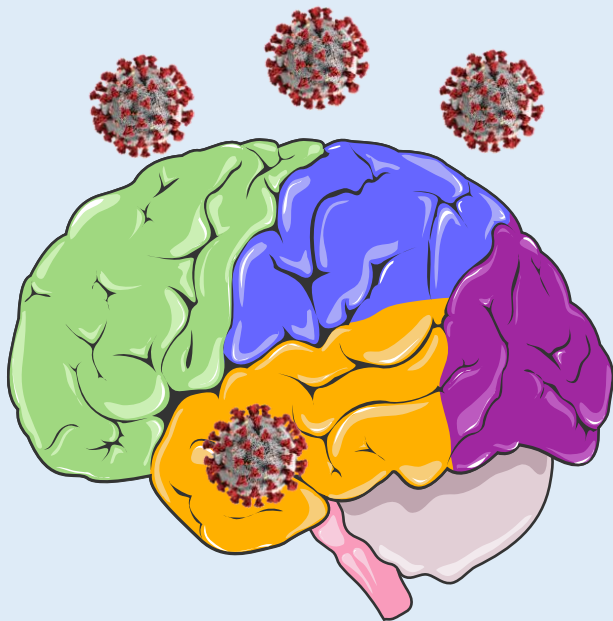


Морфологические особенности поражения головного мозга при тяжелом течении COVID-19



Каниболоцкий Александр Алексеевич
Зайратьянц Олег Вадимович

17.11.2022

В настоящее время не вызывает сомнений системный характер COVID-19, затрагивающий и нервную систему.

Частота выявления симптомов со стороны нервной системы по разным данным составляет до 88%, при этом они возникают как в остром и подостром периодах, так и в долгосрочной перспективе.

Неврологические проявления у трети пациентов могут сохраняться до полугода и более после перенесенной инфекции, и ряд авторов указывает о повышении частоты их выявления с течением времени.

Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, et al. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020; 140:49–53.

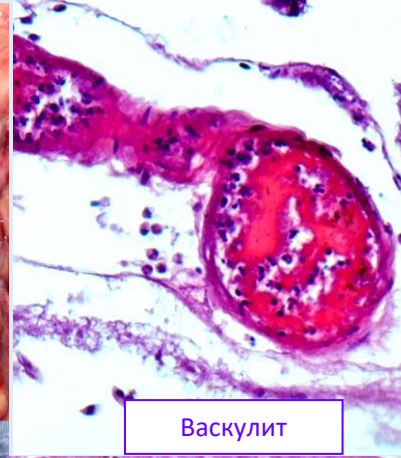
Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol.* 2020; 88:1–11.

Premraj L, Kannapadi N V, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120162.

Патология ЦНС и PNS при COVID-19 (данные вскрытий в «ковидных» ПАО Москвы)



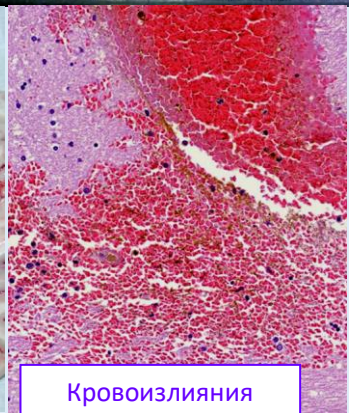
Кровоизлияния и серозный менингит



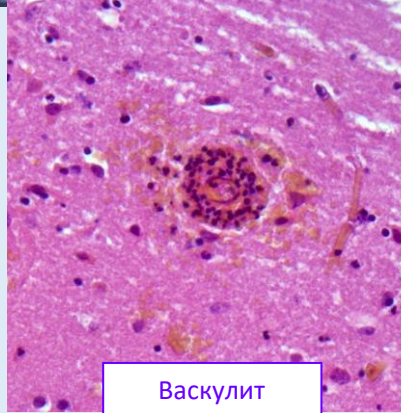
Васкулит



Ишемический инфаркт



Кровоизлияния



Васкулит

Мозговые оболочки:

геморрагический синдром, тромботическая микроангиопатия, васкулит, менингит, тромбоз синусов ТМО

Головной мозг:

ишемические инфаркты, кровоизлияния, гипоксическая и метаболическая энцефалопатия, тромботическая микроангиопатия, васкулит, энцефалит

Невриты, миелит, синдром Гийена-Барре

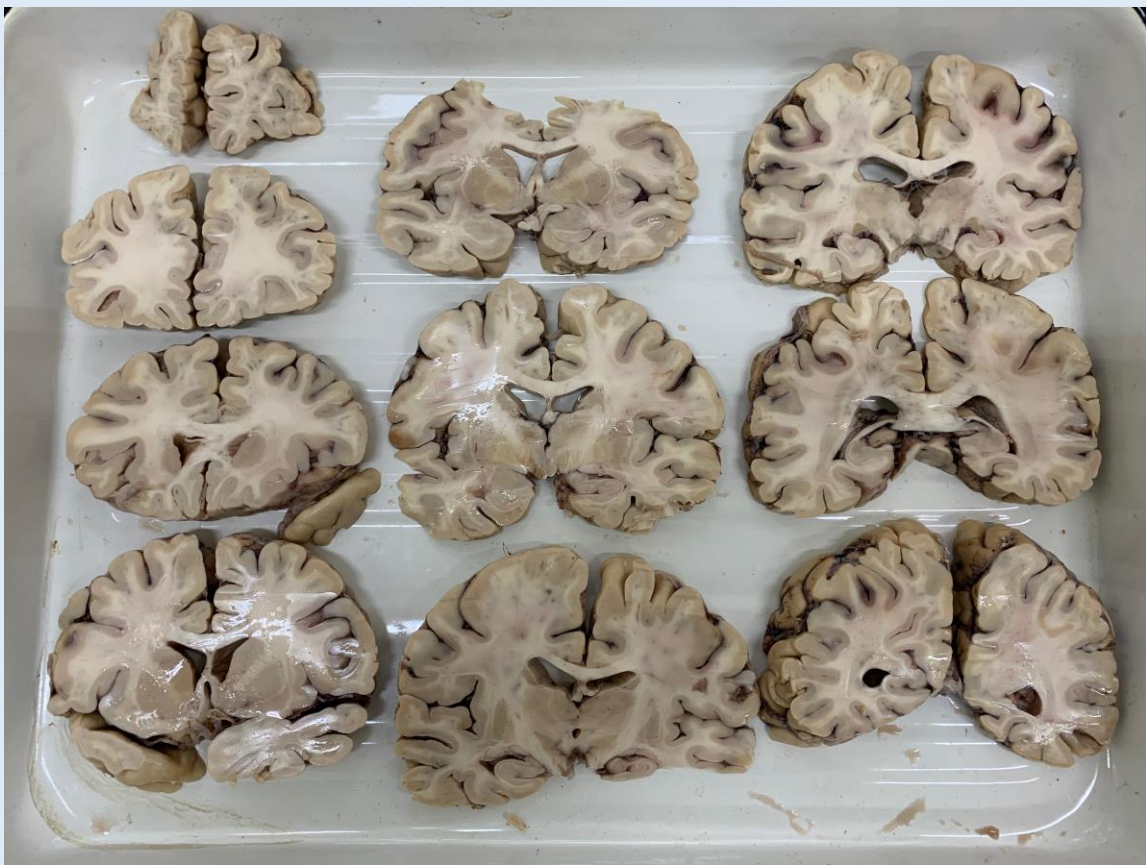
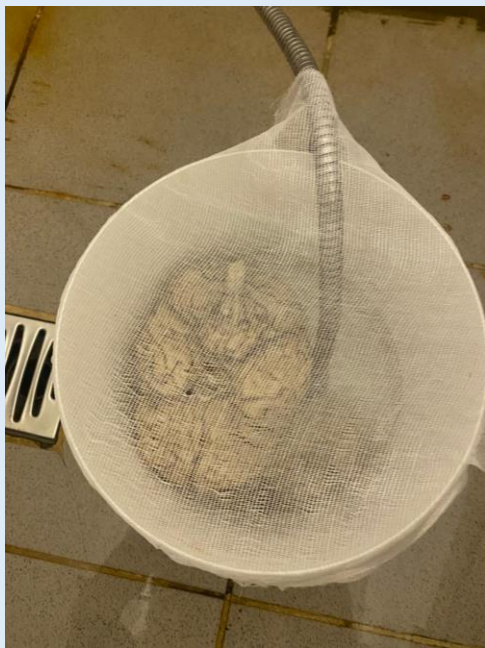
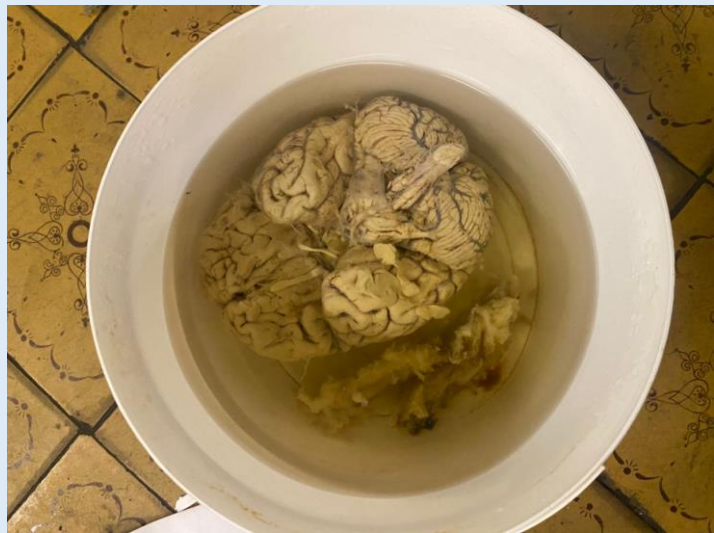
Проведен детальный анализ головного мозга в 20 летальных случаях COVID-19 без очаговых изменений мозга или неврологической патологии в анамнезе

