

УДК 612

НЕЙРОТРОПИЗМ КАК МЕХАНИЗМ ПОРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОРОНАВИРУСА

© 2022 г. О. А. Гомазков*

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия*

**e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru*

Поступила в редакцию 15.04.2022 г.

После доработки 18.04.2022 г.

Принята к публикации 18.04.2022 г.

Клинические данные свидетельствуют, что COVID-19 сопровождается многими симптомами поражения центральной и периферической нервной системы. В данной статье нейротропизм коронавирусов рассматривается в качестве основного механизма поражения нервной ткани и сопутствующей дисфункции ЦНС. Новые данные демонстрируют дополнительные механизмы трансфекции коронавируса. Описание некоторых трансмембранных белков (нейропилина и др.) послужило дополнительным аргументом для изучения нейротропизма SARS-CoV-2, поскольку эти молекулы выступают как кофакторы трансфекции вируса в тканях легких, мозга и других органов. Изучение повреждающего эффекта SARS-CoV-2 на уровне отдельного нейрона формулируется как рабочая задача при исследованиях нейротропизма. Описан новый подход биомедицинского анализа – методология органоидов, активно используемый в настоящее время для моделирования взаимоотношений хозяин–патоген. Многочисленные сведения о патогенезе COVID-19 свидетельствуют, что астроциты и микроглия оказываются мишенями SARS-CoV-2. Таким образом, нейровоспаление можно считать проявлением нейротропизма и следствием нейральных и психических осложнений патогенеза.

Ключевые слова: COVID-19, нейротропизм, SARS-CoV-2, неврологические осложнения, органоиды, нейроглия

DOI: 10.31857/S0042132422040068

ВВЕДЕНИЕ

Развитие событий, связанных с пандемией COVID-19, пробудило масштабные исследования патогенеза этого заболевания, сложного комплекса сопутствующих негативных процессов и последствий. Анализ клинического опыта показывает, что патогенез респираторного дистресс-синдрома, вызываемого вирусом SARS-CoV-2, приобрел огромный диапазон проявлений. Речь идет о клинических нарушениях целых систем, отдельных органов, тканей, биохимических реакций. COVID-19 развивается как диссонанс клеточно-молекулярных процессов, служащих обоснованием для определения звеньев патогенеза. Типичным клиническим проявлением COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение легких с выраженной микроангиопатией в форме двусторонней пневмонии. Системная инфекция сопровождается резким увеличением циркулирующих в крови хемокинов и интерлейкинов, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попадают в головной мозг. Клинические материалы свидетельствуют о разнообразной симптоматике непосредственных

или отдаленных нейродегенеративных и психических расстройств.

Данные о нейроинвазивном потенциале SARS-CoV-2 подтверждают поражение структур головного мозга и периферической нервной системы. Конкретизация патогенеза, выявление клеточных и биохимических мишеней SARS-CoV-2 имеют значение для определения стратегии терапии. В данном изложении учитываются такие аспекты патогенеза COVID-19, которые позволяют анализировать клеточные и биохимические механизмы вирусной инвазии, ведущей к разнообразным формам нейродегенеративных и психических осложнений.

Нейротропизм относят к ведущим механизмам нейродеструктивного влияния SARS-CoV-2. Данные экспериментальных исследований служат предваряющей темой трактовки механизмов клеточного тропизма коронавирусов. Помимо традиционного рассмотрения ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) как главного транспортера для внедрения коронавируса, анализируется участие сопутствующих молекул (нейропилинов и других белков) – усилителей трансфекции, способствующих нейротропизму SARS-CoV-2. Проникнове-

нию вируса в ткани мозга сопутствуют процессы, в которых ведущую роль играет диссонанс иммунной защиты. Поражение систем головного мозга является следствием нейровоспаления как измененного фенотипа клеток микроглии и астроцитов. Клинические исследования свидетельствуют, что астроциты и микроглия оказываются мишенями нейротропных вирусов, включая SARS-CoV-2. Феномен нейротропизма SARS-CoV-2 нередко оказывается продленным в постковидный период, оставляя след в виде нейродегенеративных проявлений, но еще более – нейропсихических расстройств.

КОВИД И ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Клинический опыт включает значительный материал, свидетельствующий о негативных влияниях коронавируса на функции головного мозга, о проявлениях нейротропизма и нейроинвазии, которые становятся причинами нейродегенеративных и нейропсихических расстройств при COVID-19. Исходные процессы патогенеза: экспрессия цитокинов, дисфункция эндотелия, нейровоспаление, гиперкоагуляция, иммунотромбоз – определяют масштабность полиорганной патологии (Correia et al., 2020; Tzivgoulis et al., 2020; Morgado et al., 2021). Рассмотрение клинических историй позволяет определить клетки мозга как вторую по значимости патогенетическую мишень при COVID-19, которая нуждается в ранней защите от нейроинвазии (Li Z. et al., 2020). Отмечается осложненный фон заболеваний у пациентов с коморбидной симптоматикой, в первую очередь с возрастными, нейродегенеративными и психическими дисфункциями. Отдельным направлением изучения стали постковидные осложнения (Costas-Carrera et al., 2022).

Неврологические манифестации в остром периоде COVID-19 включают нарушения мозгового кровообращения и системные церебральные расстройства. Развитие ишемии затрагивает мелкие перфорирующие сосуды, нарушает кровоснабжение лимбических зон головного мозга (Соколова, Федин, 2020). Такие расстройства мозгового кровообращения обычно характеризуются как осложнения ишемической болезни, артериальной гипертензии, тромботических проявлений диабета (Гусев и др., 2020).

Данные эпидемиологии и посмертного исследования головного мозга позволяют предположить, что вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут способствовать обострению болезни Альцгеймера. Результаты предыдущего периода исследований показали, что вирусные фрагменты штаммов CoVs обнаруживались в образцах головного мозга совместно с патогенным бета-амилоидом. Области мозга, повреждаемые вирусом, относятся

к лимбической системе коры и подкорковых структур, которые связаны с памятью и когнитивными процессами (Arbour et al., 2000).

Нарастающее число случаев представляет доказательство нейропсихических проявлений, связанных с COVID-19. Клинические протоколы документируют разнообразие характерных симптомов: посттравматические стрессовые состояния, депрессия, тревожность, обсессивно-компульсивные явления, впервые возникающий психоз, нейрокогнитивный синдром и др. (Федин, 2021). Внедрение вируса в ткани головного мозга может сопровождаться церебральной дисфункцией с когнитивными нарушениями, в первую очередь у ослабленных или пожилых пациентов. Эти расстройства могут быть вызваны нарушенной функцией эндотелия и нейровоспалением (Steardo et al., 2020).

Таким образом, большое количество клинических отчетов и обзоров описывает широкий спектр неврологических симптомов, которые имеют место у пациентов COVID-19. Ключевым остается вопрос: какая часть клинических признаков определяется непосредственным влиянием вируса, а какая – является следствием сопряженных патологических процессов, вызванных инфицирующим воздействием? Такая постановка проблемы соответствует выделению нейротропизма для конкретизации клеточных и молекулярных компонентов патогенеза и определения новых мишеней фармакотерапии.

