

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Никитина К. А.¹, Гафиятуллина Г. Ш.¹, Дорош Н. В.², Сорокина Л. Е.², Макалиш Т. П.²,

Зяблицкая Е. Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, пер. Нихичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Evgeniia Yu. Ziablitskaya, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Nikitina K. A., <https://orcid.org/0009-0005-9177-4451>

Gafiyatullina G. Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>

Dorosh N. V., <https://orcid.org/0009-0000-4279-8936>

Sorokina L. E., <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>

Makalish T. P., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Zyablitskaya E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день значительную медико-социальную проблему составляют отдаленные последствия инфекции COVID-19 со стороны центральной нервной системы. Не вызывает сомнений ключевое значение повреждения эндотелия сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции в развитии долгосрочных осложнений COVID-19. В то же время необходимо проведение дополнительных исследований для расширения наших представлений о характере повреждений центральной нервной системы в случаях «длительного COVID-19». Целью данного исследования стало уточнение характера морфологических изменений сосудов головного мозга после перенесенной инфекции COVID-19. Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 18 гуманизированных мышах линии B6.CG-TG (K18-ACE2)², которые были рандомизированы на 2 группы: контрольную группу составили 6 интактных животных, в основную группу вошли 12 животных, которым был смоделирован тяжелый острый респираторный синдром посредством введения суспензии, содержащей высокое количество частиц вируса SARS-CoV-2. Через 30 суток от начала заболевания под наркозом осуществлялась эвтаназия животных. Для морфологического исследования сосудов головного мозга мышей использовали гистологические (окраска гематоксилином-эозином) и морфометрические методы исследования. Результаты. В результате проведенного экспериментального исследования продемонстрировано, что структурные изменения в сосудах головного мозга после перенесенного COVID-19 носят неспецифический характер. В гистопатологической картине наблюдается существенное расширение сосудов, которое одновременно сопровождается значительным увеличением отека и выраженной воспалительной реакцией, что, по нашему предположению, согласующемуся с данными других исследований, обусловлено преимущественно вторичным вовлечением нервной системы в патологический процесс. Заключение. Таким образом, с учетом накопленного опыта представляется вероятным, что сосудистая дилатация при SARS-CoV-2-инфекции не является адаптивной реакцией, а представляет собой патологический процесс, способствующий нарушению церебральной перфузии и развитию отека. Эти изменения составляют морфофункциональную основу для развития патологической неврологической симптоматики, наблюдаемой у пациентов в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, длительный COVID-19, постковидный синдром, сосуды головного мозга, эндотелиальная дисфункция.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF BRAIN VESSELS IN LABORATORY RODENTS AFTER COVID-19

Nikitina K. A.¹, Gafiyatullina G. Sh.¹, Dorosh N. V.², Sorokina L. E.², Makalish T. P.²,
Zyablitskaya E. Yu.²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

To date, a significant medical and social problem is the long-term consequences of COVID-19 infection on the part of the central nervous system. There is no doubt about the key importance of damage to the vascular endothelium and the formation of endothelial dysfunction in the development of long-term complications of COVID-19. At the same time, additional research is needed to expand our understanding of the nature of damage to the central nervous system in cases of «long-term COVID-19». This study aimed to clarify the nature of morphological changes in the vessels of the brain after COVID-19 infection. Material and methods. The experimental study was conducted on 18 humanized mice of the B6.CG-TG (K18-ACE2)2 line, which were randomized into 2 groups: the control group consisted of 6 intact animals, and the main group included 12 animals that were modeled with severe acute respiratory syndrome by administering a suspension containing a high number of SARS-CoV-2 virus particles. After 30 days from the onset of the disease, the animals were euthanized under anesthesia. For the morphological study of the brain vessels of mice, histological (hematoxylin and eosin staining) and morphometric methods of research were used. Results. As a result of the experimental study, the nonspecific nature of structural changes in the brain vessels of animals after suffering COVID-19 was demonstrated. In the neuropathological picture, a significant expansion of blood vessels prevailed, which was simultaneously accompanied by a significant increase in edema and a pronounced inflammatory reaction, which, from the point of view of most researchers and in our opinion, is consistent with the predominantly secondary involvement of the nervous system in the pathological process. Conclusion. Thus, considering the accumulated experience, it seems likely that vascular dilation in SARS-CoV-2 infection is not an adaptive response but rather a pathological process that contributes to impaired cerebral perfusion and the development of edema. These changes form the morphofunctional basis for the development of pathological neurological symptoms observed in patients within the framework of post-COVID syndrome.

