ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ ◊ REVIEW ARTICLE

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-72-85

УДК 616.9+616.831–002–018
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
14.03.02 – патологическая анатомия
© Коллектив авторов, 2020

Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19

Н. Т. Алексеева[1], Д. А. Соколов[1*], Д. Б. Никитюк[2, 3], С. В. Клочкова[4, 5], А. Г. Кварацхелия[1]

[1]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
[2]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
[5]ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», Москва, Россия

Продолжающаяся пандемия коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19) диктует необходимость изучения молекулярных и клеточных механизмов взаимодействия возбудителя и организма человека. Проявление неврологических симптомов у некоторых пациентов с COVID-19 представляет проблему для нейробиологов в виду недостаточно изученного патоморфогенеза заболевания. В настоящем обзоре систематизированы литературные данные, отражающие пути проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг, особенности его взаимодействия с нейронами, нейроглией и иммунными клетками. Показано, что основными механизмами нейроинвазии SARS-CoV-2 предположительно являются ретроградный аксональный транспорт по волокнам обонятельного и блуждающего нервов; проникновение через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) или миграция иммунокомпетентных клеток, содержащих вирусные частицы, через неповрежденный ГЭБ. Установлено, что вирус-индуцибельная гибель нейронов обусловлена не только прямым цитотоксическим эффектом, но также обусловлена дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы мозга и высвобождением большого количества воспалительных цитокинов как проявлением «цитокинового шторма». Продемонстрировано участие клеток нейроглии в инициации и поддержании нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов вследствие активации их провоспалительного фенотипа. Обсуждается роль тучных клеток вмеханизмах противовирусной защиты и воспалительных реакциях.

Ключевые слова: *COVID-19, головной мозг, нейроны, гематоэнцефалический барьер, цитокины, тучные клетки, ренин-ангиотензиновая система.*

Molecular and Cellular Mechanisms of Central Nervous System Alteration in COVID-19

© N. T. Alexeeva[1], D. A. Sokolov[1*], D. B. Nikityuk[2, 3], S. V. Klochkova[4, 5], A. G. Kvaratskheliya[1], 2020
[1]N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
[2]The Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[4]Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
[5]Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine Moscow, Russia

The ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic dictates the need to study the molecular and cellular mechanisms of interaction between the pathogen and the human body. The manifestation of neurological symptoms in some patients with COVID-19 is a problem for neuroscientists due to the insufficiently understood pathomorphogenesis of the disease. This review systematizes the literature data reflecting the ways of penetration of SARS-CoV-2 into the brain, features of its interaction with neurons, neuroglia, and immune cells. It has been shown that the main mechanisms of SARS-CoV-2 neuroinvasion are presumably retrograde axonal transport along the fibers of the olfactory and vagus nerves; penetration through the damaged blood-brain barrier (BBB) or migration of immunocompetent cells containing viral particles through the intact BBB. It was found that virus-inducible neuronal death is caused not only by a direct cytotoxic effect, but also due to dysregulation of the renin-angiotensin system of the brain and the release of a large amount of inflammatory cytokines as a manifestation of a “cytokine storm”. The participation of neuroglial cells in the initiation and maintenance of neuroinflammatory and neurodegenerative processes due to the activation of their proinflammatory phenotype has been demonstrated. The role of mast cells in antiviral defense mechanisms and inflammatory reactions is discussed.

Key words: *COVID-19, brain, neurons, blood-brain barrier, cytokines, mast cells, rennin-angiotensin system.*

*Автор для переписки:
Соколов Дмитрий Александрович
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация
*Corresponding author:
Dmitrii Sokolov
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
E-mail: janhist@yandex.ru

Новый вирус SARS-CoV-2 является возбудителем пандемии коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), которая возникла в декабре 2019 г. в Ухане, провинции Хубэй, в Китае [1, 19, 66, 85]. Вспышка SARS-CoV-2 – не первая эпидемия коронавируса (CoV), возникшая в XXI веке: в эту классификацию были включены как SARS-CoV 2002 г., так и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома 2012 г. (MERS-CoV) [45, 64]. По сравнению с другими коронавирусами (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63), которые являются патогенными для человека, но проявляют лишь умеренно выраженные клинические симптомы, SARS-CoV-2 больше напоминает MERS-CoV и SARS-CoV по степени тяжести клинических проявлений и способности инфицировать не только дыхательные пути [53].

Коронавирусы являются подсемейством РНК-содержащих вирусов, принадлежащих к отряду Nidovirales, семейству Coronaviridae. В настоящее время известно более 50 различных коронавирусов (α-, β-, γ-и δ-CoV) [14]. Хотя большинство коронавирусов вызывает болезни животных, до недавнего времени было известно, что только четыре из них ответственны за заболевания человека: два α-CoVs (HCoV-229E и -NL63) и два β-CoVs (HCoV-OC43 и HKU1) [14, 64]. В начале нового тысячелетия было доказано, что три новых β-CoV, высокопатогенных для человека, являются ответственными за тяжелый острый респираторный синдром (SARS; SARS-CoV), эпидемию ближневосточного респираторного синдрома (MERS; MERS-CoV) и пандемию COVID-19 (SARS-CoV-2) [14].

Коронавирусы могут вызывать широкий спектр респираторных, кишечных и неврологических заболеваний у животных и человека [85].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, имеющий 79% и 50% идентичности с SARS-CoV и MERS-CoV соответственно [53]. Вирус SARS-CoV-2 имеет близкую гомологию последовательностей с SARSCoV [96]. Оба вируса используют белки-шипы на вирусной поверхности для связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2) на клетках-хозяевах млекопитающих, а затем используют серин-протеазу, трансмембранную сериновую протеазу 2 типа (ТСП2) для прайминга шипа [96].

Белки SARS-CoV-2, которые отвечают за проникновение и репликацию вируса – мембранные (M), оболочечные (E), нуклеокапсидные (N) и спайковые (S) [31]. Спайковый белок (S) коронавируса связывается с АПФ2 различных клеток [48]. Белок S состоит из субъединиц S1 (для присоединения) и S2 (для слияния мембран) [68].

В ранних публикациях отмечалось, что этот вирус вызывает только острую респираторную инфекцию нижних дыхательных путей, которая может привести к пневмонии [66]; однако по мере изучения клинических проявлений, стали появляться сведения о полиорганном дистресс синдроме, затрагивающем несколько органов [24]. В клиническую картину добавились нарушения свертываемости крови, делирий, энцефалопатии [58].

В настоящее время имеются отдельные сообщения, указывающие на то, что SARS-CoV-2 может проникать в мозг [93].

Целью настоящего обзора явилась систематизация данных о молекулярных и клеточных механизмах повреждения ЦНС при SARS-CoV-2.

Неврологические проявления COVID-19 как предпосылки для изучения нейротропности SARS-CoV-2

Проявление неврологических симптомов у некоторых пациентов с COVID-19 представляет собой проблему для нейробиологов в виду недостаточно изученного патоморфогенеза [45].

Неврологические симптомы при инфицировании SARS-CoV-2 регистрируются у 30–40% пациентов [2, 36, 55, 63]. Дисфункция ЦНС при COVID-19 увеличивает неблагоприятный исход у пациентов [42].