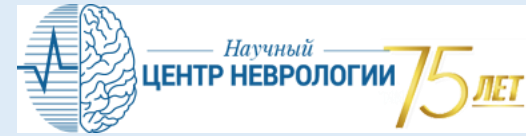
Объём гистологического исследования

1. кора и белое вещество полушарий большого мозга (пре- и пост-центральные извилины, префронтальная область, поясная извилина, верхняя и нижняя теменные доли, островок, гиппокампальная область)
2. базальные ядра (хвостатое и миндалевидное ядра, скорлупа, бледный шар)
3. вентролатеральный таламус
4. гипоталамус с сосцевидным телом
5. отделы обонятельного анализатора (обонятельные тракты, луковица и треугольник, крючок гиппокампа)
6. ствол мозга (средний мозг, мост, продолговатый мозг)
7. кора и белое вещество, зубчатое ядро мозжечка

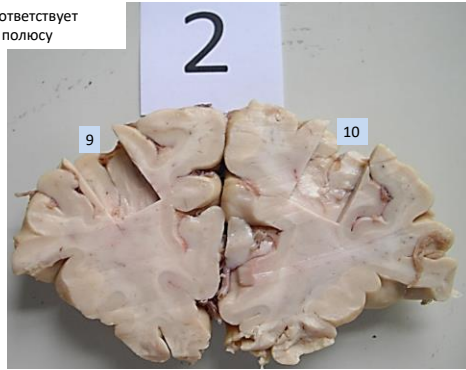
Методы исследования

1. микроскопическое исследование срезов, окрашенных гематоксилином Карazzi и эозином, по методам ван-Гизона и Ниссля
2. иммуногистохимическое исследование: реакции с антителами к S-белку SARS-CoV-2, CD 68 (оценка активации микроглии) и CD 8 (выявление цитотоксических Т-лимфоцитов)



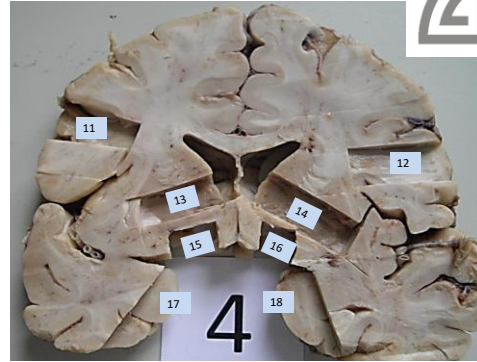


срез 1 соответствует
лобному полюсу



Срез на уровне передней трети лобных извилин – префронтальная кора

блок № 9 – префронтальная кора слева (из передней трети левой средней лобной извилины)
блок № 10 – префронтальная кора справа (из передней трети правой средней лобной извилины)



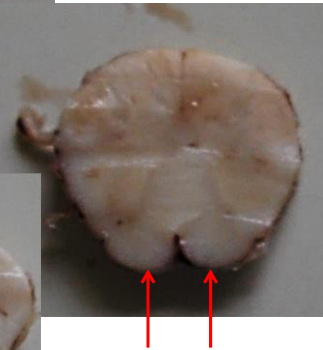
Срез на уровне базальных ядер и до появления таламусов

блоки № 11 – моторная кора слева, 12 – моторная кора справа, 13 – базальные ядра (скорлупа, бледный шар, тело хвостатого ядра со стенкой центральной части бокового желудочка мозга) слева, 14 – базальные ядра справа, 15 – обонятельный треугольник слева (см. ниже), 16 – обонятельный треугольник справа, 17 – крючок гиппокампа слева (см. ниже), 18 – крючок гиппокампа справа

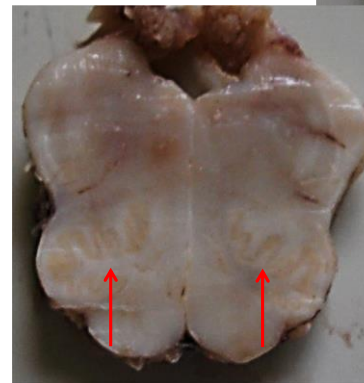
сегмент шейного отдела спинного мозга
(в центре среза «бабочка»)



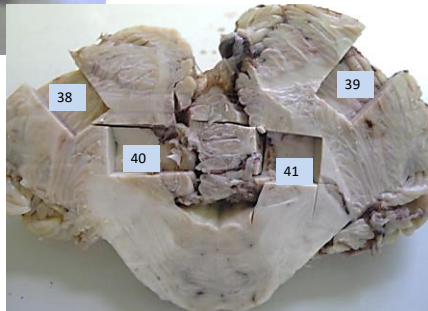
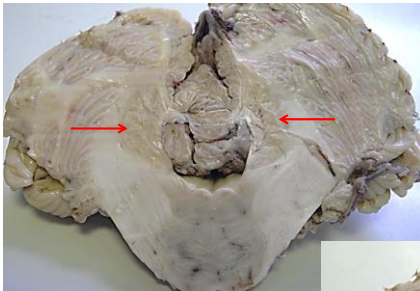
продолговатый мозг на уровне
пирамид (стрелки)



продолговатый мозг на уровне
нижних олив (стрелки)



мост мозга и полушария мозжечка с
хорошо выраженными зубчатыми
ядрами (стрелки); срез на уровне
четырёхугольных долек



тот же срез с вырезанными блоками

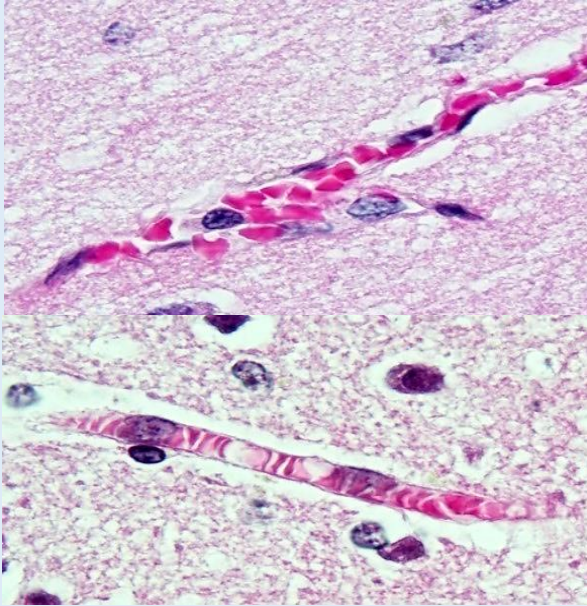
При анализе различных отделов головного мозга пациентов, умерших от COVID-19, мы в ряде случаев наблюдали наиболее выраженные изменения **в различных отделах центральной части обонятельного анализатора**, в особенности в обонятельном тракте, луковице и треугольнике, а также **в продолговатом мозге**, о чем также указывалось в ряде других исследований:

- резко выраженный отек с формированием зачастую крупноячеистой структуры мозга (спонгиозные изменения),
- дистрофические изменения и выпадения нейронов,
- глиоз,
- скопления крахмалистых телец.

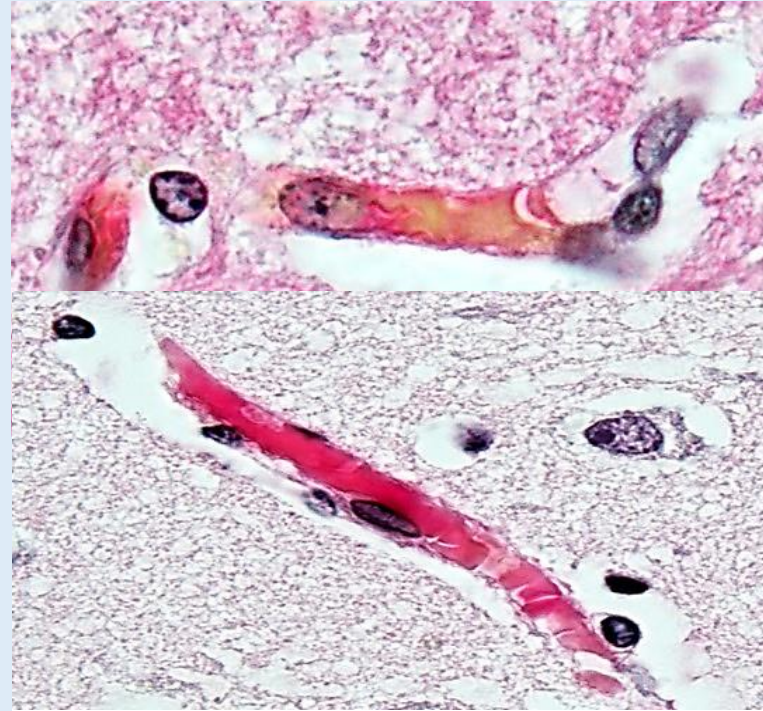
Выявленные изменения могут свидетельствовать о вовлечении данных отделов в патологический процесс на ранних этапах поражения головного мозга, что согласуется с возможностью инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС нейрональным путем.

Sieracka J, Sieracki P, Kozera G, et al. COVID-19 - neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle. Folia Neuropathol. 2021; 59:1–16.