НЕЙРОТРОПИЗМ. БИОХИМИЯ И КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ АГРЕССИИ SARS-CoV-2

Известное в современной медицинской литературе понятие нейротропизма определяется как усиление биохимических механизмов, способствующих внедрению и размножению определенных штаммов вирусов именно в нервной ткани. В основе тропизма – наличие комплементарности химических структур клетки-хозяина и лигандов вириона для реализации его репликации. Сравнение с другими штаммами коронавируса свидетельствует о типологии нейротропизма в качестве общей черты инфицирования, выраженной, однако, для SARS-CoV-2 в наибольшей степени (Desforges et al., 2014; Hu et al., 2020).

Ставится вопрос о резонах, которые определяют положение о нейротропизме SARS-CoV-2 в рамках клинической панорамы COVID-19. Хотя описание механизмов нейроинвазии постоянно дополняется новыми фактами, сохраняется необходимость пояснить, является ли SARS-CoV-2 действительно нейротропным агентом или нейродеструктивные процессы есть следствие системных клеточных и биохимических процессов

COVID-19 (ElBini Dhouib, 2021). Можно акцентировать, что головной мозг, как ультрасложная и динамичная клеточно-тканевая система, может представлять привлекательную среду для репликации SARS-CoV-2. В то же время цитокиновый шторм и клеточное воспаление ведут к стохастической активации компонентов иммунной системы, провоцируя сосудистые расстройства эндотелия, иммуотромбоз, повреждение паренхимы и нейронов головного мозга. Нейродегенеративные механизмы: фосфорилирование тау-белка, агрегация синуклеина, накопление токсических белков — зарегистрированы во многих инфицированных структурах (Nath, Smith, 2021).

Представления о нейротропизме подкрепляются сведениями о присутствии ACE2 в некоторых областях головного мозга. Результаты генетического анализа показали, что фермент имеет высокую концентрацию в черной субстанции, желудочках мозга, средней височной извилине. Согласно распределению по типам клеток, экспрессия ACE2 обнаружена в возбуждающих и тормозных нейронах височной извилины и коре мозга (Chen et al., 2021). Можно полагать, что региональное присутствие в отделах мозга ACE2 как постоянного спутника трансфекции коронавируса оказывается первичным аргументом нейроинвазивного механизма.

Основные пути проникновения SARS-CoV-2 в мозг

Первичной задачей исследователей становится определение того, как вирус реализует свой нейротропизм, проникая в структуры головного мозга? Современный клинический опыт указывает на то, что SARS-CoV-2, взаимодействуя с белком ACE2, использует возможности комплексной “гематогенной” трансфекции и/или непосредственной нейрогенной инвазии в головной мозг.

Условно именуемый гематогенный путь включает повреждения сосудистого эндотелия и нарушение защитной функции ГЭБ. В модельных опытах было установлено, как пораженные клетки пропускают инфекцию в зоны головного мозга (Buzhdygan et al., 2020). Предыдущие исследования с различными штаммами SARS-CoVs показали возможность поражения нейронов, расположенных в центрах продолговатого мозга (Netland et al., 2008). Перенося эту информацию на нынешнюю ситуацию с COVID-19, следует полагать (Li Y.C. et al., 2020), что негативные исходы нередко связаны с нейроинвазивной дисфункцией кардиореспираторного центра головного мозга.

Гибель эндотелиальных клеток нарушает микросреду паренхимы мозга, обеспечивая доступность других участков для вируса (Alquisiras-Burgos et al., 2021). При патологоанатомическом исследовании установлено наличие частиц вируса SARS-CoV-2 в эндотелии микрососудов лоб-

ной доли головного мозга (Paniz-Mondolf et al., 2020). За счет распространения ACE2 в эндотелии коронавируса получает возможности полиорганного поражения большого сосудистого полотна (Baig et al., 2020).

Другая часть аргументов позволяет сформулировать транснейронную гипотезу: SARS-CoV-2 проникает в мозг через обонятельные, вкусовые и тройничные пути, особенно на ранней стадии инфекции (Liu et al., 2021). От обонятельной луковицы ведут прямые нейронные связи к миндалевидному телу, энторинальной области и гиппокампу. Проникая через решетчатую пластинку головного мозга, инфекция достигает нейронной сети, участвуя в ее поражении (Aghagholi et al., 2021).

Предприняты попытки обосновать потерю обоняния, типичный симптом COVID-19, за счет инфицирования SARS-CoV-2 обонятельной системы. Инфицирование может происходить посредством аксонального транспорта вируса через обонятельный нерв и внедрения в обонятельную область коры (Brann et al., 2020). МРТ-исследования выявили наличие вируса в эпителии носовых полостей и реснитчатых клетках пациентов на ранней фазе заболевания (Politi et al., 2020).

РНК SARS-CoV-2 обнаруживается при аутопсийных исследованиях в тех областях мозга, которые рассматриваются в качестве зон контакта с окружающей средой. У пациентов обнаружены фрагменты РНК вируса в зонах, включавших обонятельную луковицу, миндалин, энторинальную область, височный и лобный неокортекс. Эти участки головного мозга ответственны за реакции эмоциональной и пространственной памяти и выполнение когнитивных функций (Serrano et al., 2021).

SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости

Ликвор, или спинномозговая жидкость, поддерживает трофические и обменные процессы между кровью и мозгом за счет пульсирующего потока. Заражение SARS-CoV-2, как и другими коронавирусами, может происходить через эту систему. В спинномозговой жидкости пациентов обнаружено присутствие антител SARS-CoV-2, которые могут служить индикаторами инфицирующего поражения. Было продемонстрировано также наличие осколков вируса в цереброспинальной жидкости при менингоэнцефалитных проявлениях COVID-19 (Moriguchi et al., 2020). Электронная микроскопия позволяет идентифицировать в аутопсийном материале мозга следы коронавируса в нейронах и эндотелиальных клетках (Baig et al., 2020). Среди выявляемых продуктов SARS-CoV-2 — белки S1 и S2, фрагменты вирусной оболочки и нуклеопротеины (Benameur et al., 2020).

Таким образом, при сравнении клинических и биохимических исследований выделены признаки, подтверждающие нейроинвазию SARS-CoV-2.

1. У пациентов с выявленным в цереброспинальной жидкости вирусом практически отсутствовали респираторные симптомы, скорее манифестировались признаки энцефалита или демиелинизирующей патологии, что, по-видимому, обусловлено непосредственным проникновением вируса в спинномозговую жидкость.

2. Сравнительный анализ показывает, что количественное содержание SARS-CoV-2 в ликворе ассоциируется с выраженностью неврологической симптоматики: самое высокое — у пациентов с энцефалитом и меньшее — при нарушениях мозгового кровообращения, при энцефалопатии и при синдроме Гийена–Барре (Li Y.C. et al., 2021).

3. Наличие антител SARS-CoV-2 в ликворе у пациентов с интактным ГЭБ может быть доказательством прямой инвазии вируса в головной мозг. Попадая в спинномозговую жидкость, коронавирус проникает в основные области, включая ствол мозга, где расположены ядра, контролируемые кардиореспираторные функции. Проникновение SARS-CoV-2 в ствол мозга может быть одной из причин развития острой дыхательной недостаточности при COVID-19 (Dey et al., 2021).