Неврологические проявления можно условно разделить на две категории: центральные и периферические [18, 93]. Центральные проявления включают головную боль, головокружение, нарушение сознания, энцефалопатию, делирий, спутанность сознания, синкопальные состояния, судороги, затруднения походки, цереброваскулярные нарушения, энцефалит и постинфекционные аутоиммунные реакции. Периферические расстройства включают изолированную дисфункцию черепных нервов (аносмию и агевзию), синдром Гийена-Барре и миозитоподобное повреждение мышц [55].

Среди острых неврологических осложнений SARS-CoV-2 стоит упомянуть инсульт, распространенность которого значительно увеличивается при COVID-19, как и при SARS [83]. Инсульты у пациентов с COVID-19 могут иметь подострое течение и незначительную клиническую картину [36] или проявляться

как острое нарушение мозгового кровообращения [3].

Наличие аносмии у пациентов с COVID-19 привело к формированию гипотезы о нейротропности SARS-CoV-2 [85].

Высокая нейротропность β-CoV у экспериментальных животных известна уже несколько десятилетий. Фактически, первые доказательства того, что коронавирусы могут инфицировать ЦНС, были получены в конце 1940-х годов [16].

Результаты аутопсии умершего от COVID-19, у которого наблюдались неврологические симптомы, показали широко распространенные поражения головного мозга (в основном отражающие острое гипоксически-ишемическое повреждение) [77]. Однако вирусная РНК обнаруживалась в нервной ткани [77] и в спинномозговой жидкости [62, 93] не так часто. Исследователи полагают, что нельзя исключать вклад диагностических ошибок (ложноотрицательных результатов) или недостаточной вирусной нагрузки спинномозговой жидкости, которую можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции [62, 64, 66].

Нейровирулентность коронавирусов, включая SARS-CoV-2, может способствовать относительно высокой распространенности неврологических осложнений у пациентов с COVID-19 [28, 93], особенно среди госпитализированных пациентов с тяжелыми или критическими формами заболевания [51, 55]. Более того, Li Y-C. с соавт. [51] выдвинули гипотезу, что нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2 может, частично объяснить острую дыхательную недостаточность у пациентов с COVID-19 [74].

Возможные пути и механизмы проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС

Вероятно, вирусная нейроинвазия достигается несколькими путями: ретроградно по черепным нервам (обонятельному, блуждающему); транссинаптически через инфицированные нейроны; трансэндотелиально через поврежденный эндотелий церебральных сосудов или миграцией лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [96].

Способность коронавируса проникать в первичный очаг инфекции и затем распространяться на отдаленные участки, включая ЦНС, зависит от его взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными на клетках [14]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека зависит от АПФ2, который запускает начало инфекционного процесса [68, 93]. Присутствие рецептора АПФ2 в тканях определяет вирусный клеточный тропизм у человека [96]. У людей АПФ2 экспрессируется в эпителии дыхательных путей, почках, тонкой кишке, паренхиме легких и эндотелии сосудов [5, 96].

Важно отметить, что эти рецепторы в физиологических условиях также экспрессируются в нейронах ЦНС, глиальных и эндотелиальных клетках [5, 7]. Экспрессия АПФ2 в ЦНС отличается специфической локализацией. В головном мозге АПФ2 экспрессируется глией, нейронами и эндотелиоцитами кровеносных сосудов, что делает мозг более уязвимым для инфекции COVID-19 [5, 29]. Экспрессия АПФ2 отмечается в ядре одиночного пути, паравентрикулярном ядре и ростральном вентролатеральном сером веществе [42, 79].

В недавнем исследовании Song с соавт [78] показали широко распространенную экспрессию белка АПФ2 в нейронах и глиальных клетках перивентрикулярных образований головного мозга человека [45]. Они также показали, что SARS-CoV-2 может инфицировать структуры головного мозга, которые можно заблокировать с помощью антител, специфичных к АПФ2, или путем введения спинномозговой жидкости пациента с COVID-19, что указывает на ключевую роль АПФ2 в процессе инфицирования головного мозга [70].

Экспрессия АПФ2 также выявляется в черной субстанции, средней височной извилине, задней поясной коре и обонятельной луковице [96].

Кроме нейронов, АПФ2 экспрессируется астроцитами и олигодендроцитами во многих отделах головного мозга, тогда как микроглия демонстрировала экспрессию АПФ2 преимущественно в средней височной извилине человека [17]. Авторы также обнаружили высокую экспрессию АПФ2 в обонятельной луковице и эндотелиальных клетакх, что подтверждает гипотезу о доступе SARS-CoV-2 в мозг через обонятельную луковицу или ГЭБ [85].

Таким образом, можно полагать, области мозга с наибольшей экспрессией рецепторов АПФ2 могут оказаться более подверженным инфицированию SARS-CoV-2, хотя участие других рецепторов или корецепторов однозначно не исключено [74].

Большое количество экспериментальных работ указывает на белок spike (S) как на главный детерминант клеточного тропизма и патогенности коронавирусов [86]. Белок S, который образует сильно гликозилированные трансмембранные тримеры в вирусной оболочке, опосредует проникновение коронавируса в клетки через взаимодействие с рецепторами АПФ2 для SARS-CoV [50] и SARS-CoV-2 [38]. Белок S имеет структуру, состоящую из двух функциональных субъединиц, содержащихся в одном и том же белке, N-концевой поверхностной субъединицы (S1), ответственной за связывание рецептора, и C-концевой трансмембранной субъединицы (S2), которая опосредует вирусную интернализацию [10]. После связывания АПФ2 происходит расщепление вирусного S-белка протеазами, такими как ТСП2 или катепсином L, что является

необходимым для осуществления слияния мембран клетки-хозяина и проникновения вируса [38].

Связывание SARS-CoV-2 посредством его spike-белка с АПФ2 в 10 раз сильнее, чем у других вирусов SARS, что может служить важным фактором, влияющим на более высокие показатели заражения COVID-19 [42].

Установлено, что АПФ2 коэкспрессируется с ТПС2 или катепсином L в определенных клетках, включая нейроны и нейроглию. Кроме того, экспрессия в клетке-хозяине другой протеазы FURIN, которая опосредует расщепление вирусного S-белка, необходимо для заражения вирусом [38, 65, 80].

Недавно опубликованные транскриптомные исследования показали уникальное клеточно-специфическое распределение экспрессии АПФ2 в нервной системе человека [12, 65]. Muus et al. [65] показали, что АПФ2 и ТСП2 коэкспрессируются в олигодендроцитах головного мозга, составляющих миелиновую оболочку аксонов и дендритов в ЦНС, а также в тормозных нейронах энтеральной нервной системы.

Присутствие вирусных рецепторов проникновения на клетках обонятельного эпителия, центральной и энтеральной нервной системы является основой для невральной инвазии SARS-CoV-2 через обонятельный и трансвагальный пути [45].