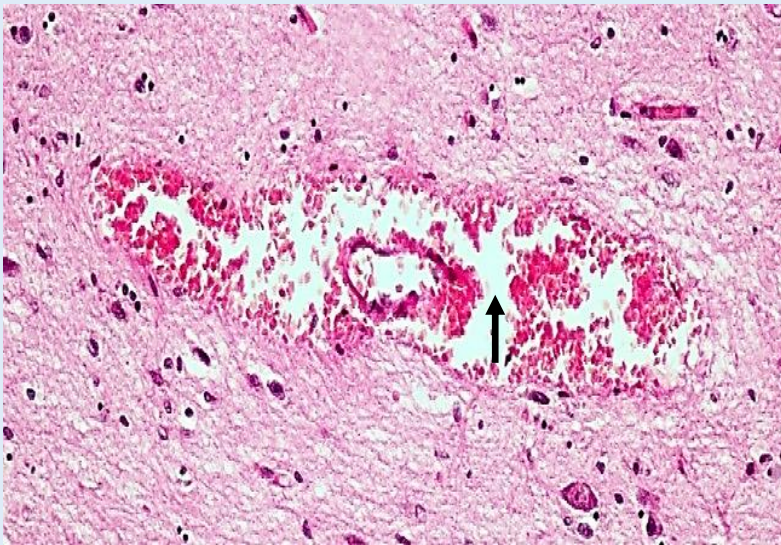
Изменения сосудов микроциркуляторного русла



капилляры: полнокровие (сверху) и эритростаз (снизу)

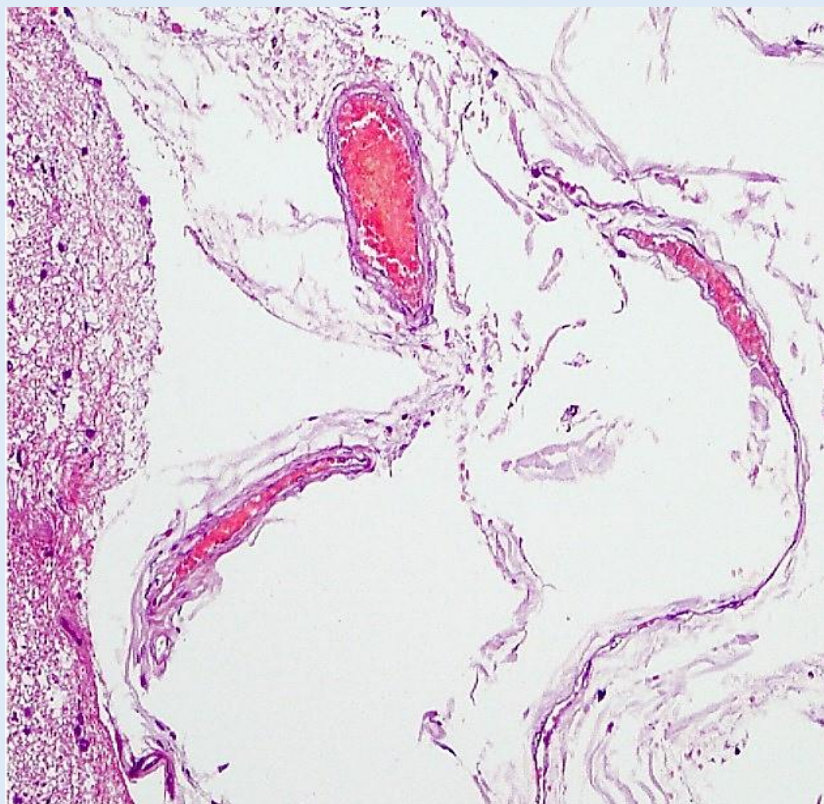


тромбоз капилляров

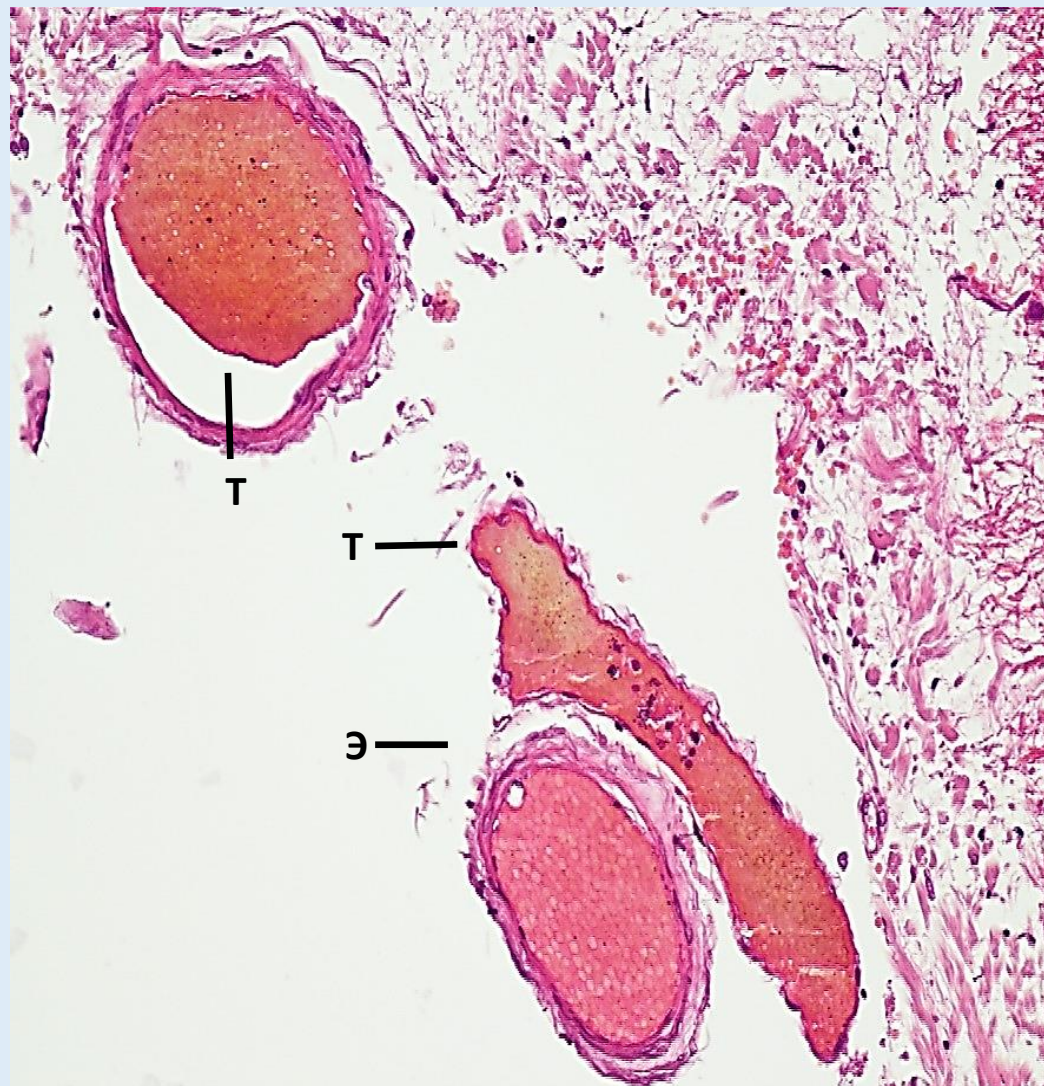


свежее периваскулярное кровоизлияние (сосуд показан стрелкой)

Изменения сосудов мягкой мозговой оболочки (ММО)

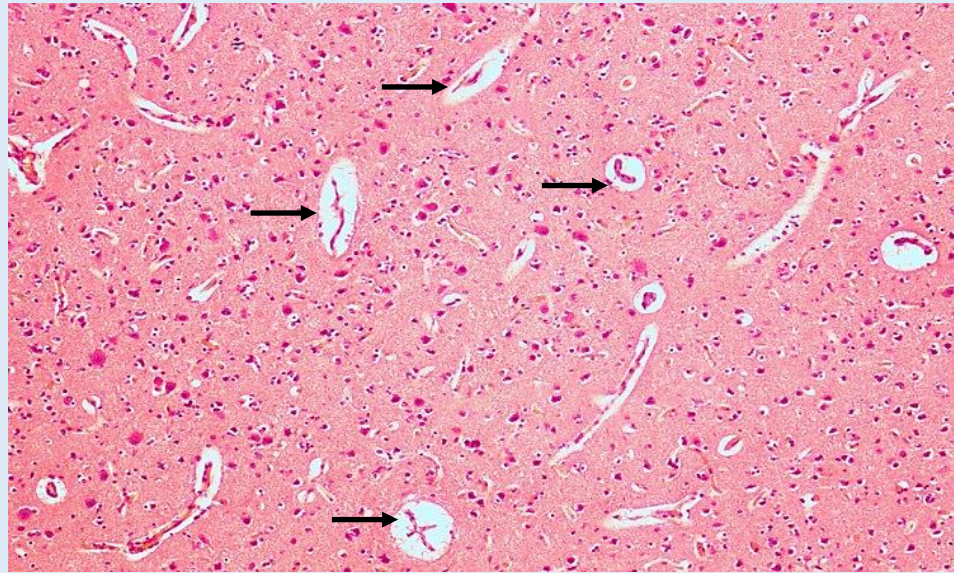


полнокровие в венах ММО

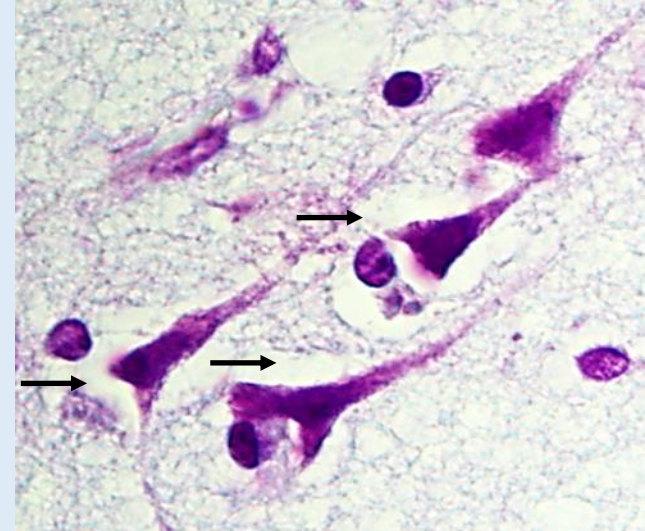
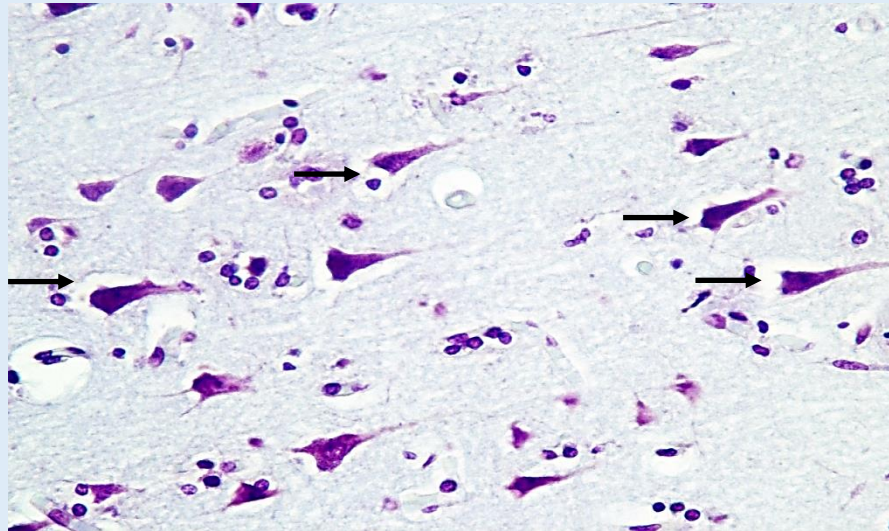
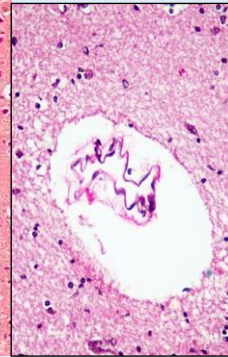