Нейропилин и другие посредники трансфекции вируса

Данные последнего периода свидетельствуют, что в патогенезе COVID-19, помимо ACE2, выявляются дополнительные, усиливающие пути проникновения коронавируса в клетки хозяина. Участие трансмембранных белков в качестве независимых сайтов стыковки с фрагментами вируса послужило основой для новой концепции тканевого тропизма SARS-CoV-2. Новый взгляд на типологию клеточного тропизма SARS-CoV-2 допускает присутствие (экспрессию) молекулярных посредников трансфекции вируса: мембраносвязанной сериновой протеазы TMPRSS2, фурина, катепсина L, басигина, нейропилина-1 (NRP-1) (Coutard et al., 2020; Daly et al., 2020). Одним из новых участников патогенеза COVID-19 оказывается белок нейропилин (Sarabipour, Mac Gabhann, 2021).

Нейропилины — это особая группа гликопротеинов, много лет пребывавшая вне интереса биологов и патофизиологов. Обнаруженный в развивающемся головном мозге, нейропилин был идентифицирован как нейропиль — рецептор развития аксонов (Kawakami et al., 1996). Исследования, выполненные в доковидный период, представляют обобщенную картину процессов с участием нейропилинов NRP-1 и NRP-2. Благодаря разнообразию связей, нейропилины причастны к миграции и инвазии различных клеток, мембран-

ным нарушениям, ангиогенезу и др. Нейропилины являются связующими компонентами, участвующими в контроле многих физиологических процессов (Plein et al., 2014; Kofler, Simons, 2016).

NRP-1 — и host factor клеточного проникновения SARS-CoV-2, и компонент усиления контактиозности (Perez-Miller et al., 2021). В традиционной трактовке связывающий домен структуры коронавируса взаимодействует исключительно с ACE2; согласно новым данным, эндогенная протеаза фурина за счет S1- и S2-фрагментов вируса формирует связь с рецепторами нейропилинов. В качестве контрольного доказательства установлено, что блокирование этого взаимодействия снижало инфекционность SARS-CoV-2 в культуре клеток (Kielian, 2020; Daly et al., 2020). Аутопсийный анализ клеток обонятельного эпителия у больных COVID-19 показал, что NRP-1 облегчает проникновение и усиливает патогенные эффекты коронавируса (Cantuti-Castelvetri et al., 2020).

Для изучения NRP-1 в отдельных структурах головного мозга человека был использован метод секвенирования. Экспрессия РНК была самой высокой в гиппокампе, в сравнении с обонятельной областью, базальными ганглиями, таламусом, гипоталамусом, средним мозгом. Отсюда следует заключение о большом разнообразии возможных неврологических проявлений при COVID-19. Анализ путей вирусной инвазии при COVID-19 выявляет комплексный механизм неврологических осложнений. Появление в поле зрения нового фактора — NRP-1 — дополняет представление о нейротропизме SARS-CoV-2 новыми деталями биохимических инцидентов (Davies et al., 2020).

Таким образом, если до недавнего времени представления о проникновении SARS-CoV-2 в клетки хозяина связывались преимущественно с ролью ACE2 в качестве уникального посредника (Hopkins et al., 2021), новые данные демонстрируют другие механизмы, усиливающие трансфекцию коронавируса при COVID-19.

Участие некоторых трансмембранных белков послужило новым аргументом тканевого тропизма SARS-CoV-2, когда эти эндогенные соединения действуют как кофакторы трансфекции вируса в ткани легких, мозга и других органов пациента (Sarabipour, Mac Gabhann, 2021).

Следует, однако, оговориться, что на примере нейропилинов их распространенность по многим тканям и сопряженность с патогенетическими процессами иммунотромбоза и поражения органов требует контроля и избирательной стратегии таргетной терапии (Гомазков, 2022).

МЕТОДОЛОГИЯ ОРГАНОИДОВ – НОВЫЙ ПОДХОД В АНАЛИЗЕ НЕЙРОТРОПИЗМА

Органоиды как субклеточные модельные системы

Изучение механизмов повреждающего эффекта SARS-CoV-2 на уровне нейрона формулируется как рабочая задача анализа нейротропизма. Очевидные сложности прижизненного исследования клеточных и молекулярных процессов побуждают к использованию новых методологий. Значительное распространение новый подход получил в изучении клеточного тропизма и механизмов поражения, вызываемого инвазией SARS-CoV-2 (Katsura et al., 2020; Ramani et al., 2020; Yang et al., 2020).

Метод органоидов головного мозга предполагает создание модельных систем из эмбриональных стволовых или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, демонстрируя разнообразные подходы к применению этого инструмента в регенеративной медицине. Эти системы охарактеризованы как трехмерные (3D) клеточные структуры, поскольку они отражают цитоархитектуру тканей, сходную с развивающимися элементами мозга (Renner et al., 2017). Первые опыты с трехмерной (тканевой) системой органоидов посвящены фенотипическому анализу головного мозга. Метод использован в изучении коры мозга человека и некоторых форм нейрональных расстройств (Lancaster et al., 2013). Исследования показали большую ценность органоидов в качестве экспериментальных платформ, в данном случае – исследований, связанных с патогенезом COVID-19 (Lv et al., 2021). Использование органоидов предоставляет возможность выявления тканеспецифических форм взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками хозяина (Tiwari et al., 2021).

Моделирование эффектов SARS-CoV-2 на уровне отдельного нейрона

Экспериментально выявленный нейротропизм SARS-CoV-2 – его селективная инвазивность относительно различных структур мозга – рассматривается в качестве причины нейрональной дисфункции COVID-19. Была использована созданная на основе hPSC платформа субклеточных микроструктур коры головного мозга, гиппокампа, гипоталамуса и среднего мозга, подвергнутых воздействию реконвалесцентной сыворотки пациента. Идентичность клеток, получаемых в модельной системе, подтверждалась иммунным маркированием белков MAP2, PU.1 и GFAP (Ramani et al., 2021).

В серии работ установлено, что вирус может продуктивно заражать нейроны коры мозга и нейральные прогениторы в трехмерных системах (Мао, Jin, 2020; Zhang et al., 2020). Сравнительные исследования штаммов коронавируса продемонстрировали особую способность SARS-CoV-2 репли-

цироваться в различных типах нервных клеток (Chu et al., 2020). Инкубация с SARS-CoV-2 приводила к накоплению вирусных частиц, которое сопровождалось повышением уровня вирусной РНК (Bullen et al., 2020). Аутопсийные материалы подтверждали наличие фрагментов SARS-CoV-2 в нейронах коры у больных COVID-19 (Song et al., 2021).

Результаты последующих экспериментов выявили деструкцию органоидных клеток хорoidalного сосудистого сплетения желудочков мозга под действием SARS-CoV-2 (Jacob et al., 2020). Поражение хорoidalных клеток вызывает увеличенную вирусную репликацию РНК, экспрессию иммунного ответа, нейровоспаление и массивированный апоптоз (Pellegrini et al., 2020).

Модели органоидов и выявление пособников вирусной трансфекции

С выявлением ключевой роли ACE2 в проникновении SARS-CoV-2 в ткани легких основное внимание было привлечено к этому ферменту. В самом деле, ACE2 играет роль Троянского коня и служит высокоаффинным акцептором вируса.