Раннее появление аносмии при SARS-CoV-2 свидетельствует в пользу гипотезы о ретроградном аксональном транспорте по волокнам обонятельного нерва [49, 57]. Вирусная инвазия обонятельного нерва происходит из инфицированной слизистой оболочки полости носа. Экспрессия рецепторов связывания вируса в клетках обонятельного эпителия и миелин-образующих клетках (в ЦНС) [12, 65] хотя и ставится под сомнение некоторыми исследователями [12], однако дает основание полагать, что проникновение вируса в мозг происходит через миелиновую оболочку обонятельных нервов (сначала вторгаясь в обонятельную луковицу, а затем распространяясь транснейрально).

Этот механизм инвазии используется, среди прочего, вирусами простого герпеса-1, везикулярного стоматита, болезни Борна, гриппа А и коронавирусов [59, 66].

Другие нервы, такие как тройничный и блуждающий, иннервирующие полость носа и верхние дыхательные пути, представляют дополнительные пути инвазии респираторных вирусов, таких как нейротропные [56], но, по-видимому, играют лишь незначительную роль в проникновении коронавирусов [25].

Путь легкие–кишечник–мозг может быть дополнительным направлением проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС [2, 11]. Возможным механизмом может служить ретроградное распространение вируса в ЦНС через волокна блуждающего нерва, которые иннервируют нижние дыхательные пути и большую часть желудочно-кишечного тракта. Считается, что нейроинвазия происходит через ретроградное транссинаптическое распространение SARS-CoV-2 от механорецепторов и хеморецепторов легких в сердечно-сосудистый кардиореспираторный центр [51, 79]. Волокна блуждающего нерва образуют синапсы на тормозных нейронах энтеральной нервной системы, экспрессирующих АПФ2 и ТСП2 [65]. В связи с этим недавно было показано, что SARS-CoV-2 реплицируется в энтероцитах человека [46]. У пациентов с COVID-19 обычно наблюдаются пищеварительные симптомы, указывающие на инфекцию [45, 89].

Альтернативный путь проникновения вируса в мозг, гематогенный, также представляется возможным, учитывая значительную экспрессию АПФ2 и соответствующих протеаз в эндотелии сосудов, а также конкретные доказательства инвазии SARS-CoV-2 [65, 80]. Гематогенная инвазия происходит, когда вирус пересекает ГЭБ [84].

Существуют два возможных механизма распространения SARS-CoV-2 через ГЭБ. Первый – прямое инфицирование эндотелиальных клеток церебральных сосудов при взаимодействии с их АПФ2 рецпторами. Предполагается разрыв ГЭБ с последующим распространением SARS-CoV-2 по эндотелию капилляров и проникновением в мозг [60]. Исследование аутопсийного материала продемонстрировало присутствие вирусных частиц SARS-CoV-2 в эндотелии капилляров и нейронах лобной доли. Было обнаружено, что нейроны содержат вирусные частицы, упакованные в расширенные везикулы. Электронно-микроскопическое исследование запечатлело фазы эндо- и экзоцитоза вирусных частиц эндотелиальными клетками [96]. Арбовирусы используют аналогичный механизм активного транспорта без репликации для проникновения в эндотелиальные клетки и инвазии в ЦНС [5].

Второй механизм – через инфицирование лейкоцитов, проходящих через ГЭБ между эндотелиальными клетками. Этот механизм в литературе известен как «троянский конь» [9]. Он хорошо изучен для ВИЧ-инфекции, когда инфицированные иммунные клетки проходят из крови через ГЭБ и заражают ЦНС [8]. Было показано, что вирус SARS-CoV-1 инфицирует лимфоциты, гранулоциты и моноциты, экспрессирующие АПФ2 [35]. Вероятно, что SARS-CoV-2 инфицирует аналогичные типы клеток [96]. Было продемонстрировано, что Т-лимфоциты допускают заражение SARS-CoV-2, но не поддерживают репликацию вируса. Более того, трансэндотелиальная миграция инфицированных макрофагов $CD169^+$, экспрессирующих АПФ2, [69], также может способствовать вирусной

инвазии. Системное воспаление, которое характерно для COVID-19, вероятно, увеличивает проницаемость ГЭБ, тем самым позволяя инфицированным иммунным клеткам, цитокинам и, возможно, вирусу проникать в ЦНС [75].

Гематогенный путь распространения инфекции может объяснить многие неврологические симптомы, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, особенно цереброваскулярные [45].

Недавнее открытие присутствия лимфатических сосудов в мозговых оболочках человеческого мозга и их доказанная роль в переносе иммунных клеток в мозг на животных моделях инфекционных заболеваний, таких как вирусный менингит, призвали пересмотреть абсолютную иммунную привилегию мозга [45].

Недавно описанная глимфатическая система мозга [71], в которой глиальные клетки играют важную роль в коммуникации между кровью и нервной системой, предполагает, что инфицирование глиальных клеток SARS-CoV-2 может способствовать доступу вируса в мозг.

Однако, не только АПФ2 может быть единственным рецептором, способствующим проникновению SARS-CoV-2 в клетки. Daly с соавт. показали, что нейропилин-1 (NRP1), гликопротеин, имеющий значительную экспрессию в головном мозге человека, включая обонятельные нейроны, может быть потенциальным рецептором для SARS-CoV-2 [22]. Cantuti-Castelvetri с соавт. [13] при проведении иммуногистохимического исследования аутопсийного материала головного мозга умерших от COVID-19 обнаружили белок SARS-CoV-2 S в нейронах, экспрессирующих NPR1, и эндотелиальных клетках капилляров и сосудов среднего размера обонятельной луковицы и обонятельного тракта.

Кроме того, значительная экспрессия NRP1 в сосудах указывает на то, что этот рецептор потенциально может опосредовать гематогенный путь проникновения SARS-CoV-2 в мозг [13].

Молекулярные и клеточные мезанизмы альтерации и нейровоспаления

Существующие исследования на животных моделях β-коронавируса предполагают, что симптомы могут возникать из-за прямого цитопатического эффекта вируса [45]. Прямая вирус-индуцированная гибель клеток может играть роль в острых или сверхострых формах заболевания, и наблюдается при ограниченном воспалении тканей у мышей [67] или человека [61]. Инфицированные нейроны могут высвобождать воспалительные молекулы, которые могут активировать близлежащие иммунные клетки, включая тучные клетки, эндотелиальные клетки, перициты, нейроны, микроглию и астроциты [42].

Однако, SARS-CoV-2 обладает не только прямым цитотоксическим действием. Он также способен вызывать повреждение нейронов через механизмы, не связанные с прямыми воспалительными реакциями [67]. Существует мнение, что некоторые из этих механизмов могут включать подавление экспрессии АПФ2, связанное со спайк белком SARS-CoV-2 (S1), что приводит к повышению уровня тканевого ангиотензина 2 и способствует нейрональной и эндотелиальной дисфункции [30, 41].

АПФ2 регулирует ренин ангиотензиновую систему (РАС) посредством катаболизма ангиотензина 2 до ангиотензина-(1–7), а также ангиотензина 1 до ангиотензина-(1–9). Ангиотензин-(1–9) превращается нейтральной эндопептидазой и АПФ в ангиотензин-(1–7) [26].

Как экспериментальные данные, так и клинические исследования показывают, что ангиотензин-(1–7) оказывает вазопротекторное действие через рецептор, связанный с G-белком, известный как MAS-рецептор [26]. Путь рецептора ангиотензина (1–7) / MAS также может способствовать расширению сосудов прямо или опосредованно через положительную регуляцию активности эндотелиальной теломеразы [34]. Повышенная активность теломеразы может, в свою очередь, увеличивать эндотелиальный eNOS-зависимый синтез вазодилататора оксида азота, который может активировать эндотелиальную теломеразу [34].