эритростаз (Э) и тромбоз (Т)
в сосудах ММО

Диффузный отёк головного мозга

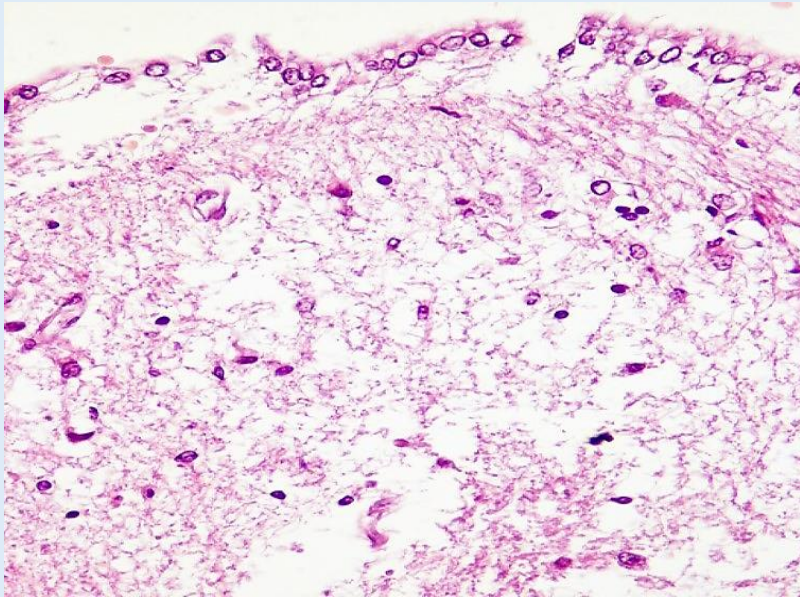


расширение периваскулярных пространств (стрелки) в белом веществе головного мозга (периваскулярный отек)

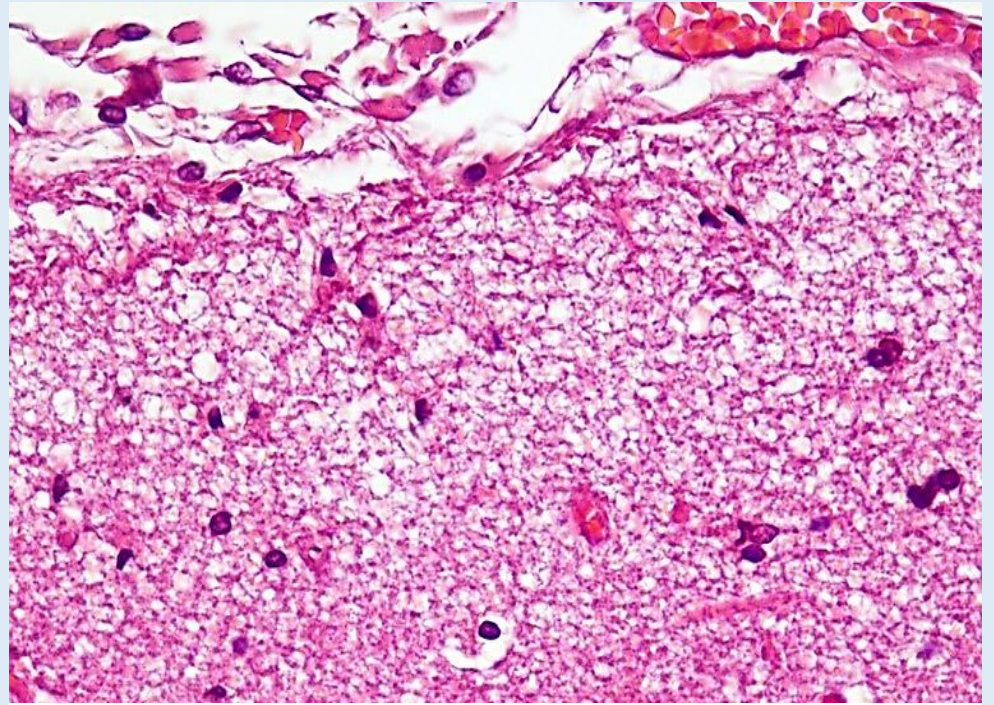


расширение перинейрональных пространств (стрелки) в коре полушария мозга (перичеллюлярный отек) со сморщиванием цитоплазмы и ядра клеток

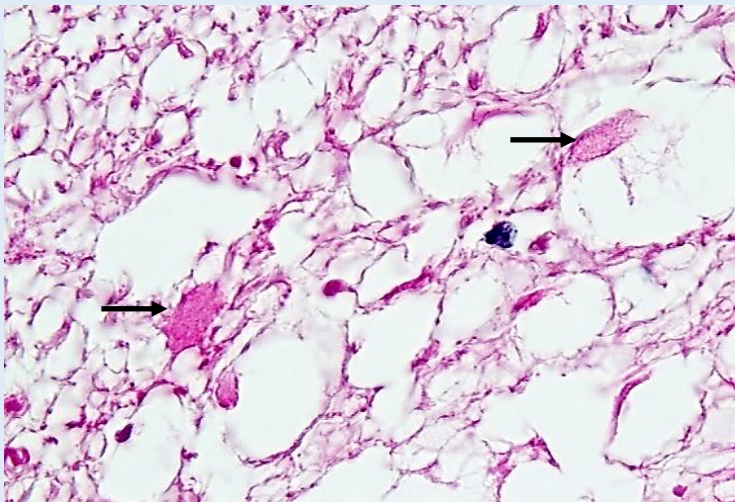
Диффузный отёк головного мозга



перивентрикулярный отёк белого вещества
в области бокового желудочка мозга
(эпендимная выстилка желудочка сверху)

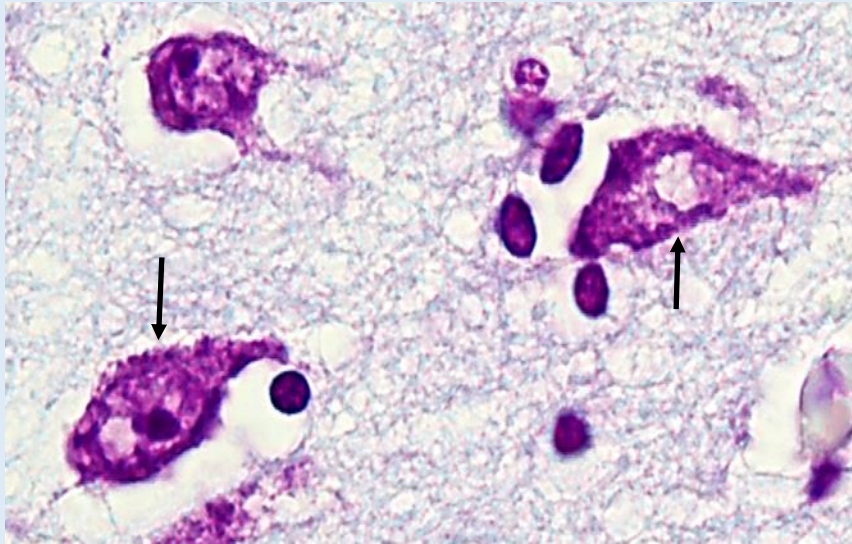


отёк пиаглияльной мембраны и 1 слоя коры
полушария мозга
(фрагмент мягкой мозговой оболочки сверху)

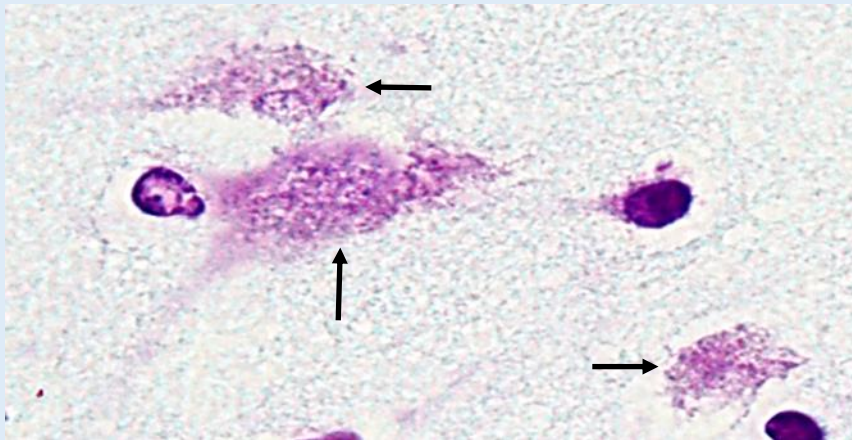


спонгиозное изменение (отёк) участка
белого вещества продолговатого мозга
с набуханием аксонов (стрелки)