Применение новых клеточных технологий позволяет представить более тонкие аргументы для доказательства обязательной роли ACE2 в тканевой трансфекции вируса. В экспериментах на культурах эндотелиальных клеток человека, полученных из легких, почек, сердца и головного мозга, на фоне нокаутного удаления ACE2 установлено отсутствие инфицирующего действия SARS-CoV-2. Результаты подтверждались обратным контролем с внесением в культуры рекомбинантных белков ACE2 и с последующим увеличением титров инфицирования и лизиса эндотелиальных клеток. Инфекция SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток на фоне экспрессированного ACE2 вызывала прокоагуляционные и воспалительные реакции, типичные для патогенеза COVID-19 (Conde et al., 2020).

Исследования на 3D-модели нейронов человека показали, что, хотя органоиды экспрессируют низкий уровень ACE2, нейроны человека действительно служат активной мишенью для SARS-CoV-2. При поражении вирусом органелл коры головного мозга отмечается гиперфосфорилирование тау-белка и гибель нейронов (Ramani et al., 2020). Кроме того, в экспериментах с органоидами мозга человека, обработанными антителами против ACE2, отмечалось лишь небольшое снижение вирусной трансфекции, что косвенно свидетельствует о возможной роли дополнительных факторов, способствующих репликационной активности SARS-CoV-2 (Yang et al., 2020). Новые факты позволяют допустить участие других “сопроводителей” проникновения вируса и могут объяснить, почему SARS-CoV-2 имеет столь большой

спектр мишеней поражения в различных органах человека. При использовании модельных платформ органоидов легких и головного мозга подтверждено участие в инфекции SARS-CoV-2 нейропилина-1 (NRP-1), катепсина L1 (CTSL1), фурина (PACE), базигина (BSG = CD147) (Tiwari et al., 2021).

Суммируя приведенную информацию, можно выделить несколько позиций, иллюстрирующих концепцию нейротропизма SARS-CoV-2.

1. Использование органоидов как нового подхода биомедицинского анализа предоставило возможности моделирования взаимодействия хозяина и патогена. Диапазон тканей человека, “привлекательных” для инфицирования вирусом, включает значительное разнообразие органов и клеточных структур.

2. Эксперименты с использованием платформ органоидов головного мозга подтвердили акцепцию вируса SARS-CoV-2 в нейронах и других типах клеток в качестве доказательства нейротропности и реплицирования (рис. 1). Эти материалы послужили подтверждением аутопсийных и аналитических *in silico* исследований SARS-CoV-2 в структурах головного мозга при COVID-19.

3. Деструктивная активность в органоидах подтверждает способность вируса непосредственно поражать клетки мозга. Органоидные методы иллюстрируют ограниченную тропность SARS-CoV-2 в отношении нейронов и астроцитов нескольких областей мозга, однако существенно более высокую приверженность к поражению хороидного сосудистого сплетения желудочков.

4. Представленные результаты иллюстрируют концепцию нейротропизма как механизма патогенеза SARS-CoV-2. Как обсуждалось ранее, нейротоксические эффекты не могут быть вызваны только вирусом, но также обусловлены индуцированными процессами цитоиммунной токсичности, сосудистого воспаления, тромбоза. Инфекция SARS-CoV-2 органоидов демонстрирует нарушенный контроль транскрипции, нарушение клеточной функции и повышенную гибель клеток.

Аналитическая картина использования комбинаций органоидов представляет новый уровень патофизиологического исследования нейропатологии SARS-CoV-2. Результаты предоставляют доказательства выраженного нейротропизма SARS-CoV-2 и конкретизации отделов и клеток головного мозга, подверженных вирусной агрессии (Song et al., 2021).

*Органоиды клеток мозга.
Ограничения и перспективы*

Несмотря на документальность представленного материала, относительная универсальность методов с использованием платформ органоидов

может быть, однако, ограничена. Авторы, описывающие доказательные результаты исследований, высказывают ряд положений, влияющих на интерпретацию (Jacob et al., 2020; Ramani et al., 2021; Trevisan et al., 2021). Вероятно, может быть оспорена структурная и функциональная адекватность платформ, получаемых на основе трансформируемых стволовых клеток, поскольку искусственные модели воспроизводятся в условиях ограниченного контакта с цитозольной средой. Используемое в культуре непосредственное воздействие SARS-CoV-2 отражает лишь общую схему контагиозности на материале органоидов. Клиническая картина влияния огромного количества биохимических компонентов среды, а также интенсивность и продолжительность действия вируса, по видимому, далеки от соответствия моделям.

Тем не менее, по трактовке (Ramani et al., 2021), органоидные платформы представляют почти идеальные модельные системы изучения поражающего потенциала вирусов, нацеленных на нейральные клетки. Использование систем органоидов показало, что SARS-CoV-2 обладает определенной нейротропностью с демонстрацией молекулярных и патохимических паттернов поражения. Однако эти данные в моделировании COVID-19 остаются еще верхушкой айсберга. В целом, эта методология с большими возможностями экспериментальных вариаций демонстрирует фактологию вирусного нейротропизма и реперные точки регуляторного контроля. Данный подход служит лабораторным дополнением к огромному массиву клинических работ. Система модельного клеточного скрининга может быть также использована в поиске новых целевых терапевтических средств.

НЕЙРОГЛИЯ КАК ФАКТОР НЕЙРОТРОПИЗМА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Микроглия представляет собой нейрональные мононуклеарные фагоциты с характерной клеточной организацией и специфической экспрессией генов. Клетки микроглии как основные нейроиммунные стражи мозга постоянно отслеживают изменения в окружающей среде, реагируя на появление патогенов, токсинов или клеточных обломков. В экспериментах (Nickman et al., 2013) при использовании прямого секвенирования РНК для определения транскриптомов установлено, что микроглия синтезирует особые белки сенсорного распознавания. При этом демонстрируются нейропротекторные или нейротоксические ответы как форма реагирования на чужеродные агенты.

Цитокиновый шторм представляет собой амплифицирующийся процесс высвобождения провоспалительных цитокинов, который является основным фактором развития острого респираторного синдрома.