В головном мозге путь рецептора ангиотензина (1–7) / MAS помимо расширения сосудов способствует противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим механизмам [1]. Мозг является органом с самой высокой экспрессией MAS, и высокие концентрации ангиотензина (1–7) также были обнаружены в мозге [39].

Поскольку ангиотензин 2 и ангиотензин (1–7) имеют противоположные эффекты, а АПФ2 катализирует превращение ангиотензина 2 в ангиотензин (1–7), то роль АПФ2 в поддержании равновесия РАС в головном мозге является критической [90]. Предполагаемое истощение АПФ2, вызванное SARS-CoV-2, может приводить к серьезным последствиям в РАС мозга, изменяя баланс рецептора ангиотензина (1–7) / MAS в сторону нейровоспаления. Дисрегуляция данного пути уменьшает уровень антиоксидантных и противовоспалительных медиаторов в мозгу [64]. Эти эффекты могут привести к гипоперфузии из-за вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции, а также к повреждению сосудов из-за воспаления и чрезмерной продукции окислительных радикалов [44]. Нарушение регуляции РАС в головном мозге приводит к развитию судорог и эпилепсии, когда

наблюдается гиперактивация передачи сигналов ангиотензин 2/ рецептор ангиотензина 1 в астроцитах и микроглии [43]. Как судороги, так и ишемия головного мозга были зарегистрированы в качестве неврологических симптомов у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии [64].

В развитие воспаления определенный вклад вносит сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [92]. Активация РАС, вызванная SARS-CoV-2, способствует синтезу VEGF через связывание ангиотензина 2 с рецептором ангиотензина 1. Когда SARS-CoV-2 атакует АПФ2, инактивация этого фермента может привести к усилению передачи сигналов АПФ / ангиотензин 2 / рецептор ангиотензина 1 и увеличению уровня ангиотензина 2 [32]. В мозге, инфицированном SARS-CoV-2, накопление ангиотензина 2 способствует увеличению VEGF и приводит к высвобождению воспалительных цитокинов [32].

В работае [54] было продемонстрировано, что N-белки SARSCoV-2 активируют систему комплемента через лектиновый путь посредством связывания с маннозо-связывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазой. Это подтверждается данными об увеличении отложения комплемента C3 в биопсиях легких и более высоких уровнях комплемента C5a в сыворотках пациентов с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), обусловленным SARS-CoV-2 [54]. Как и при повреждении легких, связанном с ОРДС, неврологические осложнения также могут быть связаны с повышенными уровнями активированных белков комплемента в поврежденной ткани мозга, потенциально способствуя усилению воспалительной реакции и ухудшению неврологических последствий [54].

Механизмы нейровоспаления, по мнению ряда исследователей, обусловлены ответом резидентных клеток ЦНС на периферическое гипервоспаление, спровоцированное массовой продукцией провоспалительных цитокинов [91]. Такие реакции являются частичным ответом врожденного иммунитета и играют решающую роль как в повреждении нервной ткани, так и в последующей активации адаптивного иммунитета [14].

Провоспалительные цитокины и хемокины, включая IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ, TNF- α и CXCL10, высвобождаются макрофагами, глиальными и эндотелиальными клетками, а также инфильтрирующими клетками [14].

Интенсивное производство медиаторов воспаления и изменения перфузии мозга могут привести к увеличению проницаемости или разрушению ГЭБ, активации микроглии и астроцитов, что ведет к дисбалансу нейротрансмиттеров [82].

Поступление провоспалительных цитокинов в ЦНС может активировать глиальные клетки и изменять их функции, приводят к активации и пролиферации микроглии [40]. Это, в свою очередь, может еще больше нарушить функциональную и структурную целостность ГЭБ [66].

Подобно SARS и MERS для тяжелых случаях COVID-19 характерен цитокиновый шторм [87]. Он является основной причиной повышенной смертности, полиорганной недостаточности, ОРДС и внутрисосудистой коагуляции [4].

Этот термин был впервые использован для описания опасной для жизни чрезмерной и неконтролируемой общей активации иммунной системы, наблюдаемой при тяжелых формах реакции трансплантат против хозяина также имеет место при некоторых инфекционных заболеваниях [85]. Цитокиновый шторм представляет собой системную гипервоспалительную реакцию, завершающуюся, как правило, летальным исходом. Он включает активацию макрофагов, лейкоцитов, тучных клеток, эндотелиальных клеток с аутокринным и паракринным эффектом, связанным с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов при COVID-19 [4].

Это явление характеризуется выработкой высоких уровней нескольких медиаторов воспаления таких как IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, CCL2, CCL5, IL-17, IL-18, IL-33, CXCL-10, интерферон-γ (IFN- γ), IL-12 и GM-CSF из иммунных эффекторных клеток [37].

Возникает вопрос: может ли инфекция SARS-CoV-2 вызвать цитокиновый шторм в мозге?[74]. В свете недавних сообщений о случаях заболевания COVID-19, описывающих редкую форму тяжелого поражения мозга с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [73] и пациенте с острой некротической геморрагической энцефалопатией [72], следует учитывать, что инфекция COVID-19 может вызвать «синдром цитокинового шторма» в головном мозге [58].

Уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, IL-6, IL-8 и TNFa, и их соотношение с противовоспалительными цитокинами, такими как IL-Ra и IL-10, коррелируют с прогрессированием повреждения при многих воспалительных заболеваниях ЦНС, включая оптический нейромиелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, энцефалит, болезнь Паркинсона, черепно-мозговые травмы, эпилепсию и инсульт [88].

Цитокиновый шторм создает состояние системного гипервоспаления и может вызвать нейровоспаление и нейропластические изменения в головном мозге [45]. В этом смысле цитокиновый шторм также может быть

ответственным за некоторые неврологические симптомы COVID-19, вызывая проницаемость ГЭБ и повреждение нейронов, независимо от прямого воздействия вирусной инфекции [85].

Тем не менее, наиболее важным источником цитокинов, участвующих в цитокиновом шторме в ЦНС (таких как IL-6, интерфероны и IL-10), являются клетки микроглии [47], и эти цитокины являются важным источником прямого повреждения нейронов [85]. Это также заставляет полагать, что активация микроглии во время цитокинового шторма может быть вовлечена в неврологические проявления инфекции SARS-CoV-2, независимо от нейротропизма самого вируса [85].

Вероятно, что перекрестная связь между астроцитами, микроглией и эндотелиальными клетками играет ключевую роль в контроле цитокинового микроокружения и функции мозга при COVID-19 [85].

Как показали недавние исследования, цитокиновый шторм вызывает повреждение ГЭБ при COVID-19, что приводит к усугублению течения нейровоспалительных заболеваний и нейротравм [76]. Целостность ГЭБ имеет решающее значение для поддержания функционирования ЦНС, и поэтому некоторые неврологические расстройства дебютируют после его повреждения [74].