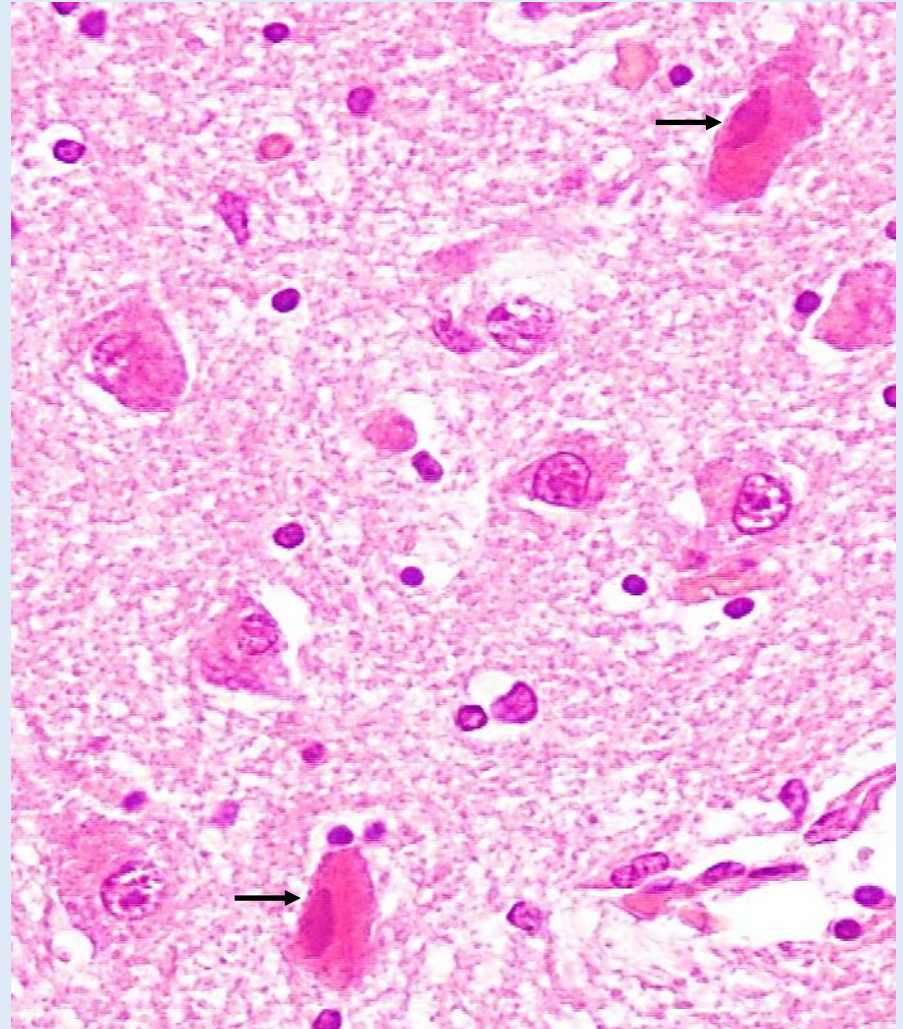
Диффузные дистрофически-некротические изменения нейронов



нейроны с гидропической (вакуольной) дистрофией (стрелки)

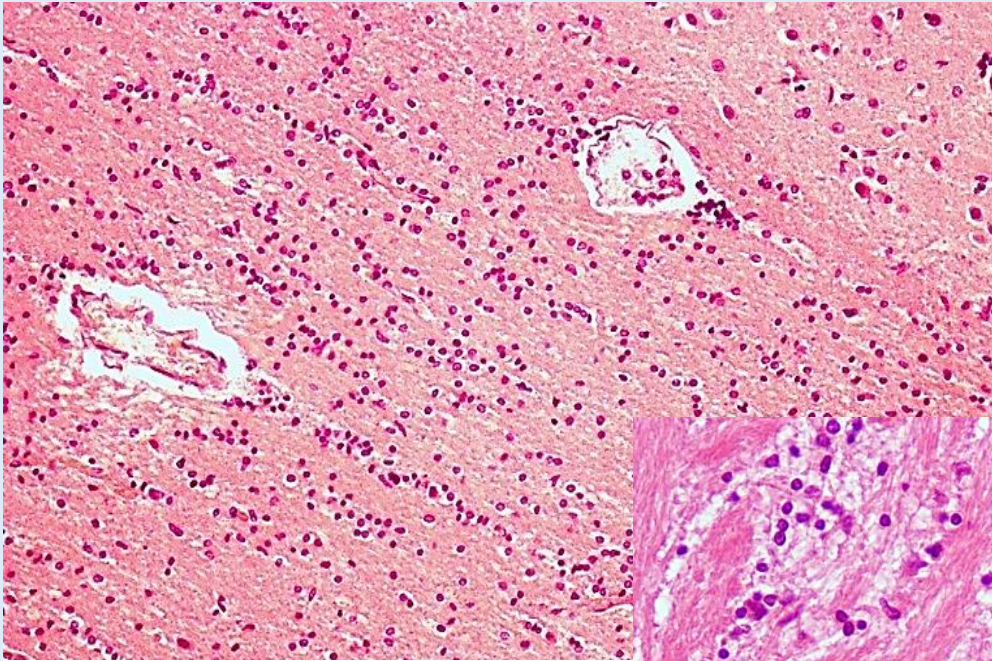


нейроны с цитолитическим изменением

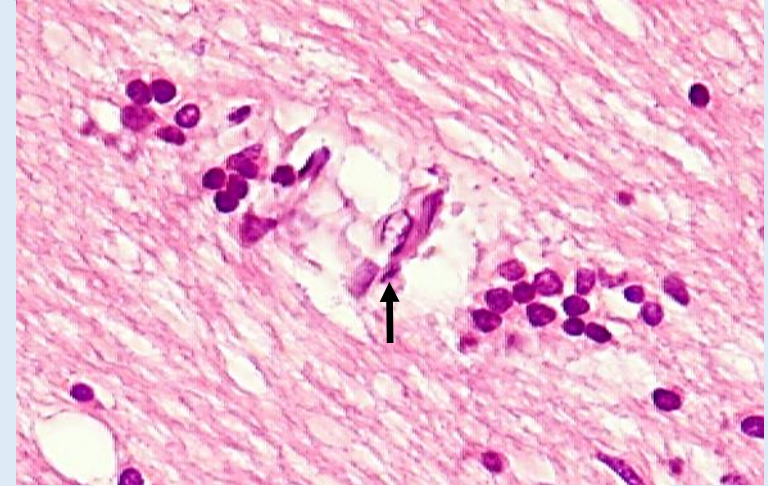
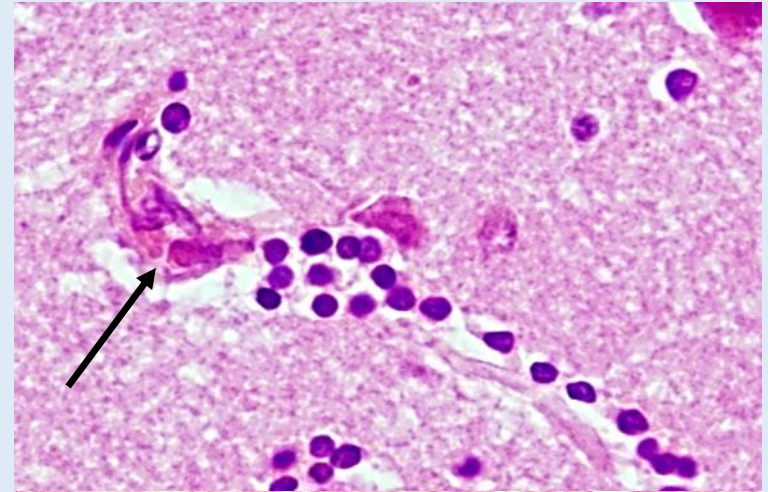
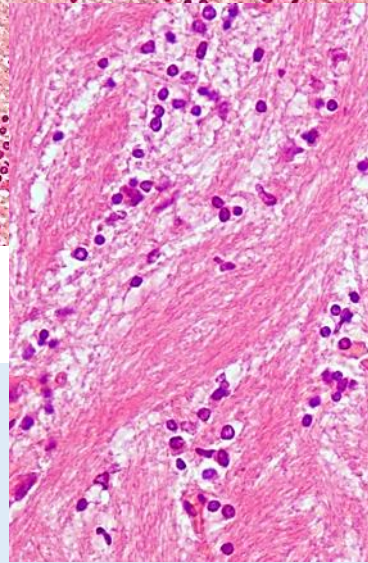


нейроны с ишемическим изменением (стрелки) - гиперэозинофилия цитоплазмы, гиперхроматоз и пикноз ядра

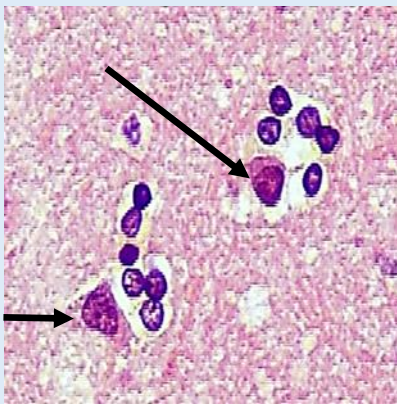
Диффузная пролиферация глии



глиоз в пучке нервных волокон
белого вещества полушария мозга



периваскулярный астроцитоз
(сосуд показан стрелкой)



сателлитоз (нейроны
показаны стрелками)

Что касается выявления вируса в мозге, в том числе в обонятельной системе и продолговатом мозге, то мы систематически наблюдали положительную ИГХ-реакцию в данных отделах на S-белок вируса с использованием АТ как к S1, так и S2-субъединицам спайкового белка. Тем не менее, результат ИГХ реакции с АТ к N-белку вируса был сомнительным (очень слабая положительная реакция в единичных нейронах) и требует подтверждения другими методами.