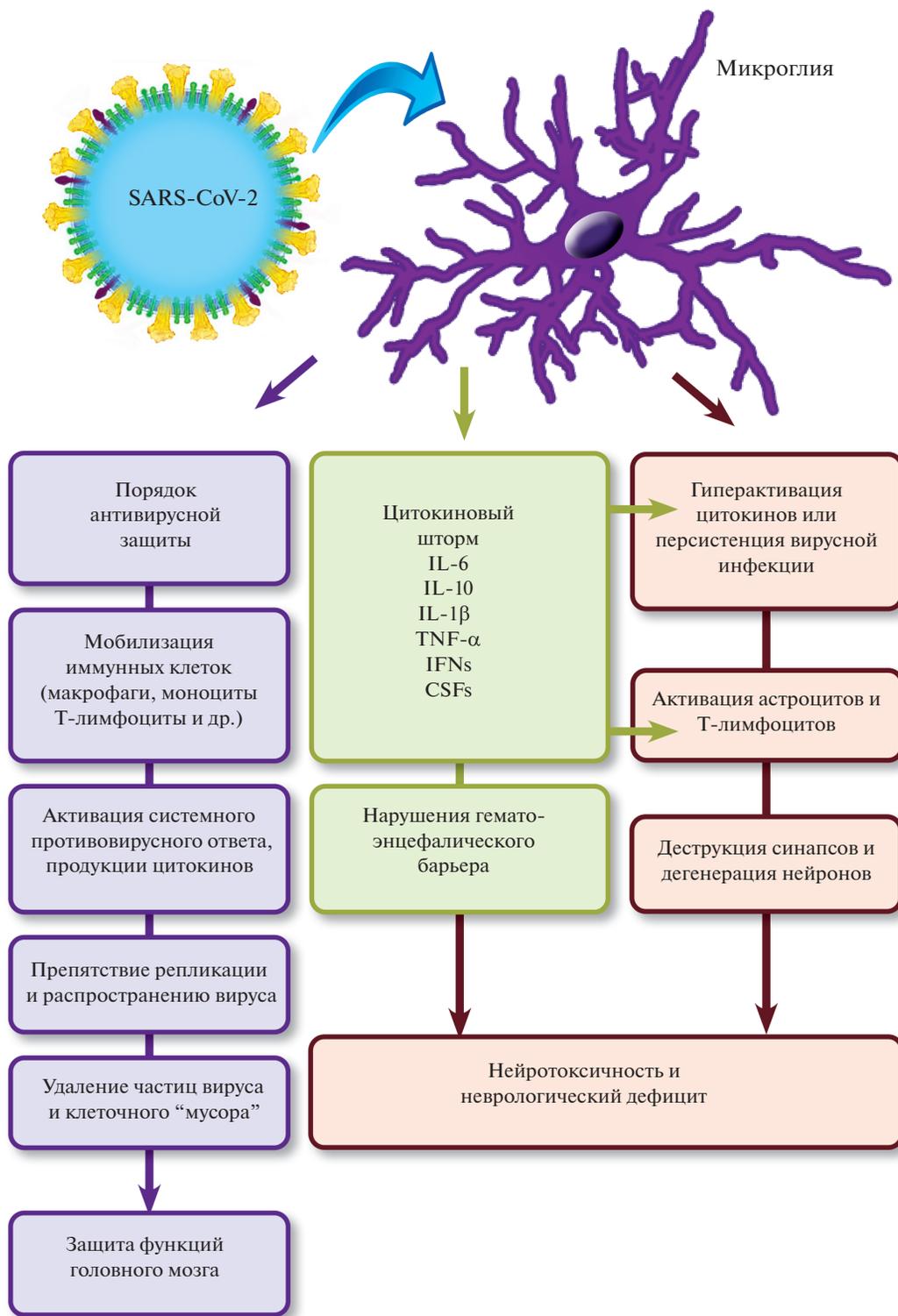


Рис. 1. Моделирование инфекции органов SARS-CoV-2 с использованием технологии органоидов *in vitro* (по: Trevisan et al., 2021, адаптировано). С применением технологии стволовых клеток и органоидов были исследованы механизмы действия коронавируса SARS-CoV-2 на структуры эпителия легких человека, ЦНС, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Архитектуру и физиологию различных тканей и органов можно воспроизвести в двухмерных и трехмерных культурах дифференцированных клеток и органоидов человека. Эти клеточные системы *in vitro* создаются из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, первичных клеток, клеточных линий и биоптатов тканей *ex vivo*. Совместное культивирование с иммунными клетками позволяет представить возможные ответы противовоспалительных иммунных систем клеток-хозяев на воздействие вирусного агента. Результаты исследований продемонстрировали потенциал моделей *in vitro* для анализа вирусного тропизма и ответа клеток-хозяев.

торного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной дисфункции при COVID-19. Однако, как свидетельствует клинический опыт, нередко цитокиновый шторм и последующее клеточное воспаление ведут к стохастической активации компонентов иммунной системы, провоцируя повреждение паренхимы и нейронов головного мозга. В итоге цитокины могут быть непосредственными (за счет селективного нейротропизма) или опосредованными (при нарушении ГЭБ) факторами нейротоксичности, повреждения и гибели клеток (Vargas et al., 2020; Aghagoli et al., 2021). Эти сведения служат прологом к дополнительному рассмотрению SARS-CoV-2 в качестве причины нейроинвазивных процессов при COVID-19, поскольку инфекция провоцирует трансформированную реакцию резидентных иммунных и глиальных клеток, исходно предназначенных для защиты мозга.

Микроглия как сенсор вторжения вируса

Согласно общему положению, микроглия служит основным сенсором вирусных инфекций в ЦНС (Chen et al., 2019). Микроглия оснащена молекулярными механизмами распознавания, которые, активируя внутриклеточные сигнальные каскады, способствуют экспрессии антивирусных цитокинов (Dantzer, 2018). Непосредственное внедрение вируса в нервную систему и его репликация влияют на прямую инфекцию иммунных клеток, недостаточность врожденного иммунного ответа, нарушение регуляции цито- и хемокинов, аутоиммунитет и дисфункцию нейронов (Awogbindin et al., 2021).

Серии публикаций подтверждают, что микроглия использует молекулярные паттерны распознавания DAMPs/PAMPs (damage-associated molecular patterns/pathogen-associated molecular patterns) с включением внутриклеточных сигнальных процессов, стимулируя механизмы транскрипции и, соответственно, экспрессии защитных цитокинов (Furr, Marriott, 2012). Вирусные эпитопы распознаются рецепторными структурами плазматической мембраны в эндосомах и в цитоплазме иммунных клеток (Pichlmair, Reis e Sousa, 2007; Pedraza et al., 2010). Специализированные мембранные структуры моноцитов и макрофагов, идентифицированные как Toll-подобные рецепторы, сканируют фрагменты патогенов (Ronald, Beutler, 2010). Активация Toll-подобных рецепторов структурами PAMPs и DAMPs запускает сигнальный каскад, который завершается синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов (O'Neill et al., 2013). Клинический анализ COVID-19 свидетельствует, что при энцефалопатии с полиорганной дисфункцией отмечается повышенный уровень маркеров системного воспаления (Cummins et al., 2020; Helms et al., 2020; Koralnik, Tyler, 2020).

Нейровоспаление. Иммунные клетки как посредники вирусной агрессии

Важным этапом патогенеза оказывается инфильтрация в ткани головного мозга инфицированных иммунных клеток. Вирусы могут проникать с клетками, выполняющими роль своеобразного транспортера. Моноциты, нейтрофилы и Т-клетки проникают в мозг через сосудистую сеть мозговых оболочек и сосудистое сплетение, обозначая путь вирусной агрессии (Bergmann et al., 2006; Engelhardt et al., 2017).

Особенности иммунного ответа позволяют сформулировать (Tavčar et al., 2021) общий взгляд на многослойную картину патофизиологических процессов. Системное воспаление, которое развивается после заражения SARS-CoV-2, обусловлено гиперактивацией врожденной иммунной системы и высвобождением провоспалительных медиаторов. Эти сопряженные реакции служат клиническим признаком COVID-19. Нейровоспаление включает экстенсивную активацию глиальных клеток, рилизинг провоспалительных цитокинов, антиоксидантов, свободных радикалов и нейротрофических факторов. В соответствии с положением о двойном (нейротоксическом и протективном) фенотипе этих процессов подчеркивается зависимость от возраста пациентов, инфекционных стимулов и патофизиологического состояния, что является особенно актуальным при COVID-19 (Matias et al., 2019).