Key words: COVID-19, long-term COVID-19, post-COVID syndrome, cerebral vessels, endothelial dysfunction.

Начавшись с единичного случая пневмонии в Ухани (КНР), инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стремительно распространилась по миру, приняв масштабы пандемии. По мере течения эпидемиологического процесса стали накапливаться данные о внелегочных и атипичных клинических проявлениях новой короновирусной инфекции (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) [1]. Распространенность неврологических проявлений нарастает со степенью тяжести COVID-19, составляя примерно 40% пациентов с начальной стадией и достигая 80% случаев при тяжелом течении болезни [2]. Среди неврологических проявлений у пациентов преобладают головная боль, головокружение, судороги, острые нарушения мозгового кровообращения, что указывает на вовлеченность центральной нервной системы (ЦНС) в патогенез COVID-19 [3].

Неврологические нарушения наблюдались не только в остром периоде болезни, но и в отдаленные сроки. По данным метаанализа Premraj L. и соавт., включавшего 11 000 пациентов, более 30% пациентов отмечали различные неврологические нарушения спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19. Более того, показано, с течением времени процент обнаружения психоневрологических нарушений у амбулаторных больных возрастал значительно выше, чем у пациентов, перенесших госпитализацию [4].

С учетом высокой частоты встречаемости и социальной значимости отдаленных клинических проявлений в постковидном периоде, было введено понятие «длительный COVID-19».

Несмотря на высокую частоту встречаемости и медико-социальную значимость постковидных

нарушений со стороны ЦНС, многие аспекты, касающиеся патогенеза, остаются предметом дискуссий. На сегодняшний день мнения исследователей о природе таких нарушений разнятся. Считается, что повреждение головного мозга может являться как прямым следствием цитопатических эффектов вируса SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов [5], так и вторичным, обусловленным системным воспалительным ответом с развитием цитокинового шторма, повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), гипоксией на фоне дыхательной недостаточности, коагулопатией и др. [6; 7].

Между тем, не вызывает сомнений ключевое значение повреждения эндотелия сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции в развитии долгосрочных осложнений COVID-19 [8]. Учитывая, что SARS-CoV-2 тропен к эндотелиоцитам сосудов головного мозга млекопитающих в связи с высокой экспрессией на них ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2) [9; 10], становится ясным механизм повреждения эндотелия сосудов и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера. В то же время представления о характере повреждений центральной нервной системы в случаях «длительного COVID-19» не являются исчерпывающими и требуют проведения дополнительных исследований, которые должны базироваться на патоморфологическом анализе органов-мишеней, т.к. это напрямую отражает происходящие в тканях патологические процессы. В то же время на сегодняшний день имеются лишь единичные данные о патоморфологических изменениях в головном мозге в случаях «длительного COVID-19» [11].

Цель настоящего исследования - уточнение характера морфологических изменений сосудов головного мозга после перенесенной инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на гуманизированных мышах линии B6.CG-TG (K18-ACE2)², полученных из Jackson Laboratory (США). После периода карантина и адаптации животные были рандомизированы на 2 группы: контрольную группу составили 6 интактных животных, в основную группу вошли 12 животных, которым был смоделирован тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). Моделирование ТОРС осуществлялось в боксированном помещении, где мышам интраназально вводили 20 мкл суспензии, содержащей высокое количество частиц вируса SARS-CoV-2, полученных от пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19. Через 3 дня у животных наблюдали признаки ТОРС, такие как повышение температуры тела, согорбленная поза, малоподвижность, посинение ушей, учащенное дыхание. Через 30 суток от начала заболевания, когда все признаки ТОРС отсутствовали, животных выводили из эксперимента под изофлурановым наркозом. После декапитации извлекали мозг, фиксировали его в 10% забуференном формалине и фиксировали в течение 48 часов. После дегидратации и пропитки формалином, изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Готовые препараты просматривали на микроскопе Leica DM2000, с использованием объективов Plan 10x и 40x. Оценивали сохранность гистоархитектоники коры, наличие дистрофических изменений в нейронах, а также состояние микроциркуляторного русла.