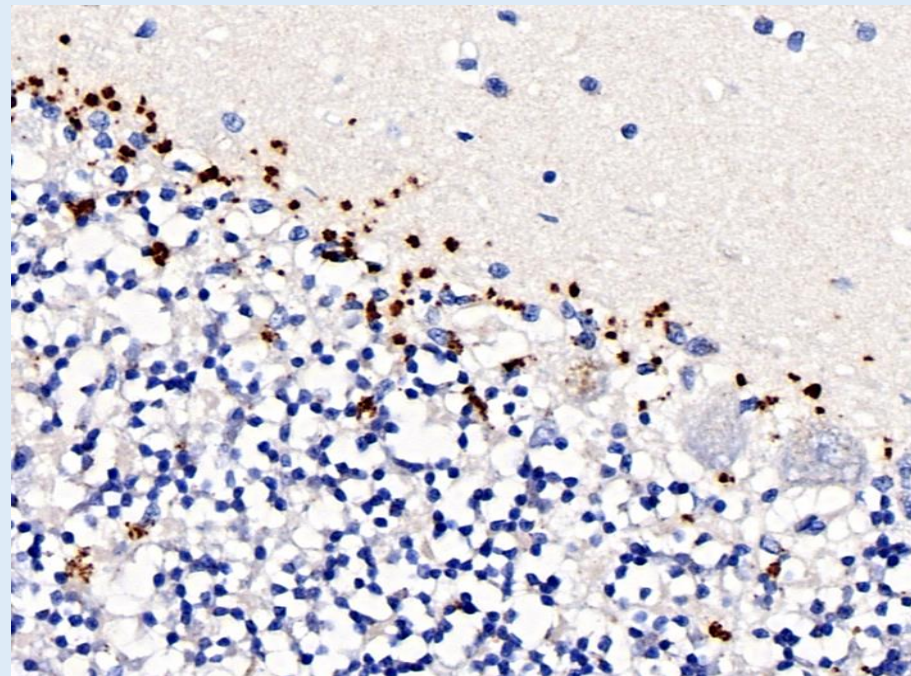
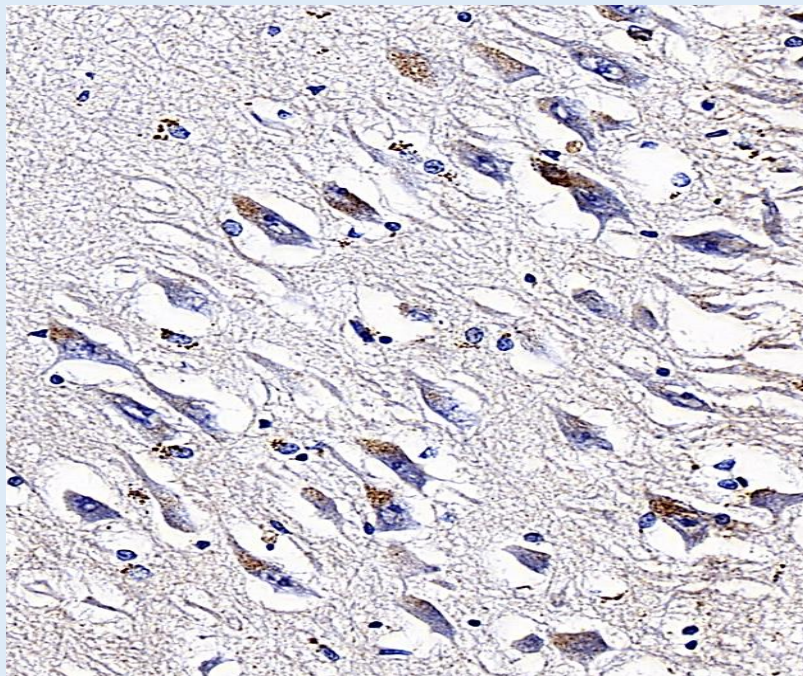
Во многих работах с подтвержденным присутствием SARS-CoV-2 в мозге ИГХ методом использовались АТ именно к S-белку коронавируса, тогда как попытки выявить N-белок зачастую были безуспешными, несмотря на подтверждение присутствия вируса в тех же образцах, хоть и в очень низких титрах, другими методами, в частности ПЦР в режиме реального времени. **Обнаружение N-белка в ткани свидетельствует об активной репликации вируса в клетке, поскольку он является ключевым фактором данного процесса.**

В работе немецких исследователей отмечается отсутствие активной репликации вируса в нейроне, что может отчасти объяснить столь противоречивые данные по обнаружению N-белка вируса в мозге наряду с очень низкой вирусной нагрузкой и, следовательно, низкой концентрацией N-белка.

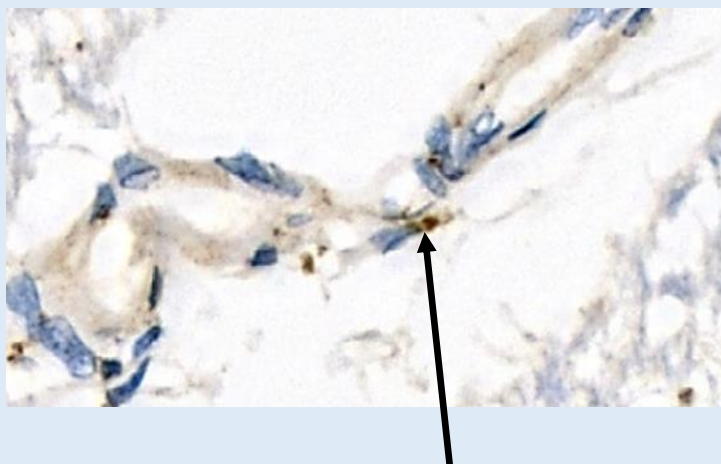
Cascarina SM, Ross ED. Phase separation by the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein: Consensus and open questions. J Biol Chem. 2022; 298:101677.

Ramani A, Müller L, Ostermann PN, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. EMBO J. 2020; 39:e106230

SARS-CoV-2 в нейронах и глиальных клетках головного мозга



экспрессия S-белка SARS-CoV-2 (коричневая метка) в нейронах гиппокампа (слева) и глиальных клетках коры мозжечка (справа)



экспрессия S-белка SARS-CoV-2 (стрелка) в одной из эндотелиальных клеток сосуда мозга

Результаты ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 материала из различных органов пациентов, умерших в постковидный период от причин, непосредственно не связанных с COVID-19

С.С.Петриков^{1,2}, М.А.Годков^{1,3}, А.А.Каниболоцкий^{1,4}, Н.С.Дякун¹,
А.К.Шабанов¹, В.В.Кулабухов^{1,2}, А.Т.Лейнсоо¹, А.И.Баженов¹

¹НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамент здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация;

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

В литературе имеются данные о возможности **интеграции генома SARS-CoV-2 в геном человека**. Однако эти данные получены лишь в эксперименте in vitro на клеточных культурах.

В ходе нашей работы мы сделали попытку выявить интеграцию SARS-CoV-2 у пациентов, в органах которых была обнаружена вирусная РНК. Для этого мы еще раз протестировали образцы аутопсийного материала методом ПЦР-РВ, но без стадии обратной транскрипции. Для всех образцов результаты тестирования оказались отрицательными.

Таким образом, нам **не удалось выявить присутствие SARS-CoV-2 в форме ДНК**.

Для получения окончательного ответа на вопрос о возможности интеграции SARS-CoV-2 в геном человека **необходимо проведение полногеномного секвенирования образцов аутопсийного материала с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2**.

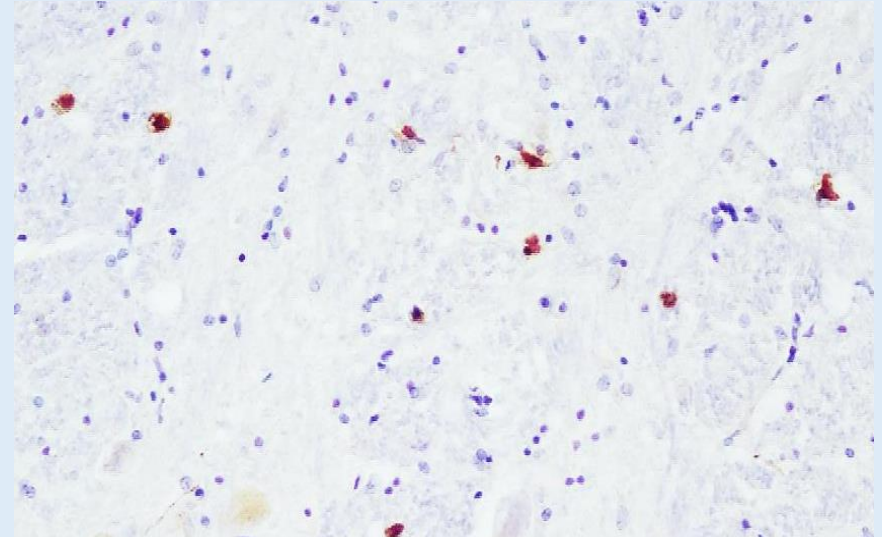
Воспалительные изменения (лимфоцитарная инфильтрация оболочек и вещества мозга, периваскулярных пространств) подтверждают ИГХ-исследования, при которых выявлены:

- признаки нейронофагии в подкорковых ядрах полушарий большого мозга, в зубчатых ядрах мозжечка, с позитивной окраской CD68 при ИГХ-исследовании;
- периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты вокруг венул в мозговом веществе и редкие паренхиматозные инфильтраты при ИГХ-окрашивании на CD3 и CD8;

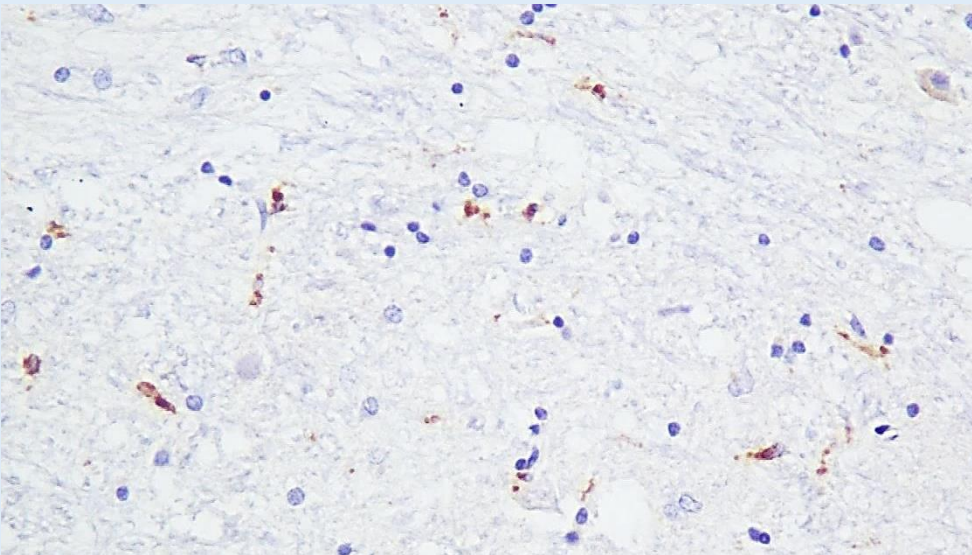
Слабая воспалительная реакция



немногочисленные лимфоциты (стрелки)
вблизи капилляра



диффузно расположенные CD8-позитивные
клетки (с коричневой меткой) –
цитотоксические Т-лимфоциты