Клинические материалы свидетельствуют, что реактивный фенотип, индуцированный вирусом SARS-CoV-2, играет роль в поддержании нейровоспаления как ведущая причина нейродегенеративных и психических расстройств (Merad, Martin, 2020; Murta et al., 2020; Valenza et al., 2021). Активация микроглии в пораженных областях отмечается в большей части клинических случаев COVID-19. Частота выявления фрагментов коронавируса намного выше в зонах мозга с микроглиозом или лимфоцитарной инфильтрацией, по сравнению с участками гипоксических или сосудистых повреждений (Li Y.C. et al., 2021).

Суммируя эти данные, можно выстроить последовательность процессов нейротропизма вирусной инвазии.

1. Повреждение эндотелиальных клеток и нарушение защитных функций ГЭБ ведет к трансдукции провоспалительных сигналов с периферии в паренхиму мозга с активированием воспалительного ответа микроглии и астроцитов.

2. Глиальные клетки, астроциты и микроглия играют ключевую роль в патогенезе воспалительных и дегенеративных расстройств и могут рассматриваться (Vargas et al., 2020) как нейротропные мишени вирусов SARS-CoV-2 (рис. 2).

3. Астроциты оказываются основными исполнителями в системе нейровоспаления: акцепция

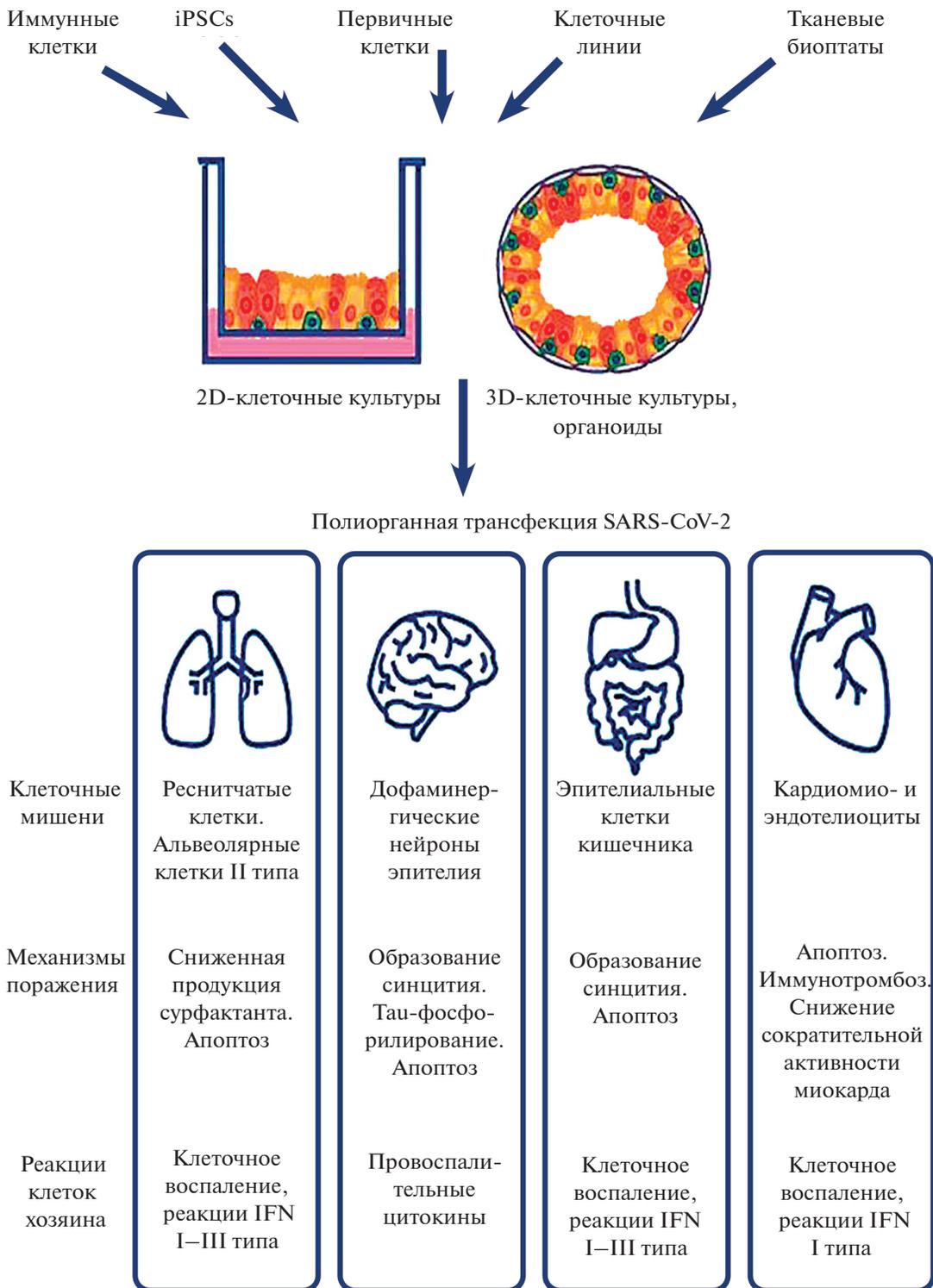


Рис. 2. Соотношение нейродеструктивного влияния SARS-CoV-2 и противовирусной защиты с участием иммунных механизмов микроглии (по: Vargas et al., 2020, адаптировано). Клетки микроглии действуют как механизм иммунного ответа, необходимого для предупреждения вирусного влияния и активации системного противовирусного ответа. Это событие включает рекрутирование периферических моноцитов/макрофагов, усиление реакции врожденного иммунитета, повышенную продукцию цитокинов и активацию Т-клеток, комплекса механизмов, контролирующих распространение вируса. В тяжелых случаях COVID-19 чрезмерная активация клеток микроглии может способствовать негативным эффектам путем реактивации астроцитов или опосредованной Т-лимфоцитами нейротоксичности – явлений, способствующих потере синапсов и дегенерации нейронов.

вирусом ACE2 служит активации микроглии и стимулирует релизинг провоспалительных цитокинов.

4. Эти реакции влияют на трансформацию фенотипа астроцитов в реактивную форму и на стимулирование нейровоспаления в комплексе нейродеструктивных процессов при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепцию нейротропизма применительно к патогенезу COVID-19 можно рассматривать как обобщение доказательств сложного процесса. Анализ данных, полученных в последнее время в эксперименте и клинике, позволяет определить новые терапевтические решения. В данном заключении представлены основные позиции, изложенные в статье, которые обосновывают этот взгляд.

1. Серии экспериментальных исследований и клинические данные о нейроинвазивном потенциале SARS-CoV-2 подтверждают факты поражения головного мозга и периферической нервной системы. Конкретизация патогенеза, выявление клеточных и биохимических мишеней имеют значение для стратегии терапии. В данном сообщении излагаются базовые принципы, которые позволяют анализировать новые аспекты нейродегенеративных и психических осложнений в патогенезе COVID-19. В этом контексте заслуживает отдельного анализа идея нейротропизма как ведущей причины вызываемой SARS-CoV-2 инфекции, а также последующей дисфункции и поражения ЦНС пациента.

