornik nauchnyh trudov. Tula; 2020. Russian.
4. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels UA. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Arch. Virol. 2014;159:863-70.
5. Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. Biochem. Biophysical Res. Commun. 2016;478:424-30.
6. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N. Engl. J. Med. 2008;358:55-68.
7. Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and Toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients. Schizophr Res. 2003;60:65-9.
8. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Mol. Psychiatry. 2013;18:497-11.
9. Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, Ahlqvist J, Hou J, Major EO, Jacobson S. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes. J. Virol. 2005;79:9439-48.
10. Durrant DM, Ghosh S, Klein RS. The olfactory bulb: an immunosensory effector organ during neurotropic viral infections. ACS Chem. Neurosci. 2016;7:464-9.
11. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin J, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011;108:13734-9.
12. Hirokawa T, Boon-Chieng S, Mitaku S. SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins. Bioinformatics. 1998;14:378-9.
13. Holloway M, Bram RJ. A hydrophobic domain of Ca<sup>2+</sup>-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes. J. Biol. Chem. 1996;271:8549-52.
14. Jha HC, Banerjee S, Robertson ES. The role of gammaherpesviruses in cancer pathogenesis. Pathogens. 2016;5.
15. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzaroni L, Murphy Jr, GM, Schatzberg A.F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Mol. Psychiatry. 2017;22:527-36.
16. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J. Gen. Virol. 1991;72:1401-8.
17. Kondo K, Sashihara J, Shimada K, Takemoto M, Amo K, Miyagawa H, Yamanishi K. Recognition of a novel stage of betaherpesvirus latency in human herpesvirus 6. J. Virol. 2003;77:2258-64.
18. Kondo K, Xu J, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996;93:11137-42.
19. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, Sullivan PF. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? Biol. Psychiatry. 2014;76:510-2.
20. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL, Ferrie JE, Ahola K, Alfredsson L, Batty G, Bjorner JB, Borritz M, Burr H. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic re-view and meta-analysis with additional individual participant data. Psychol. Med. 2017;47:1342-56.
21. Morales-Medina JC, Iannitti T, Freeman A, Caldwell HK. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: the hippocampal pathway. Behav. Brain Res. 2017;17:562-75.
22. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. Nature. 2004;431:195-9.
23. Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. Neuroscience. 2010;169:415-21.
24. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, Tanaka K, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. J. Clin. Microbiol. 1995;33:1968-70.
25. Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, Duthiel S, Duman C, Boikess S, Lewis DA. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. Nat. Med. 2014;20:531-5.

26. Ottawa M, Arai H, Atomi Y. Molecular aspects of adrenal regulation for circadian glucocorticoid synthesis by chronic voluntary exercise. *Life Sci.* 2007;80:725-31.
27. Pelkmans L, de Laat B. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I: the one and only? *Lupus.* 2012;21:769-72.
28. Prusty BK, Gulve N, Govind S, Krueger GRF, Feichtinger J, Larcombe L, Aspinall R, Ablashi DV, Toro CT. Active HHV-6 infection of cerebellar purkinje cells in mood disorders. *Front. Microbiol.* 2018;9:1955.
29. Rotola A, Ravaioli T, Gonelli A, Dewhurst S, Cassai E, Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1998;95:13911-6.
30. Rottstaedt F, Weidner K, Strauss T, Schellong J, Kitzler H, Wolff-Stephan S, Hummel T, Croy I. Size matters - the olfactory bulb as a marker for depression. *J. Affect Disord.* 2018;229:193-8.
31. Scharf SH, Liebl C, Binder EB, Schmidt MV, Muller MB. Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain. *PLoS One.* 2011;6:e16883.
32. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior. *Nature.* 2011;476:458-61.
33. Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J. Med. Virol.* 1996;48:88-94.
34. Thyssen A, Hirnet D, Wolburg H, Schmalzing G, Deitmer JW, Lohr C. Ectopic vesicular neurotransmitter release along sensory axons mediates neurovascular coupling via glial calcium signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107:15258-63.
35. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell.* 2011;147:44-56.
36. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell.* 2009;138:30-50.
37. Wang FZ, Dahl H, Ljungman P, Linde A. Lymphoproliferative responses to human herpesvirus-6 variant A and variant B in healthy adults. *J. Med. Virol.* 1999;57:134-9.
38. Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, Wang M, Yang L, Zhang L, Fan S. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci. Rep.* 2014;4:4530.
39. Yamamoto Y, Sakisaka T. The emerging role of calcium-modulating cyclophilin ligand in posttranslational insertion of tail-anchored proteins into the endoplasmic reticulum membrane. *J. Biochem.* 2015;157:419-29.
40. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Iida K, Saito Y, Asonuma K, Tanaka K, Asano Y. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation. *J. Med. Virol.* 2000;62:52-9.
41. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S, Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch. Dis. Child.* 2000;83:170-1
42. Yoshitaka Tatebayashi, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuya Shimada, Azusa Ishii, Masahiro Shigeta, Hiroyuki Yanagisawa, Kazuhiro Kondo. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary -Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience.* 2020;23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187>

---

**Библиографическая ссылка:**

Хадарцев А.А. К обоснованию депрессии и нарушения обоняния при *covid-19* (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf> (дата обращения: 18.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728\*

**Bibliographic reference:**

Khadartsev AA. K obosnovaniyu depressii i narusheniya obonjanija pri covid-19 (obzor literatury) [On the justification of depression and sensor impairment in covid-19 (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Sep 18];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>