Дефектный ГЭБ может способствовать не только проникновению SARS-CoV-2 в мозг, но и его инфильтрации иммунными клетками. Это может повлечьза собой патологическую активацию нейронов, эндотелиоцитов, глиальных клеток, а также становиться причиной острых и хронических нейровоспалительных реакции [42]. Деструкция ГЭБ может способствовать патологическому перекрестному взаимодействию между врожденным и периферическим адаптивным иммунитетом мозга, создавая тем самым самовоспалительную среду. Такая среда будет оказывать негативное влияние на нейротрансмиссию и вызывать глутамат-опосредованную нейрональную эксайтотоксичность. Вместе с тем нарушается eNOS-зависимая вазодилатация, наблюдается потеря эндотелиальной динамической ауторегуляции, что в целом приводит к снижению церебральной перфузии [66].

COVID-19 также связан с повышенными факторами прокоагуляции, такими как фибриноген, D-димер, удлинением протромбинового времени, что способствует развитию тромбоэмболии [20]. Нарушения коагуляции, связанные с усилением церебрального кровотечения, увеличивают риск инсульта, нейровоспаления и снижения когнитивных функций [42].

Реакция нейроглии на вирусную инвазию и ее вклад в развитие нейровоспаления

Доподлинно известно, что клетки нейроглии обеспечивают метаболический и энергетический баланс нейронов, участвуют в иммунном ответе и даже эффективной нейротрансмиссии [64, 96]

Некоторые клинические данные и обширные исследования других CoV показывают, что инфицированные глиальные клетки поддерживают продуктивную инфекцию или сохраняются в качестве непродуктивных резервуаров SARS-CoV-2, как это наблюдается для CoV животных [64].

Обычно признаком этих состояний является общий сценарий нейровоспаления, характеризующийся активацией глиальных клеток, производством и высвобождением про- и / или противовоспалительных цитокинов и хемокинов, антиоксидантов, свободных радикалов и нейротрофических факторов [96].

Весьма вероятно, что глиальные клетки играют важную роль в инициировании или распространении нейровоспаления в мозге, инфицированном SARS-CoV-2. Этот сценарий не требует, чтобы SARS-CoV-2 инфицировал ЦНС, поскольку эндотелиальные клетки могут передавать провоспалительные сигналы с периферии в ЦНС, активируя воспалительный ответ в микроглии и астроцитах, ухудшая клинический исход [64].

Новые данные подтверждают концепцию о том, что реактивные глиальные клетки, астроциты и микроглия обладают двойственным фенотипом, нейротоксическими или нейропротекторными свойствами, в зависимости от возраста, инфекционных стимулов и физиологического или патологического состояния [23].

SARS-CoV-2 и его предшественник SARS-CoV имеют общую уникальную особенность – привязку к АПФ2. Астроциты являются основными участниками системы RAS мозга, а микроглия отвечает на повышенные уровни ангиотензина 2, секретируя провоспалительные цитокины. Таким образом, снижение уровня АПФ2, индуцированное SARS-CoV-2, может иметь пагубные эффекты как за счет уменьшения противовоспалительного, так и антиапоптотического ангиотензин-(1–7) эффектов, усиления ангиотензинового рецептора 1-зависимого провоспалительного ответа и снижения кровотока в головном мозге. Это может иметь серьезные последствия не только для головного мозга, но и для всего организма из-за концентрации РАС в отделах мозга, связанных с регуляцией сердечно-сосудистой системы [64].

Астроциты представляют собой сложные гетерогенные глиальные клетки, которые

выполняют несколько важных функций, включая поддержание гомеостаза ЦНС, структурную и метаболическую поддержку, модуляцию синаптогенеза и синаптической передачи, участие в иммунном ответе в сотрудничестве с микроглией, регулирование кровотока и поддержание гематоэнцефалического барьера [6, 95].

Астроциты – одна из крупнейших популяций глиальных клеток в головном мозге. Они принимают участие в развитии головного мозга, а также в неосинаптогенезе [23] и ремоделировании синапсов [85]. Поскольку астроциты играют ключевую роль в синаптогенезе, секретируя несколько синаптогенных молекул [3], вполне вероятно, что SARS-CoV-2 может влиять на синаптогенные свойства астроцитов [85].

Кроме того, астроциты контролируют высвобождение и поглощение нейротрансмиттеров, а также производство трофических факторов, необходимых для дифференцировки и выживания нейронов. Они поддерживают тесный контакт с сосудистой сетью, тем самым, внося свой вклад в формирование и функционирование ГЭБ [21] и недавно описанной глимфатической системы, через которую распределяются такие соединения, как глюкоза и аминокислоты, удаляется избыток токсичных отходов [71].

Астроциты являются основным источником ангиотензиногена и экспрессируют рецептор ангиотензина 1 и MAS рецептор, что делает их мишенью для нейротропных коронавирусов [79].

Биохимический анализ плазмы пациентов с тяжелой и умеренной формами COVID-19 продемонстрировал усиление биомаркеров повреждения ЦНС, таких как GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) и NfL (белок легкой цепи нейрофиламента), что свидетельствует об активации астроцитов и повреждении нейронов у этих пациентов [85].

Когда астроциты ощущают стимулы, связанные с травмой или заболеванием, включая вирусную инфекцию, они реагируют процессом, называемым астроглиозом [64]. Реактивный глиоз представляет собой четко дифференцированный и высококонсервативный механизм астроглиальной реакции на повреждение, и направлен на улучшение выживаемости нейронов, восстановление ГЭБ и изоляцию поврежденной области путем образования глиального рубца. Однако при еще не полностью выясненных обстоятельствах, но, вероятно, связанных с провоспалительной активацией микроглии и Толл-подобными / NF-jB / STAT3-зависимыми путями, астроциты могут участвовать в программе экспрессии провоспалительных генов, также называемой дезадаптивным реактивным астроглиозом, которая превращает астроциты в провоспалительные, воспалительные и пронейродегенеративные клетки [95].

Транскриптомный анализ реактивных астроцитов позволил установить провоспалительный пронейродегенеративный фенотип A1 и иммуномодулирующий фенотип A2 [52].

Исследования Liddelow с соавтю [52] показали, что участие астроглии в программе экспрессии провоспалительно-нейродегенеративных генов облегчается воздействием астроглии на патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, связанные с повреждениями молекулярные паттерны и провоспалительные цитокины, которые продуцирует микроглия. Также предполагается, что персистирующий реактивный глиоз, как показано при нейродегенеративных заболеваниях, а также инфекционные агенты, достигающие ЦНС, облегчают провоспалительную программу в реактивных астроцитах [95].

Как часть ГЭБ, астроциты будут быстро получать провоспалительные сигналы от эндотелиальных клеток в дополнение к цитокинам, производным от микроглии [64].

Клетки микроглии являются резидентными макрофагами ЦНС. Они происходят из эмбриональных предшественников желточного мешка, которые колонизируют ЦНС на ранних стадиях развития [33]. Современные знания показывают, что микроглия также представляет собой весьма гетерогенную популяцию клеток, которые выполняют множество физиологических функций в ЦНС, включая иммунный контроль нервной ткани, фагоцитоз апоптотических клеток и продуктов нейрональной дегенерации, регулирование нейрональной пластичности, отвечают на сигналы периферической иммунной системы [27].