2. Головной мозг, будучи сверхсложной и динамичной клеточно-тканевой системой, может составлять привлекательную среду для репликации SARS-CoV-2. Представленные результаты иллюстрируют нейротропизм как комплексный механизм патогенеза SARS-CoV-2. Хотя описание нейроинвазии постоянно дополняется новыми фактами, сохраняется необходимость прояснить, является ли SARS-CoV-2 непосредственным нейротропным агентом или нейродеструктивные процессы есть следствие системных клеточных и биохимических изменений.

3. Анализ путей вирусной инвазии при COVID-19 выявляет последовательный механизм неврологических осложнений. До недавнего времени представления о проникновении вируса в клетки хозяина связывались преимущественно с ролью ACE2 в качестве уникального посредника; новые данные демонстрируют дополнительные механизмы трансфекции SARS-CoV-2. Описание некоторых трансмембранных белков (нейропиплина и др.) послужило новым аргументом в концепции нейротропизма, когда такие молекулы выступают кофакторами проникновения вируса в ткани легких, мозга, других органов пациента.

4. Сложности прижизненного исследования клеточных и молекулярных процессов побуждают к внедрению новых методологий. Использование моделей органоидов в качестве нового подхода биомедицинского анализа предоставило возможности моделирования взаимодействий хозяина и патогена. Диапазон тканей человека, “привлекательных” для инфицирования, включает разнообразие органов и клеточных структур. Изучение механизмов повреждающего эффекта SARS-CoV-2 на уровне отдельного нейрона формулируется как рабочая задача при исследованиях нейротропизма. Использование платформ органоидов представляет новый уровень исследования ковидной нейропатологии.

5. Проникновение инфицирующего начала в мозг пациента и следующий за этим диссонанс иммунной защиты являются проявлениями нейротропизма. Клинические материалы по COVID-19 свидетельствуют, что астроциты и микроглия оказываются мишенями вирусов SARS-CoV-2. Нейродеструктивные процессы при COVID-19 могут быть связаны с проявлениями сосудистого воспаления, иммунотромбоза, цитоиммунной токсичности. Таким образом, микроглия и нейровоспаление рассматриваются как факторы нейротропизма, нейральных и психических осложнений патологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит профессора, члена-корреспондента РАН В.В. Поройкова за долговременное сотрудничество и помощь в работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг., № 122030100170-5).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гомазков О.А. Нейропиплин – новый игрок в патогенезе COVID-19 // *Нейрохимия*. 2022. Т. 39. № 2. С. 124–130.
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация

- неврологической помощи // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 7–16.
- Соколова Л.П., Федин А.И. Когнитивные и вегетативные нарушения при новой коронавирусной болезни // Новости неврологии. 2020. № 11 (73). С. 3–12.
- Федин А.И. Неврологические осложнения COVID-19 // Новости неврологии. 2021. № 11 (85). С. 1–10.
- Aghagoli G., Gallo Marin B., Katchur N.J. et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms // Neurocrit. Care. 2021. V. 34 (3). P. 1062–1071.
- Alquisiras-Burgos I., Peralta-Arrieta I., Alonso-Palomares L.A. et al. Neurological complications associated with the blood-brain barrier damage induced by the inflammatory response during SARS-CoV-2 infection // Mol. Neurobiol. 2021. V. 58 (2). P. 520–535.
- Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // J. Virol. 2000. V. 74. № 19. P. 8913–8921.
- Awogbindin I.O., Ben-Azu B., Olusola B.A. et al. Microglial implications in SARS-CoV-2 infection and COVID-19: lessons from viral RNA neurotropism and possible relevance to Parkinson's disease // Front. Cell. Neurosci. 2021. V. 15. P. 670298.
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. 2020. V. 11. P. 995–998.
- Benamer K., Agarwal A., Auld S.C. et al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and coronavirus disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 // Emerg. Infect. Dis. 2020. V. 26. P. 2016–2021.
- Bergmann C.C., Lane T.E., Stohlman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host–virus stand-off // Nat. Rev. Microbiol. 2006. V. 4. P. 121–132.
- Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia // Sci. Adv. 2020. V. 6 (31). P. eabc5801.
- Bullen C.K., Hogberg H.T., Bahadiri-Talbot A. et al. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2 // ALTEX. 2020. V. 37 (4). P. 665–671.
- Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A. et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic *in vitro* models of the human blood-brain barrier // Neurobiol. Dis. 2020. V. 146. P. 105131.
- Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // Science. 2020. V. 370 (6518). P. 856–860.
- Chen Z., Zhong D., Li G. The role of microglia in viral encephalitis: a review // J. Neuroinflamm. 2019. V. 16. № 1. P. 76.
- Chen R., Wang K., Yu J. et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain // Front. Neurol. 2021. V. 11. P. 573095.
- Chu H., Chan J.F., Yuen T.-T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study // Lancet Microbe. 2020. V. 1. P. e14–e23.
- Conde J.N., Schutt W.S., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Recombinant ACE2 expression is required for SARS-CoV-2 to infect primary human endothelial cells and induce inflammatory and procoagulative responses // mBio. 2020. V. 11. P. e03185-20.
- Correia A.O., Feitosa P.W.G., Moreira J.L.S. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses // Neurol. Psych. Brain Res. 2020. V. 37. P. 27–32.
- Costas-Carrera A., Sánchez-Rodríguez M.M., Cañizares S. et al. Neuropsychological functioning in post-ICU patients after severe COVID-19 infection: the role of cognitive reserve // Brain Behav. Immun. Health. 2022. V. 21. P. 100425.
- Coutard B., Valle C., De Lamballerie X. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // Antiviral. Res. 2020. V. 176. P. 104742.
- Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // Lancet. 2020. V. 395. P. 1763–1770.
- Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // Science. 2020. V. 370 (6518). P. 861–865.
- Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and *vice versa* // Physiol. Rev. 2018. V. 98 (1). P. 477–504.
- Davies J., Randeve H.S., Chatha K. et al. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19 // Mol. Med. Rep. 2020. V. 22 (5). P. 4221–4226.
- Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K. et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis // Virus Res. 2014. V. 194. P. 145–158.
- Dey J., Alam M.T., Chandra S. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain // J. Med. Virol. 2021. V. 93 (3). P. 1296–1303.
- ElBini Dhoubi I. Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2 // Drug Discov. Ther. 2021. V. 14. № 6. P. 262–272.
- Engelhardt B., Vajkoczy P., Weller R.O. The movers and shapers in immune privilege of the CNS // Nat. Immunol. 2017. V. 18. P. 123–131.
- Furr S.R., Marriott I. Viral CNS infections: role of glial pattern recognition receptors in neuroinflammation // Front. Microbiol. 2012. V. 3. P. 201. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00201>
- Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382. P. 2268–2270.
- Hickman S.E., Kingery N.D., Ohsumi T.K. et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing // Nat. Neurosci. 2013. V. 16. P. 1896–1905.
- Hopkins C., Lechien J.R., Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying patho-

- physiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival // *Med. Hypotheses*. 2021. V. 146. P. 110406.
- Hu J., Jolkonnen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: similarities with other coronaviruses // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 119. P. 184–193.
- Jacob F., Pather S.R., Huang W.K. et al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium // *Cell Stem Cell*. 2020. V. 27. P. 937–950.e9.
- Katsura H., Sontake V., Tata A. et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction // *Cell Stem Cell*. 2020. V. 27. P. 890–904.e8.
- Kawakami A., Kitsukawa T., Takagi S., Fujisawa H. Developmentally regulated expression of a cell surface protein, neuropilin, in the mouse nervous system // *J. Neurobiol.* 1996. V. 29. P. 1–17.
- Kielian M. Enhancing host cell infection by SARS-CoV-2 // *Science*. 2020. V. 370 (6518). P. 765–766.
- Kofler N., Simons M. The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. V. 23. P. 260–267.
- Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: a global threat to the nervous system // *Ann. Neurol.* 2020. V. 88. P. 1–11.
- Lancaster M.A., Renner M., Martinet C.-A. et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly // *Nature*. 2013. V. 501. P. 373–379.
- Li Z., Huang Y., Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion // *Sci. China Life Sci.* 2020. V. 63. P. 771–773.
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92 (6). P. 552–555.
- Li Y.C., Zhang Y., Tan B.-H. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2 // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93 (7). P. 4247–4257.
- Liu J.-M., Tan B.-H., Wu S. et al. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93 (3). P. 1304–1313.
- Lv T., Meng F., Yu M. et al. Defense of COVID-19 by human organoids // *Phenomics*. 2021. V. 1 (3). P. 113–128.
- Mao X.-Y., Jin W.-L. iPSCs-derived platform: a feasible tool for probing the neurotropism of SARS-CoV-2 // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. V. 11 (17). P. 2489–2491.
- Matias I., Morgado J., Gomes F.C.A. Astrocyte heterogeneity: impact to brain aging and disease // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. P. 59. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00059>
- Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20. P. 355–362.
- Morgado A.M., Bezerra A.L.M.S., Felix E.B.G. et al. COVID-19's clinical-pathological evidence in relation to its repercussion on the central and peripheral nervous system // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. V. 1353. P. 197–215.
- Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 94. P. 55–58.
- Murta V., Villarreal A., Ramos A.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 impact on the central nervous system: are astrocytes and microglia main players or merely bystanders? // *ASN Neuro.* 2020. V. 12. P. 1759091420954960.
- Nath A., Smith B. Neurological issues during COVID-19: an overview // *Neurosci. Lett.* 2021. V. 742. P. 135533.
- Netland J., Meyerholz D.K., Moore S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol.* 2008. V. 82 (15). P. 7264–7275.
- O'Neill L.A., Golenbock D., Bowie A.G. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. V. 13 (6). P. 453–460.
- Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92 (7). P. 699–702.
- Pedraza S.T., Guillermo B., Urcuqui-Inchima S. Viral recognition by the innate immune system: the role of pattern recognition receptors // *Colomb. Med.* 2010. V. 41. P. 377–387.
- Pellegrini L., Albecka A., Mallery D.L. et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids // *Cell Stem Cell*. 2020. V. 27 (6). P. 951–961.e5.
- Perez-Miller S., Patek M., Moutal A. et al. Novel compounds targeting neuropilin receptor 1 with potential to interfere with SARS-CoV-2 virus entry // *ACS Chem. Neurosci.* 2021. V. 12 (8). P. 1299–1312.
- Pichlmair A., Reis e Sousa C. Innate recognition of viruses // *Immunity*. 2007. V. 27. P. 370–383.
- Plein A., Fantin A., Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis, arteriogenesis, and vascular permeability // *Microcirculation*. 2014. V. 21 (4). P. 315–323.
- Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. № 8. P. 1028–1029.
- Ramani A., Müller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids // *EMBO J.* 2020. V. 39. P. e106230.
- Ramani A., Pranty A.-I., Gopalakrishnan J. Neurotropic effects of SARS-CoV-2 modeled by the human brain organoids // *Stem Cell Reports*. 2021. V. 16 (3). P. 373–384.
- Ronald P.C., Beutler B. Plant and animal sensors of conserved microbial signatures // *Science*. 2010. V. 330 (6007). P. 1061–1064.
- Renner M., Lancaster M.A., Bian S. et al. Self-organized developmental patterning and differentiation in cerebral organoids // *EMBO J.* 2017. V. 36. P. 1316–1329.
- Sarabipour S., Mac Gabhann F. Targeting neuropilins as a viable SARS-CoV-2 treatment // *FEBS J.* 2021. V. 288 (17). P. 5122–5129.
- Serrano G.E., Walker J.E., Arce R. Mapping of SARS-CoV-2 brain invasion and histopathology in COVID-19 // *medRxiv*. 2021. Reprint. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251511>

- Song E., Zhang C., Israelow B. et al.* Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // *J. Exp. Med.* 2021. V. 218 (3). P. e20202135.
- Steardo L., Steardo L.Jr., Zorec R., Verkhatsky A.* Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2020. V. 229. № 3. P. e13473.
- Tavčar P., Potokar M., Kolenc M. et al.* Neurotropic viruses, astrocytes, and COVID-19 // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 662578.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.662578>
- Tiwari S.K., Wang S., Smith D. et al.* Revealing tissue-specific SARS-CoV-2 infection and host responses using human stem cell-derived lung and cerebral organoids // *Stem Cell Reports*. 2021. V. 16 (3). P. 437–445.
- Trevisan M., Riccetti S., Sinigaglia A., Barzon L.* SARS-CoV-2 infection and disease modelling using stem cell technology and organoids // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (5). P. 2356.
<https://doi.org/10.3390/ijms22052356>
- Tsivgoulis G., Palaodimou L., Katsanos A.H. et al.* Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. V. 13. P. 1756286420932036.
<https://doi.org/10.1177/1756286420932036>
- Valenza M., Steardo L.Jr., Steardo L. et al.* Systemic inflammation and astrocyte reactivity in the neuropsychiatric sequelae of COVID-19 // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 748136.
- Vargas G., Geraldo L.H.M., Salomão N.G. et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: insights and perspectives // *Brain Behav. Immun. Health.* 2020. V. 7. P. 100127.
- Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B.E. et al.* A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids // *Cell Stem Cell*. 2020. V. 27. P. 125–136.e7.
- Zhang B.Z., Chu H., Han S. et al.* SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids // *Cell Res.* 2020. V. 30 (10). P. 928–931.

Neurotropism as a Mechanism of the Damage Action of the Coronavirus

O. A. Gomazkov*

Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

**e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru*

Clinical evidence suggests that COVID-19 is accompanied by many symptoms of damage to the central and peripheral nervous system. This article outlines new aspects of pathogenesis that consider the principle of neurotropism as the leading cause of SARS-CoV-2 infection and central nervous system dysfunction. New data demonstrate additional mechanisms for coronavirus transfection. The description of some transmembrane proteins (neuropilin, etc.) served as an additional argument for SARS-CoV-2 neurotropism, when these molecules act as cofactors for virus transfection in the tissues of the lungs, brain, and other organs. The study of the damaging effect of SARS-CoV-2 at the level of an individual neuron is formulated as a working task of neurotropism. The use of the organoid methodology, as a new approach to biomedical analysis, for modeling the relationship between the host and the pathogen is described. Numerous data on the pathogenesis of COVID-19 indicate that astrocytes and microglia are targets of SARS-CoV-2. Neuroinflammation is considered as an inverse manifestation of neurotropism and a consequence of neural and mental complications of pathogenesis.

Keywords: COVID-19, neurotropism, SARS-CoV-2, neurological complications, organelles, neuroglia