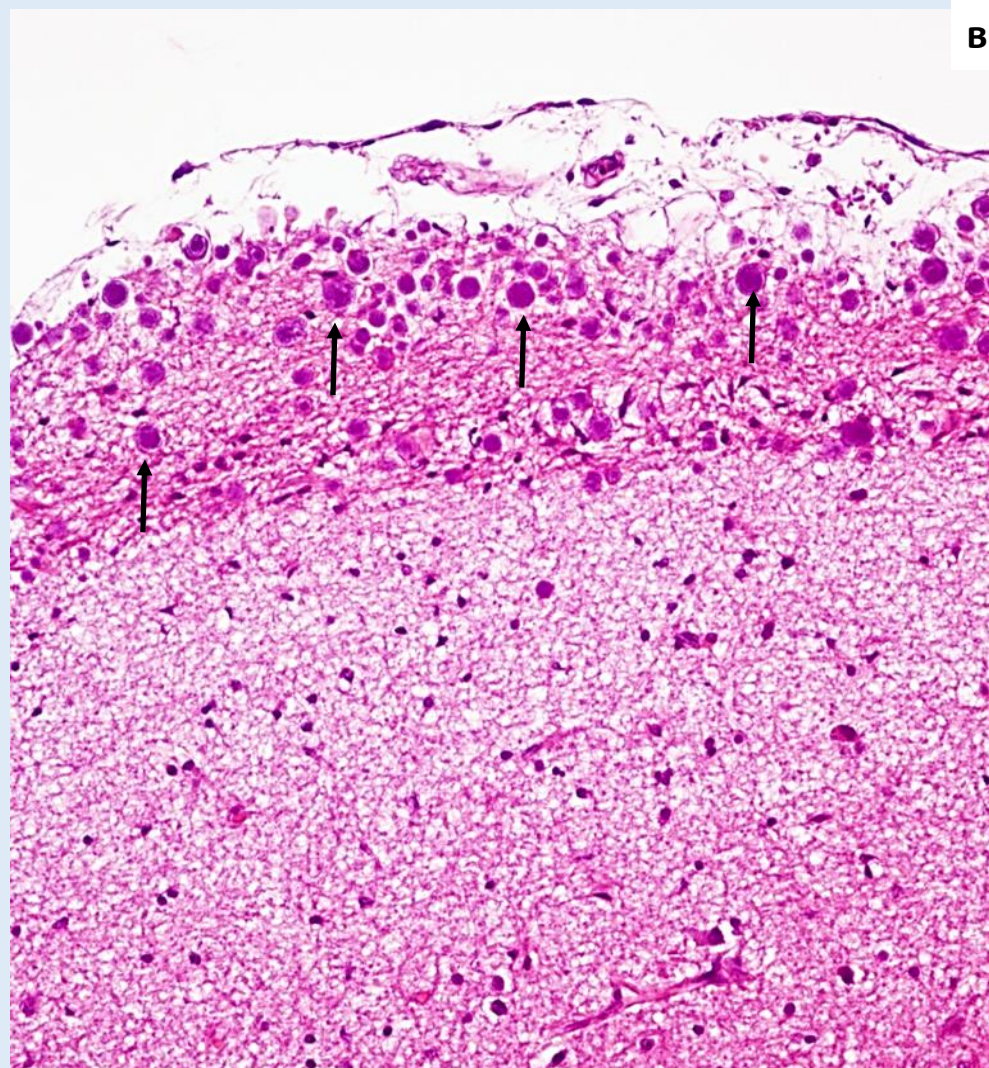
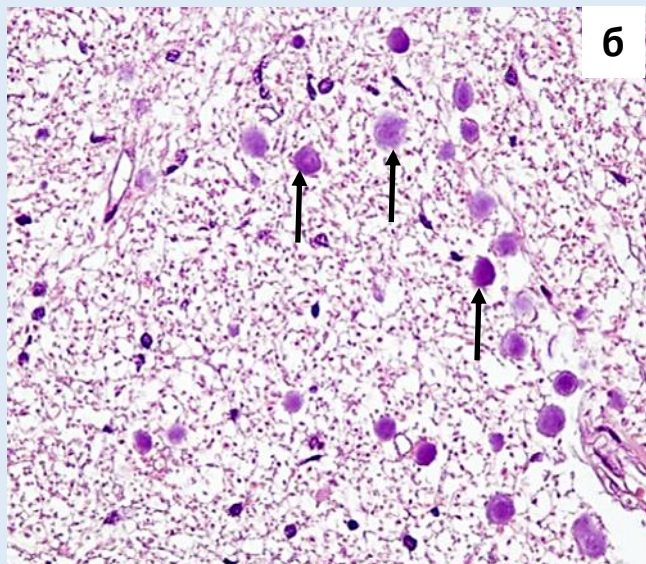
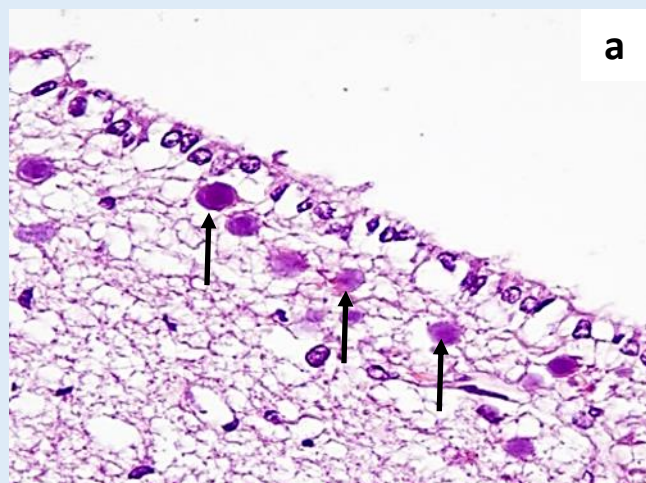


диффузно расположенные CD68-
позитивные палочковидные клетки
(с коричневой меткой) – активация
микроглиоцитов

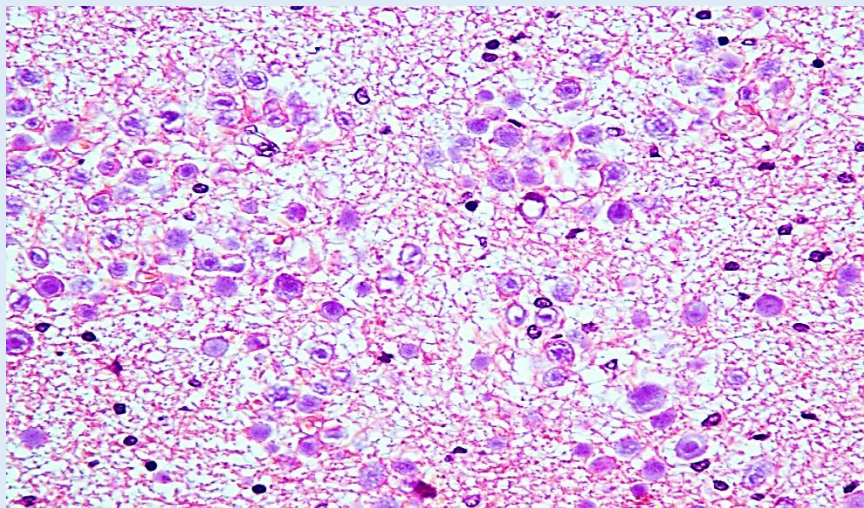
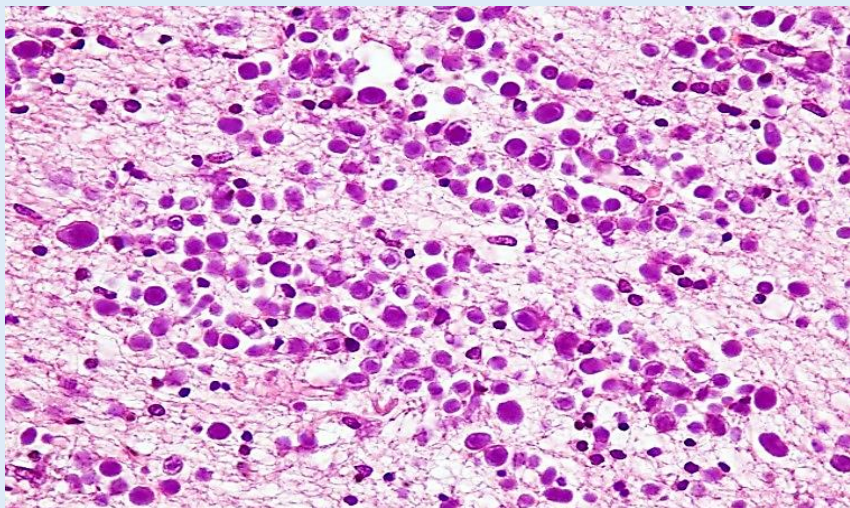
Особое внимание обратило на себя наличие многочисленных амилоидоподобных (крахмалистых) телец во всех исследованных отделах центральной части обонятельного анализатора – обонятельных луковице, тракте и треугольнике, а также в крючке гиппокампа, где они располагались часто в области микрососудов. Известно, что амилоидоподобные тельца медленно элиминируются из нервной ткани и, скапливаясь в области гематоэнцефалического барьера, могут нарушить его проницаемость и трофику вещества мозга.

Нарушение трофики нервной ткани, связанное с накоплением амилоидоподобных телец, в том числе может служить одним из возможных объяснений длительно существующих расстройств обоняния у пациентов с перенесенным COVID-19.