Для морфометрического анализа препараты головного мозга мышей были отсканированы с использованием цифрового сканера гистопрепаратов Aperio CS2. Полученные сканированные изображения загружали в программное обеспечение Aperio Image Scope версии 12.4.6, в котором измеряли относительную площадь сосудов и периваскулярных отеков, выделяя на изображениях соответствующие области. Для определения площади сосудов использовали выделение сосудистых структур, а площадь периваскулярных отеков оценивали на основании выявленных зон повышенной светимости вокруг сосудов.

Данные представляли в виде относительной площади (% от общей площади поля зрения) для каждого параметра. Полученные числовые результаты подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения STATISTICA версии 10. Проверку распределения

данных на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку в результате анализа данных было выяснено, что распределение значений признака не соответствовало нормальному, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные в тексте представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей ($Me(Q1;Q3)$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование головного мозга мышей контрольной группы показало нормальное строение коры больших полушарий и сосудистого русла. Капилляры имели четко очерченные стенки без признаков утолщения. Периваскулярные пространства были слабо выражены, что свидетельствует об отсутствии выраженного отека (рис. 1). Нейроны и нейроглия сохраняли характерное расположение и морфологические признаки, что указывает на отсутствие воспалительной реакции и повреждений. Данные результаты соответствуют физиологической норме.

Гистологическое исследование группы мышей, перенесших COVID19, показало значительное увеличение площади сосудов, при этом их стенки остаются четкими без признаков дегенеративных изменений. Периваскулярный отек выражен слабо. Нейроны и глиальные клетки не демонстрируют выраженных изменений. Умеренное увеличение отека при столь выраженной сосудистой реакции может свидетельствовать о частичном нарушении сосудистой проницаемости (рис. 2).

У части животных выявлены выраженные патологические изменения сосудистого русла и окружающих его тканей. Наблюдается значительное расширение сосудов относительно контрольной группы, что свидетельствует о выраженной вазодилатации. Эндотелиальные клетки сохраняют свою целостность, однако стенки сосудов местами утончены. Вокруг сосудов выявляются большие зоны периваскулярного отека, межклеточные пространства расширены. В некоторых участках отмечается частичное смещение клеток, что подтверждает высокую степень отека (рис. 3). Эти изменения могут указывать на повышение проницаемости сосудистой стенки в условиях воспалительного процесса.

В контрольной группе средняя площадь сосудов составила 26,29 мкм², а площадь отека 29,23 мкм². Наличие незначительных изменений в сосудистом русле здоровых мышей вероятно является следствием взятия биоматериала на исследование. В группе перенесших COVID19 мышей относительная площадь сосудов увеличилась в

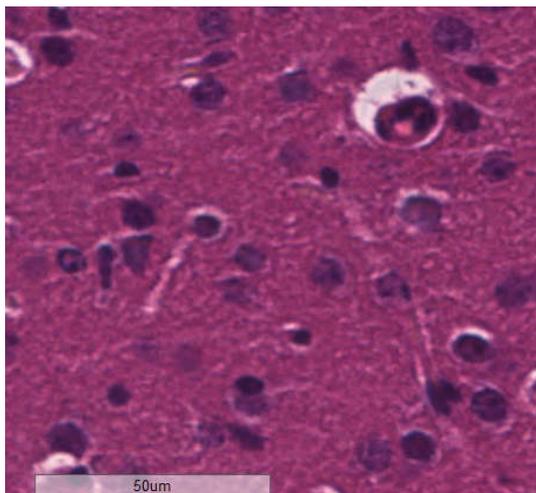


Рис.1. Фрагмент головного мозга мыши контрольной группы. Гематоксилин-эозин, об. 40x
Fig.1. Fragment of the brain of a control group mouse.