Поскольку микроглия является ключевым компонентом врожденного иммунного ответа в ЦНС, очевидно, что любая вирусная инфекция ЦНС будет вызывать прямые и косвенные ответы этих клеток [85]. После вирусной инвазии в ЦНС клетки микроглии быстро активируются и высвобождают провоспалительные молекулы и активные формы кислорода, рекрутируют клетки периферической иммунной системы и активируют астроциты [15].

Наличие реактивной провоспалительной микроглии, воздействие провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, TNFα и IL-6, или воздействие PAMP / DAMP может индуцировать в астроцитах экспрессию провоспалительных генов, которые способствует нейровоспалению и нейродегенерации [52].

Эта линия рассуждений позволила некоторым авторам предположить, что индуцированный SARSCoV-2 провоспалительный фенотип микроглии может способствовать развитию нейродегенеративных расстройств)

[64]. Кроме того, провоспалительное праймирование микроглии, достигаемое прямой инфекцией SARS-CoV-2 или периферическим цитокиновым штормом, может способствовать развитию нейропсихиатрических симптомов [47] или усугублять предыдущие клинические или даже субклинические признаки и симптомы нейродегенеративных заболеваний [64].

При чрезмерной активности во время вирусной или бактериальной инфекции эти клетки могут непосредственно индуцировать повреждение нейронов. Кроме того, сверхактивация микроглии может привести к опосредованной гибели нейронов за счет активации астроцитов или Т-лимфоцитов [94], что еще больше способствует дегенерации нейронов после вирусной инфекции [85].

Истощение микроглии нарушает системный противовирусный ответ Т-клеток хозяина и приводит к усилению неврологических проявлений (демиелинизации), заболеваемости и смертности [15].

Тем не менее, наиболее важным источником цитокинов, участвующих в цитокиновом шторме в ЦНС (таких как IL-6, интерфероны и IL-10), являются клетки микроглии [47], и эти цитокины являются важным источником прямого повреждения нейронов [94]. Активация микроглии во время цитокинового шторма может быть вовлечена в неврологические проявления инфекции SARS-CoV-2, независимо от нейротропизма самого вируса [85].

Кроме того, микроглиальные клетки могут иметь особое значение на нескольких этапах нейропатогенеза SARS-CoV-2. В менее тяжелых случаях они будут важны для надлежащего удаления вируса и активации системных противовирусных ответов. В более тяжелых случаях с выраженными неврологическими признаками и симптомами микроглиальные клетки могут быть ответственны либо за прямое повреждение нейронов, либо за нейротоксичность, опосредованную астроцитами или Т-лимфоцитами [85].

Вклад тучных клеток в развитие нейровоспаления

Тучные клетки являются частью врожденного иммунитета, и принимают участвуют в адаптивных иммунных реакциях. Известно их участие в вирусных инфекциях, системных воспалительных заболеваниях, астме, нейровоспалительных заболеваниях, черепно-мозговой травме, инсульте и некоторых стрессовых расстройствах. Тучные клетки играют важную роль в первой линии защиты от вирусов и бактерий, проникающих в организм. Однако существует пробел в понимании роли тучных клеток в течении COVID-19, нейровоспалительных реакциях в головном мозге и реакциях, связанных с цитокиновым штормом [42].

Исследования показывают, что коронавирус активирует врожденные иммунные клетки, такие как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, натуральные киллеры, тучные клетки, резидентные тканевые эпителиальные и эндотелиальные клетки [4, 81]. Проникновение коронавируса в организм в первую очередь атакуется клетками врожденного иммунитета, включая тучные клетки, которые обычно присутствуют в дыхательных путях. Тучные клетки выделяют протеазы, гистамин и многие провоспалительные цитокины и хемокины, а также обостряют аллергические, астматические и воспалительные реакции [81].

Активация тучных клеток в ответ на вторжение вирусной инфекции может способствовать реализации их защитной функции, как в результате прямого взаимодействия с антигеном, так и встраивания во вспомогательные механизмы иммунного контроля. Однако интенсивная активация тучных клеток приводит к усиленному высвобождению воспалительных цитокинов и хемокинов, что еще больше усугубляет воспаление и увеличивает тяжесть заболевания. Вирус активирует тучные клетки для высвобождения нескольких провоспалительных молекул, включая гистамин, триптазу, IL-1β, CCL2, IL-6, GM-CSF и TNF-α, которые участвуют в процессе COVID19. Вирусы могут активировать тучные клетки через Толл-подобные рецепторы и увеличивать экспрессию медиаторов воспаления [42].

Тучные клетки могут немедленно высвобождать предварительно накопленные TNF-α, гистамин и протеазы из цитоплазматических гранул путем дегрануляции, а затем вновь синтезировать TNF- α и другие цитокины и хемокины в поздней фазе реакций [81].

Тучные клетки могут обнаруживать молекулярные паттерны, связанные с повреждением от различных типов вирусов, и, таким образом, могут обнаруживать инфекцию SARS-CoV-2 и вступать в иммунные реакции с возбудителем. Врожденные иммунные клетки могут быть активированы молекулярными паттернами, связанными с повреждением и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами при COVID-19 [42]. Исследователи полагают, что COVID-19 может активировать тучные клетки через Толл-подобные рецепторы и способствовать легочному воспалению и фиброзу [81].

Активация тучных клеток способствует нейровоспалению и нейродегенерации при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая патогенез черепно-мозговых травм и инсульта [42].

Фактически, тучные клетки реагируют

на кортикотропин-рилизинг-гормон и многие другие нейропептиды, которые могут как вызывать, так и обострять нейровоспаление. Иммунные и воспалительные медиаторы, полученные из тучных клеток, играют важную роль в патогенезе стресс-индуцированных заболеваний, включая нейровоспалительные и аутоиммунные заболевания [42].

Поскольку COVID-19 вызывает обширную неврологическую симптоматику, включая инсульт, цереброваскулярную дисфункцию и повреждение ГЭБ, исследователи полагают, что тучные клетки могут играть значительную роль в развитии острых и хронических заболеваний нервной системы, вызванных COVID-19 [42].