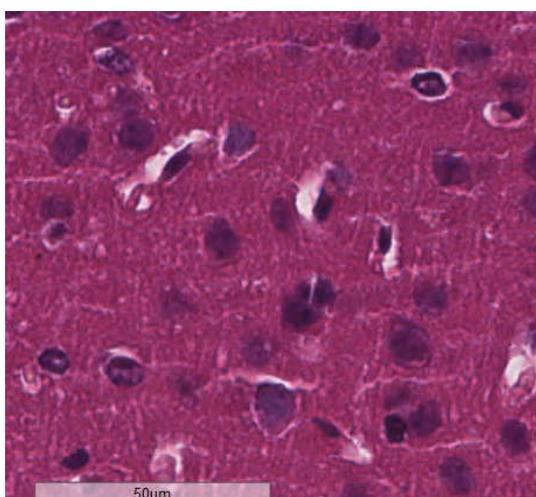


Рис. 2. Фрагмент головного мозга мыши основной группы. Гематоксилин-эозин, об. 40x
Fig.2. Fragment of the brain of a mouse from the main group.

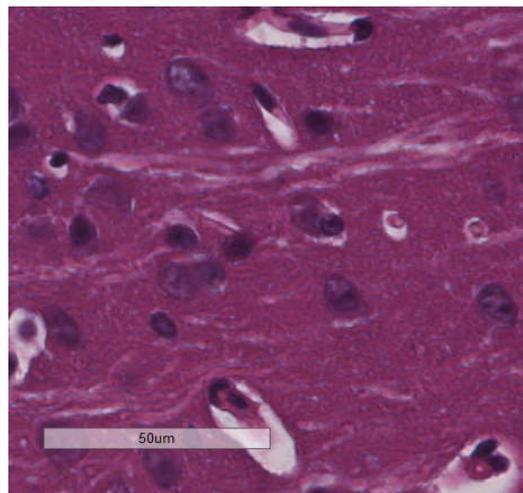
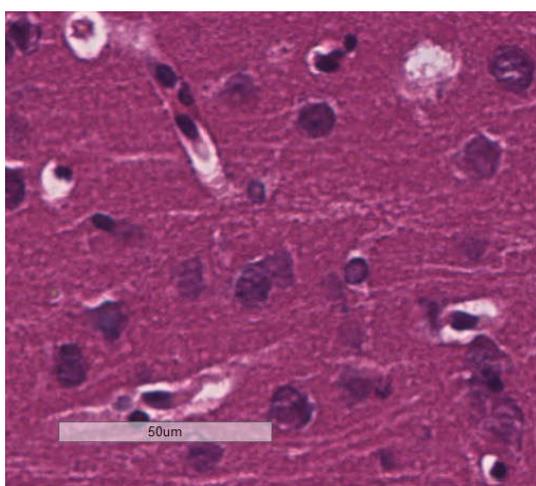
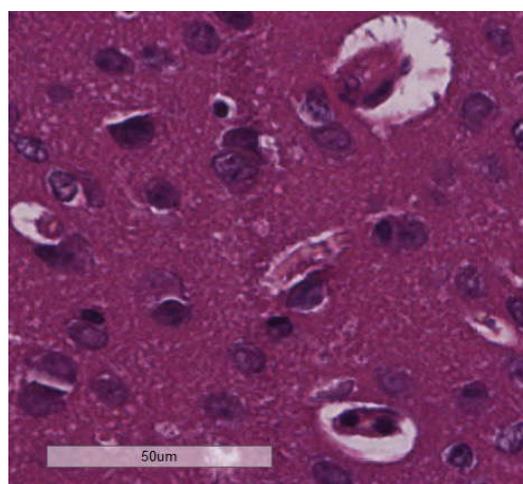


Рис. 3. Фрагмент головного мозга мыши основной группы. Гематоксилин-эозин, об. 40x
Fig.3. Fragment of the brain of a mouse from the main group.



1,5 раза ($p \leq 0,000007$) относительно контроля, что свидетельствует о вазодилатации, при этом относительная площадь отека увеличилась на 52,07%, что подтверждает усиление периваскулярного отека у инфицированных животных. Таким образом, у инфицированных животных наблюдается существенное расширение сосудов, которое одновременно сопровождается значительным увеличением отека и выраженной воспалительной реакцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для COVID-19 характерно возникновение и длительное поддержание провоспалительного и прокоагулянтного состояний, что напрямую указывает на эффекторную роль состояния эндотелия сосудов. Эндотелиоциты при этом могут выступать в качестве прямой мишени для вируса, а также подвергаться изменениям в ответ на хроническое воспаление. В любом случае, изменение

Таблица 1. Абсолютные и относительные площади сосудистого русла у здоровых и зараженных мышей (Me(Q1;Q3)).**Table 1. Absolute and relative areas of the vascular bed in healthy and infected mice (Me(Q1;Q3)).**

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
Площадь сосудов, мкм ²	26,29 (15,35;47,98)	60,9 (24,97;139,39) *
Площадь отека, мкм ²	29,23 (14,55;45,46)	44,45 (12,11;112,35)
Относительная площадь сосудов, %	1,99 (1,16;30,63)	4,61 (1,89;10,56) *
Относительная площадь отека, %	2,21 (1,10;30,44)	3,37 (0,92;8,51)

Примечание: * - $p \leq 0,05$

эндотелия сосудов может способствовать неблагоприятным исходам, связанным с «длительным COVID-19» [12].

Текущее экспериментальное исследование расширяет имеющиеся представления о патофизиологической основе постковидных нарушений ЦНС и демонстрирует структурные и функциональные изменения сосудов головного мозга у животных, перенесших COVID-19.

Полученные в ходе морфологического анализа данные о наличии периваскулярного отека и сосудистой дилатации у животных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, полностью сопоставимы с представленными в литературе результатами клинических исследований. Так в исследовании Suwanto S, Ferrriastuti W., авторы также демонстрируют, что при проведении магнитно-резонансной томографии у пациентов с постковидным синдромом на FLAIR-взвешенных изображениях нередко регистрируются гиперинтенсивные сигналы в белом веществе, свидетельствующие о периваскулярной отёчности [13]. Представленные в литературе результаты аутопсийных исследований головного мозга при COVID-19 демонстрируют наличие периваскулярного отёка, расширения сосудов, инфильтрации Т-лимфоцитами и разрушения сосудистых стенок [14]. Эти изменения сопровождаются локальной гипоперфузией, несмотря на общее расширение сосудистого русла, что объясняется стазом, микротромбозами и нарушением ламинарного тока [15].

Инфекция COVID-19 способствует развитию комплексных нарушений цереброваскулярной регуляции, в центре которых находится патологическая вазодилатация сосудов и связанное с ней формирование периваскулярного отёка. Ранее было показано, что основной клеточной мишенью SARS-CoV-2 служит АПФ2 - естественный фактор гемососудистой регуляции, широко экспрессирующийся на поверхности эндотелия сосудов головного мозга [6,7].

Прямое инфицирование клеток эндотелия приводит к повреждению сосудистой стенки, нарушению ауторегуляции и устойчивому рас-

ширению капилляров и артериол. Этот процесс сопровождается снижением вазомоторной реактивности, что проявляется парадоксальной неспособностью сосудов адекватно реагировать на изменения метаболических потребностей ткани [15].

Кроме того, блокирование АПФ2 и усиление негативной активности АПФ приводит к нарушению ренин-ангиотензиновой ферментной оси, что провоцирует прооксидативные и провоспалительные процессы в сосудистом эндотелии [16].

Посредником между ЦНС и иммунной системой мозга является ГЭБ. Как показали предыдущие модельные исследования, нарушение защитной функции ГЭБ происходит в результате деградации контактных белков на поверхности эндотелиоцитов вследствие репликации вирусов в эндотелиальных клетках [17]. Нарушение защитных механизмов вызывает нейровоспаление, влекущее за собой весь спектр неврологических нарушений, выявляемых при COVID-19 [18]. Нейровоспалительный ответ включает в себя гиперэкспрессию молекул иммунной защиты, активацию окислительных процессов, вызывающих апоптоз нейронов, что служит основой для развития неврологических осложнений в постковидном периоде [19].

Таким образом, с учетом накопленного опыта представляется вероятным, что сосудистая дилатация при SARS-CoV-2-инфекции не является адаптивной реакцией, а представляет собой патологический процесс, способствующий нарушению церебральной перфузии и развитию отёка. Эти изменения составляют морфофункциональную основу для развития патологической неврологической симптоматики, наблюдаемой у пациентов в рамках постковидного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании продемонстрировано, что структурные изменения в сосудах головного мозга после перенесенного COVID-19 носят неспецифический характер. В гистопатологической картине наблюдается существенное расширение

сосудов, которое одновременно сопровождается значительным увеличением отёка и выраженной воспалительной реакцией, что, по нашему предположению, согласующемуся с данными других исследований, обусловлено преимущественно вторичным вовлечением нервной системы в патологический процесс.