Заключение

Продолжающаяся пандемия коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19) поставила перед исследователями задачу изучения молекулярных и клеточных мезанизмов повреждения центральной нервной системы в связи с широким спектром неврологических проявлений у пациентов. Нейроинвазивная способность SARS-CoV-2 во многом напоминает ранее известные нейротропные коронавирусы SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Вирус SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС как гематогенным, так и трансневральным путями. Неврологические симптомы COVID-19 могут возникть как следствие прямого цитопатического действия возбудителя, так и вследствие активации нейровоспаления, вызванного «цитокиновым штормом». Нарушение целостности гемато-энцефалического барьера вносит существенный вклад как в проникновение вируса в ЦНС, так и в поддержание нейровоспалительных реакций. Воспалительные и альтеративные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 послужит основой для разработки методов лечения неврологических осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. *Abiodun OA, Ola MS.* Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. Saudi Journal of Biological Sciences. 2020 Mar;27(3):905–12. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.01.026
2. *Alam SB, Willows S, Kulka M, Sandhu JK.* Sever acute respiratory syndrome coronavirus-2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. European Journal of Neurology. 2020 Jul 15. doi: 10.1111/ene.14442
3. *Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al.* COVID-19 presenting as stroke. Brain, Behavior, and Immunity [Internet]. 2020 Apr 28. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
4. *Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brüggen M, et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020 Jul;75(7):1564–81. 10.1111/all.14364
5. *Baig AM, 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 Chemical Neuroscience. 2020 Mar 13; doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
6. *Barres BA.* The Mystery and Magic of Glia: A Perspective on Their Roles in Health and Disease. Neuron. 2008 Nov;60(3):430–40. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.013
7. *Bender SJ, Phillips JM, Scott EP, Weiss SR.* Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread. Journal of Virology. 2010 Aug 25;84(21):11030–44. doi: 10.1128/jvi.02688-09
8. *Berth SH.* Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. Frontiers in Bioscience. 2009;14(1):5239. doi: 10.2741/3595
9. *Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM.* Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2018 Oct 26;12. doi: 10.3389/fncel.2018.00386
10. *Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM.* The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. Journal of Virology [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2020 Apr 20];77(16):8801–8811. doi: 10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003
11. *Bostancıklıoğlu M.* Temporal Correlation Between Neurological and Gastrointestinal Symptoms of SARS-CoV-2. Inflammatory Bowel Diseases. 2020 May 22. doi: 10.1093/ibd/izaa131
12. *Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. 2020 Mar 27. doi: 10.1101/2020.03.25.009084
13. *Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., et al.* (2020). Neuropilin-1 facilitates SARSCoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. doi:10.1101/2020.06.07.1378 02v1
14. *Cataldi M, Pignataro G, Taglialatela M.* Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. Neurobiology of Disease. 2020 Sep;143:105007. Doi: 10.1016/j.nbd.2020.105007
15. *Chatterjee D, Biswas K, Nag S, Ramachandra SG, Das Sarma J.* Microglia Play a Major Role in Direct Viral-Induced Demyelination. Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013:1–12. doi: 10.1155/2013/510396
16. *Cheever FS, Daniels JB, Pappenheimer AM, Bailey OT.* A murine virus (JHM) causing

disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. Journal of Experimental Medicine. 1949 Sep 1;90(3):181–94. doi: 10.1084/jem.90.3.181
17. *Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al.* The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. 2020 Apr 9 doi: 10.1101/2020.04.07.030650
18. *Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
19. *Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al.* COVID-19 Outbreak: An Overview. Chemotherapy. 2020 Apr 7;1–9. doi: 10.1159/000507423
20. *Connell NT, Battinelli EM, Connors JM.* Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 May 28. doi: 10.1111/jth.14893
21. *da Silva SM, Campos GD, Gomes FCA, Stipursky J.* Radial Glia-endothelial Cells' Bidirectional Interactions Control Vascular Maturation and Astrocyte Differentiation: Impact for Blood-brain Barrier Formation. Current Neurovascular Research. 2019 Dec 23;16(4):291–300. doi: 10.2174/1567202616666191014120156
22. *Daly JL, Simonetti B, Antón-Plágaro C, Kavanagh Williamson M, Shoemark DK, Simón-Gracia L, et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. 2020 Jun 5. doi: 10.1101/2020.06.05.134114
23. *Diniz LP, Matias I, Siqueira M, Stipursky J, Gomes FCA.* Astrocytes and the TGF- β 1 Pathway in the Healthy and Diseased Brain: a Double-Edged Sword. Molecular Neurobiology. 2018 Oct 30;56(7):4653–79. doi: 10.1007/s12035-018-1396-y
24. *DosSantos MF, Devalle S, Aran V, Capra D, Roque NR, Coelho-Aguiar J de M, et al.* Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. Frontiers in Neuroanatomy. 2020 Jun 16;14. doi: 10.3389/fnana.2020.00037
25. *Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ.* Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. Journal of Virology [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jun 22];92(17). 10.1128/JVI.00404-18
26. *Durand MJ, Zinkevich NS, Riedel M, Gutterman DD, Nasci VL, Salato VK, et al.* Vascular Actions of Angiotensin 1–7 in the Human Microcirculation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016 Jun;36(6):1254–62. doi: 10.1161/atvbaha.116.307518
27. *Ewald AC, Kiernan EA, Roopra AS, Radcliff AB, Timko RR, Baker TL, et al.* Sex- and Region-Specific Differences in the Transcriptomes of Rat Microglia from the Brainstem and Cervical Spinal Cord. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2020 Jul 13;375(1):210–22. doi: 10.1124/jpet.120.266171
28. *Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS.* Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. Cureus. 2020 Mar 21. doi: 10.7759/cureus.7352
29. *Finsterer J, Stollberger C.* Update on the neurology of COVID-19. Journal of Medical Virology. 2020 May 13. doi: 10.1002/jmv.26000
30. *Fu Y, Cheng Y, Wu Y.* Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virologica Sinica [Internet]. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
31. *Gasparyan AY, Misra DP, Yessirkepov M, Zimba O.* Perspectives of Immune Therapy in Coronavirus Disease 2019. Journal of Korean Medical Science [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 Jul 26];35(18). doi: 10.3346/jkms.2020.35.e176
32. *Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al.* Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circulation Research. 2020 Apr 8. doi: 10.1161/circresaha.120.317015
33. *Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al.* Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages. Science. 2010 Oct 21;330(6005):841–5. doi: 10.1126/science.1194637
34. *Gironacci M, Adamo H, Corradi G, Santos R, Ortiz P, Carretero O.* Angiotensin-(1-7) induces MAS receptor internalization. Journal of Hypertension. 2011 Jun;29:e41–2. doi: 10.1097/00004872-201106001-00103
35. *Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. The Journal of Experimental Medicine [Internet]. 2005 Aug 1;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828
36. *Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. New England Journal of Medicine. 2020 Apr 15. doi: 10.1056/nejmc2008597
37. *Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2020 Jun 25;58(7):1021–8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
38. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Mar;181(2). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
39. *Huber G, Schuster F, Raasch W.* Brain renin-angiotensin system in the pathophysiology of cardiovascular diseases. Pharmacological Research. 2017 Nov;125:72–90. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.016
40. *John GR, Lee SC, Brosnan CF.* Cytokines: Powerful Regulators of Glial Cell Activation. The Neuroscientist. 2003 Feb;9(1):10–22. doi: 10.1177/1073858402239587
41. *Kai H, Kai M.* Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. Hypertension Research. 2020 Apr 27. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8
42. *Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al.* COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. The Neuroscientist. 2020 Jul 18;107385842094147. Doi: 10.1177/1073858420941476