Учитывая высокую частоту сосудистых нарушений у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19, важным направлением дальнейших исследований остаётся разработка методов ранней диагностики сосудистой дисрегуляции, а также терапевтических стратегий, направленных на стабилизацию сосудистого тонуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niazkar H. R., Zibae B., Nasimi A., Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-1671. doi:10.1007/s10072-020-04486-3.
2. Liotta E. M., Batra A., Clark J. R., Shlobin N. A., Hoffman S. C., Orban Z. S., Koralknik I. J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-2230. doi:10.1002/acn3.51210.
3. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23(5):14. doi:1007/s11940-021-00669-1.
4. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., Seal S.M., Battaglini D., Fanning J., Suen J., Robba C., Fraser J., Cho S.M. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;434:120162. doi:10.1016/j.jns.2022.120162.
5. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R. E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. doi:10.1002/jmv.25915.
6. Fabbri V. P., Riefolo M., Lazzarotto T., Gabrielli L., Cenacchi G., Gallo C., Aspide R., Frascaroli G., Liguori R., Lodi R., Tonon C., D'Errico A., Foschini M. P. COVID-19 and the brain: the neuropathological Italian experience on 33 adult autopsies. *Biomolecules.* 2022;12(5):629. doi:10.3390/biom12050629.
7. Dunai C., Collie C., Michael B. D. Immune-mediated mechanisms of COVID-19 neuropathology. *Front Neurol.* 2022;13:882905. doi:10.3389/fneur.2022.882905.
8. Кокаева И. О., Жернакова Ю. В., Блинова Н. В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений Системные гипертензии. 2022;19(4):37-44. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-37-44.
9. South A. M., Diz D. I., Chappell M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318(5): H1084-H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.
10. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20(6): 807-811. doi:10.2174/1871530320666200427112902.
11. Omidian N., Mohammadi P., Sadeghalvad M., Mohammadi-Motlagh H.R. Cerebral microvascular complications associated with SARS-CoV-2 infection: How did it occur and how should it be treated? *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113534. doi:10.1016/j.biopha.2022.113534.
12. Klok F. A., Kruip M., van der Meer N. J., Arbous M. S., Gommers D., Kant K. M., Kaptein F. H. J., van Paassen J., Stals M. A. M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
13. Suwanto S., Ferrriastuti W. Posterior reversible encephalopathy syndrome on COVID-19. *Radiology Case Reports.* 2022;17(9):3415-3418. doi:10.1016/j.radcr.2022.06.081.
14. Wenzel J., Lampe J., Müller-Fielitz H., Schuster R., Zille M., Müller K., Krohn M., Körbelin J., Zhang L., Özorhan Ü., Neve V., Wagner J.U.G., Bojkova D., Shumliakivska M., Jiang Y., Fähnrich A., Ott F., Sencio V., Robil C., Pfefferle S., Sauve F., Coêlho C.F.F., Franz J., Spiecker F., Lembrich B., Binder S., Feller N., König P., Busch H., Collin L., Villaseñor R., Jöhren O., Altmeppen H.C., Pasparakis M., Dimmeler S., Cinatl J., Püschel K., Zelic M., Ofengeim D., Stadelmann C., Trottein F., Nogueiras R., Hilgenfeld R., Glatzel M., Prevot V., Schwaninger M. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci.* 2021;24(11):1522-1533. doi:10.1038/s41593-021-00926-1.
15. Haidar M. A., Shakkour Z., Reslan M. A., Al-Haj N., Chamoun P., Habashy K., Kaafarani H., Shahjouei S., Farran S. H., Shaito A., Saba E. S., Badran B., Sabra M., Kobeissy F., Bizri M. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue

damage. *Neural Regen Res.* 2022;17(6):1228-1239. doi:10.4103/1673-5374.327323.

16. Гомазков О.А. Ковид-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга. *Успехи современной биологии.* 2021;141(5):457-466. doi:10.31857/S0042132421050033.

17. Leda A.R., Bertrand L., Andras I.E. et al. Selective disruption of the blood-brain barrier by Zika virus. *Front. Microbiol.* 2019;10:2158. doi:10.3389/fmicb.2019.02158.

18. Erickson M.A., Dohi K., Banks W.A. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19(2):121-130. doi:10.1159/000330247.

19. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2018;38:e90-e95. doi:10.1161/atvbaha.118.310367.

REFERENCES

1. Niazkar H. R., Zibae B., Nasimi A., Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-1671. doi:10.1007/s10072-020-04486-3.

2. Liotta E. M., Batra A., Clark J. R., Shlobin N. A., Hoffman S. C., Orban Z. S., Korálnik I. J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-2230. doi:10.1002/acn3.51210.

3. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23(5):14. doi:1007/s11940-021-00669-1.

4. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., Seal S. M., Battaglini D., Fanning J., Suen J., Robba C., Fraser J., Cho S. M. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;434:120162. doi:10.1016/j.jns.2022.120162.

5. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R. E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. doi:10.1002/jmv.25915.

6. Fabbri V. P., Riefolo M., Lazzarotto T., Gabrielli L., Cenacchi G., Gallo C., Aspide R., Frascaroli G., Liguori R., Lodi R., Tonon C., D'Errico A., Foschini M. P. COVID-19 and the brain: the neuropathological Italian experience on 33 adult autopsies. *Biomolecules.* 2022;12(5):629. doi:10.3390/biom12050629.

7. Dunai C., Collie C., Michael B. D. Immune-mediated mechanisms of COVID-19 neuropathology.

Front Neurol. 2022;13:882905. doi:10.3389/fneur.2022.882905.

8. Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova. Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications. *Systemic Hypertension.* 2022;19(4):37-44. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-37-44.

9. South A. M., Diz D. I., Chappell M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318(5): H1084-H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.

10. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20(6): 807-811. doi:10.2174/1871530320666200427112902.

11. Omidian N., Mohammadi P., Sadeghalvad M., Mohammadi-Motlagh H.R. Cerebral microvascular complications associated with SARS-CoV-2 infection: How did it occur and how should it be treated? *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113534. doi:10.1016/j.biopha.2022.113534.

12. Klok F. A., Kruip M., van der Meer N. J., Arbous M. S., Gommers D., Kant K. M., Kaptein F. H. J., van Paassen J., Stals M. A. M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.

13. Suwanto S., Ferriastuti W. Posterior reversible encephalopathy syndrome on COVID-19. *Radiology Case Reports.* 2022;17(9):3415-3418. doi:10.1016/j.radcr.2022.06.081.

14. Wenzel J., Lampe J., Müller-Fielitz H., Schuster R., Zille M., Müller K., Krohn M., Körbelin J., Zhang L., Özorhan Ü., Neve V., Wagner J.U.G., Bojkova D., Shumliakivska M., Jiang Y., Fähnrich A., Ott F., Sencio V., Robil C., Pfefferle S., Sauve F., Coêlho C.F.F., Franz J., Spiecker F., Lembrich B., Binder S., Feller N., König P., Busch H., Collin L., Villaseñor R., Jöhren O., Altmeyden H.C., Pasparkis M., Dimmeler S., Cinatl J., Püschel K., Zelic M., Ofengeim D., Stadelmann C., Trottein F., Nogueiras R., Hilgenfeld R., Glatzel M., Prevot V., Schwaninger M. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci.* 2021;24(11):1522-1533. doi:10.1038/s41593-021-00926-1.

15. Haidar M. A., Shakkour Z., Reslan M. A., Al-Haj N., Chamoun P., Habashy K., Kaafarani H., Shahjouei S., Farran S. H., Shaito A., Saba E. S., Badran B., Sabra M., Kobeissy F., Bizri M. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue

damage. *Neural Regen Res.* 2022;17(6):1228-1239. doi:10.4103/1673-5374.327323.

16. Gomazkov O.A. Kovid-19. Kletochnye i molekularnye mehanizmy porazhenija mozga. *Uspehi sovremennoj biologii.* 2021;141(5):457-466. doi:10.31857/S0042132421050033.

17. Leda A.R., Bertrand L., Andras I.E. et al. Selective disruption of the blood-brain barrier by Zika virus. *Front. Microbiol.* 2019;10:2158. doi:10.3389/fmicb.2019.02158.

18. Erickson M.A., Dohi K., Banks W.A. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19(2):121-130. doi:10.1159/000330247.

19. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2018;38:e90-e95. doi:10.1161/atvbaha.118.310367.