43. *Krasniqi S, Daci A.* Role of the Angiotensin Pathway and its Target Therapy in Epilepsy Management. International Journal of Molecular Sciences. 2019 Feb 8;20(3):726. doi: 10.3390/ijms20030726
44. *Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nature Medicine [Internet]. 2005 Jul 10 [cited 2020 Apr 19];11(8):875–9. doi: 10.1038/nm1267
45. *Kumar A, Pareek V, Prasoon P, Faiq MA, Kumar P, Kumari C, et al.* Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. Journal of Neuroscience Research. 2020 Aug 31. Doi: 10.1002/jnr.24717
46. *Lamers MM, Beumer J, Vaart J van der, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science [Internet]. 2020 May 1. doi: 10.1126/science.abc1669
47. *Lavi E, Cong L.* Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. Experimental and Molecular Pathology. 2020 Aug;115:104474. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104474
48. *Li H, Xue Q, Xu X.* Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. Neurotoxicity Research [Internet]. 2020 May 13 [cited 2020 Jun 29];1–7. doi: 10.1007/s12640-020-00219-8
49. *Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. Journal of Infectious Diseases. 2015 Oct 20;213(5):712–22. doi: 10.1093/infdis/jiv499
50. *Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003 Nov;426(6965):450–4. doi: 10.1038/nature02145
51. *Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T.* The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 Feb 27
52. *Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017 Jan;541(7638):481–7. doi: 10.1038/nature21029
53. *Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet [Internet]. 2020 Jan;395(10224). doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
54. *Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I.* COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. 2020 May;155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
55. *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 Neurology. 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
56. *Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al.* The Vagus Nerve is One Route of Transneural Invasion for Intranasally Inoculated Influenza A Virus in Mice. Veterinary Pathology. 2004 Mar;41(2):101–7. doi: 10.1354/vp.41-2-101
57. *McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al.* Lethal Infection of K18-hACE2 Mice Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. Journal of Virology. 2006 Nov 1;81(2):813–21. doi: 10.1128/jvi.02012-06
58. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet [Internet]. 2020 Mar 28;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
59. *Michael BD, Griffiths MJ, Granerod J, Brown D, Davies NWS, Borrow R, et al.* Characteristic Cytokine and Chemokine Profiles in Encephalitis of Infectious, Immune-Mediated, and Unknown Aetiology. Proost P, editor. PLOS ONE. 2016 Jan 25;11(1):e0146288. doi: 10.1371/journal.pone.0146288
60. *Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2020 Jul;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
61. *Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al.* Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis. New England Journal of Medicine. 2016 Aug 4;375(5):497–8. doi: 10.1056/nejmc1509458
62. *Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al.* A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. International Journal of Infectious Diseases. 2020 Apr. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
63. *Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guarino M, Cortelli P, Bisulli F.* COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. Annals of Neurology. 2020 Aug 14. Doi: 10.1002/ana.25855
64. *Murta V, Villarreal A, Ramos AJ.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? ASN Neuro. 2020 Jan;12:175909142095496. Doi: 10.1177/1759091420954960
65. *Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L, et al.* Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. 2020 Apr 20. doi: 10.1101/2020.04.19.049254
66. *Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al.* Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. Journal of Neuroinflammation. 2020 Aug 6;17(1). Doi: 10.1186/s12974-020-01896-0
67. *Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. Journal of Virology. 2008 May 21;82(15):7264–75. doi: 10.1128/jvi.00737-08

68. *Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature Communications. 2020 Mar 27;11(1). doi: 10.1038/s41467-020-15562-9
69. *Park MD.* Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? Nature Reviews Immunology. 2020 Apr 17;20(6):351–351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2
70. *Pavillet CE, Selvakumar TA.* SARS-CoV-2 on the neural battleground. Nature Reviews Immunology. 2020 Jul 10;20(9):518–518. doi: 10.1038/s41577-020-0399-x
71. *Plog BA, Nedergaard M.* The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2018 Jan 24;13(1):379–94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
72. *Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B.* COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020 Mar 31;201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187
73. *Radmanesh F, Rodriguez-Pla A, Pincus MD, Burns JD.* Severe cerebral involvement in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. Journal of Clinical Neuroscience. 2020 Jun;76:236–7. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.054
74. *Romero A, Ramos E, López-Muñoz F, Gil-Martín E, Escames G, Reiter RJ.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin? Cellular and Molecular Neurobiology. 2020 Aug 9. Doi: 10.1007/s10571-020-00938-8
75. *Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI.* Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2015 Feb 2;9. doi: 10.3389/fncel.2015.00028
76. *Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al.* Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? Neurología (English Edition). 2020 May;35(4):245–51. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.04.002
77. *Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al.* Neuropathological Features of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020 Jun 12. doi: 10.1056/nejmc2019373
78. *Song E, Zhang C, Israelow B, Lu P, Weizman OE, Liu F, Heltke J.* Neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 revealed in a human brain organoid model. doi:10.1101/2020.06.25. 169946v1
79. *Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhratsky A.* Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiologica. 2020 Mar 29;e13473. doi: 10.1111/apha.13473
80. *Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Medicine [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 May 10];26(5):681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
81. *Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, and others.* Mast cells and inflammation. Biochim Biophys Acta. 2012. 1822(1): 21–33.
82. *Tsuruta R, Oda Y.* A clinical perspective of sepsis-associated delirium. Journal of Intensive Care. 2016 Mar 23;4(1). doi: 10.1186/s40560-016-0145-4
83. *Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, et al.* Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). Journal of Neurology. 2004 Oct;251(10):1227–31. doi: 10.1007/s00415-004-0519-8
84. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet [Internet]. 2020 Apr 21;395(10234). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
85. *Vargas G, Medeiros Geraldo LH, Gedeão Salomão N, Viana Paes M, Regina Souza Lima F, Carvalho Alcantara Gomes F.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: Insights and perspectives. Brain, Behavior, & Immunity - Health. 2020 Aug;7:100127. Doi: 10.1016/j.bbih.2020.100127
86. *Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 Mar. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
87. *Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
88. *West PK, Viengkhou B, Campbell IL, Hofer MJ.* Microglia responses to interleukin-6 and type I interferons in neuroinflammatory disease. Glia. 2019 Apr 29; doi: 10.1002/glia.23634
89. *Wong SH, Lui RN, Sung JJ.* Covid-19 and the Digestive System. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020 Mar 25. doi: 10.1111/jgh.15047
90. *Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, et al.* Clinical Relevance and Role of Neuronal AT1Receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. Circulation Research. 2017 Jun 23;121(1):43–55. doi: 10.1161/circresaha.116.310509
91. *Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al.* Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020 Feb 28;47(5):1275–80. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9
92. *Yin X-X, Zheng X-R, Peng W, Wu M-L, Mao X-Y.* Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. ACS Chemical Neuroscience. 2020 Jun 2;11(12):1704–5. Doi: 10.1021/acschemneuro.0c00294
93. *Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J.* Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020 Mar;101642. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101642
94. *Zimmermann J, Hafezi W, Dockhorn A, Lorentzen EU, Krauthausen M, Getts DR, et al.* Enhanced viral clearance and reduced leukocyte infiltration in experimental herpes encephalitis after intranasal infection of CXCR3-deficient mice.

Journal of NeuroVirology. 2017 Jan 23;23(3):394–403. doi: 10.1007/s13365-016-0508-6

95. Astrogliopathology in the infectious insults of the brain. Neuroscience Letters. 2019 Jan;689:56–62. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.003

96. *Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S.* Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. JAMA Neurology. 2020 May 29. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065

Поступила в редакцию 1.08.2020
Принята в печать 10.09.2020

Received 1.08.2020
Accepted 10.09.2020

Для цитирования: Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Кварацхелия А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(3): 72–85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-72-85

For citation: Alexeeva N.T., Sokolov D.A., Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Kvaratskheliya A.G. Molecular and cellular mechanisms of central nervous system alteration in COVID-19. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(3): 72–85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-72-85