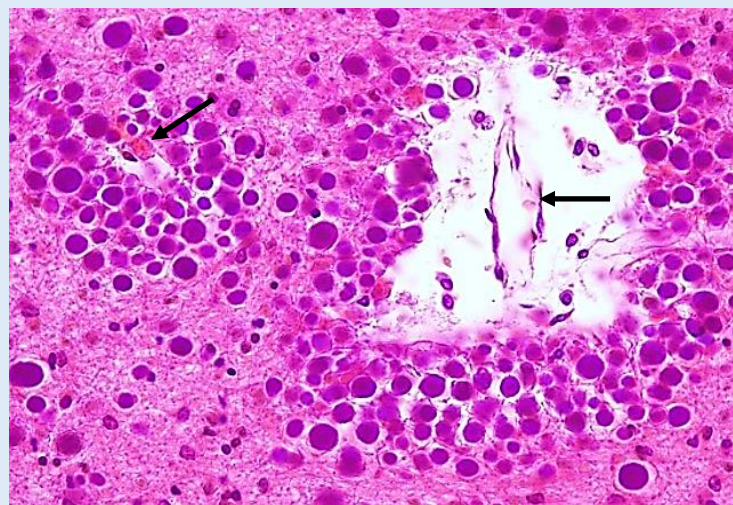
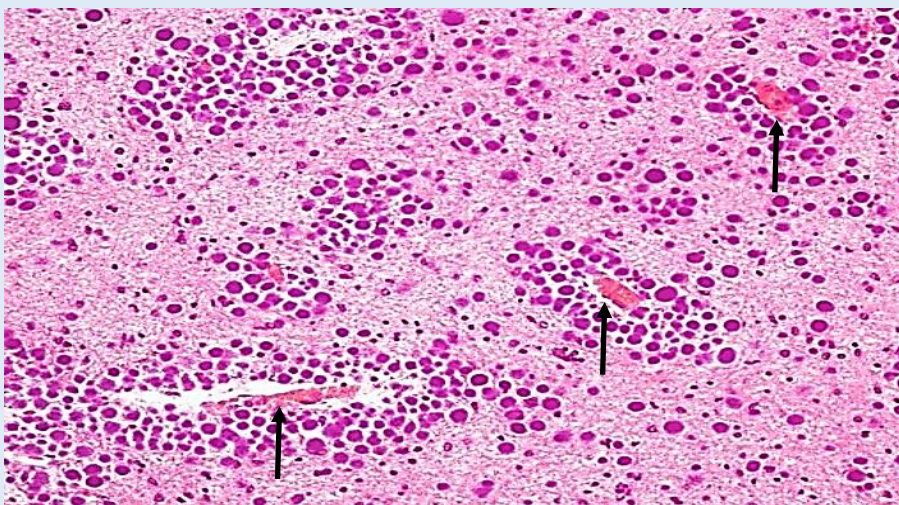
Амилоидоподобные тельца (стрелки) и отёк
в белом веществе в области бокового желудочка (а),
в области пирамидного тракта продолговатого мозга (б)
в пиагиальной мембране полушария мозга (в)



Амилоидоподобные тельца в церебральной части обонятельного анализатора



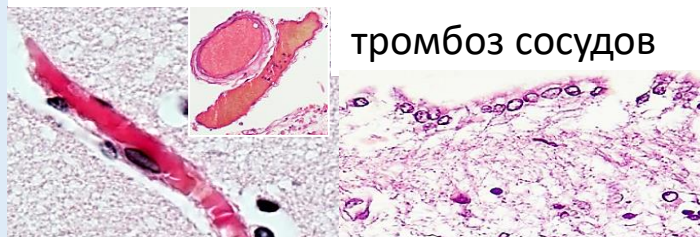
отёк и многочисленные амилоидоподобные тельца в обонятельной луковице (слева) и обонятельном треугольнике (справа)



периваскулярно расположенные многочисленные амилоидные тельца в крючке гиппокампа (сосуды отмечены стрелкой)

Диффузные изменения головного мозга при тяжелом течении COVID-19

гипоксически-ишемические
причина: пневмония, коагулопатия
и другие проявления COVID-19

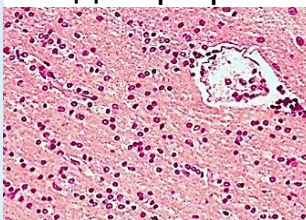


тромбоз сосудов

диффузный отёк



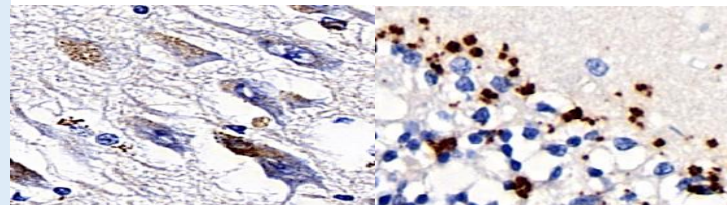
дистрофия и некроз нейронов



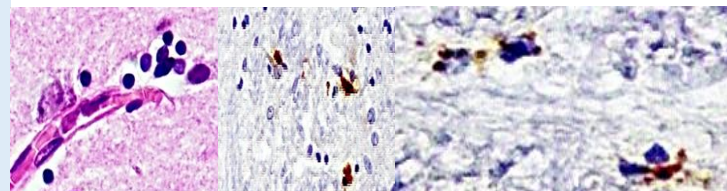
пролиферация
глии

НМК, прогрессирование
дисциркуляторной энцефалопатии
и сосудистой деменции

местное воспаление с дегенерацией

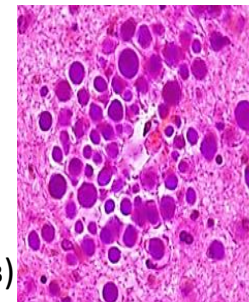


инвазия вируса в нейроны и глию



лимфоциты с Т-киллерами,
активация микроглии

амилоидоподобные
тельца (признак нейро-
дегенерации наряду с
глиозом, гибелью нейронов)



острый энцефалит, дегенеративные и
аутоиммунные заболевания ЦНС у
реконвалесцентов

Мы оценивали изменения головного мозга в летальных случаях панкреонекроза, для которого в том числе характерна токсемия и массивная воспалительная реакция с развитием «цитокинового шторма», и отметили сходную морфологическую картину с таковой у пациентов, умерших от COVID-19, что является косвенным подтверждением вовлечения ЦНС в патологический процесс в рамках системной воспалительной реакции.

В группу контроля вошли наблюдения смерти пациентов с разрывами аневризм аорты с острой кровопотерей при наступлении летального исхода в первые сутки после поступления в стационар, без проведения хирургического лечения.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Вопрос нейроинвазивного потенциала и латентности SARS-CoV-2 в ЦНС остается открытым.

Высокая частота выявления спайкового белка в мозге по сравнению с РНК вируса, а также данные, свидетельствующие о возможности прохождения S1-субъединицей спайкового белка гематоэнцефалического барьера, накопления в мозге и запуска сходных с вирусом реакций, склоняет в пользу ведущей роли «псевдовирioнов» в патологии ЦНС при COVID-19, а не вируса как такового.

Повреждение эндотелия белками SARS-CoV-2 (5-ю из 29 белков вируса)

Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability

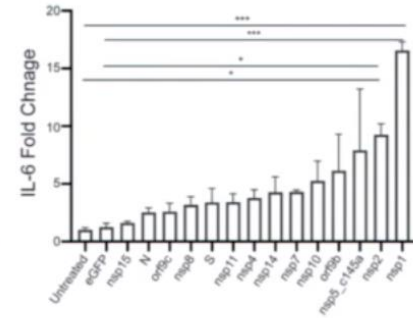
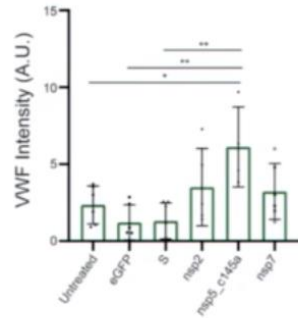
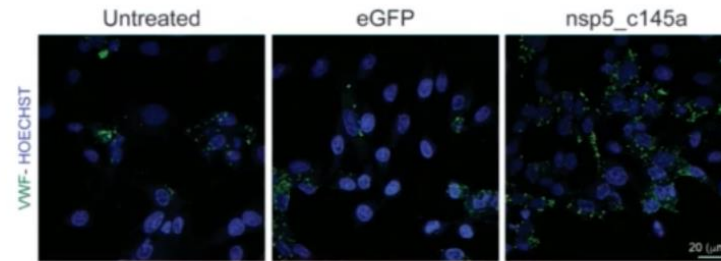
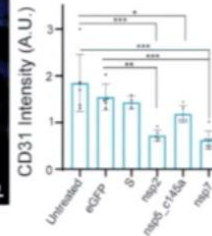
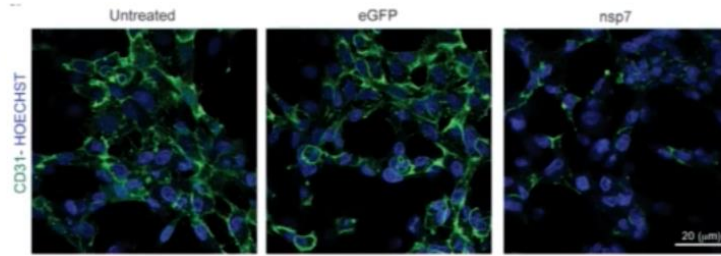
Roseana Raati^{1,2}, Meishar Shahshir^{1,3}, Yael Leichtmann-Bardugo^{1,4}, Rami Nasser⁵, Eyal Piar⁶, Rina Tamir⁷, Victoria Miller⁸, Tal Babich⁹, Kfir Shaked¹⁰, Amer Ehrlich¹¹, Konstantinos Ioannidis¹², Yaskov Nahmia¹³, Roded Sharan¹⁴, Uri Ashery^{12,15}, Ben Meir Maza^{12,16}

¹Department of Biomedical Engineering, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ²School of Neurobiology, Biochemistry and Biophysics, The George S. Wise Faculty of Life Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ³Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁴Slavovnik School of Computer Science, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁵Grass Center for Bioengineering, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel; ⁶The Center for Nanoscience and Nanotechnology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Abstract Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) infection leads to severe disease associated with cytokine storm, vascular dysfunction, coagulation, and progressive lung damage. It affects several vital organs, seemingly through a pathological effect on endothelial cells. The SARS-CoV-2 genome encodes 29 proteins, whose contribution to the disease manifestations, and especially endothelial complications, is unknown. We cloned and expressed 26 of these proteins in human cells and characterized the endothelial response to overexpression of each, individually. Whereas most proteins induced significant changes in endothelial permeability, nsp2, nsp5, c145a (a catalytic dead mutant of nsp5), and nsp7 also reduced CD31, and increased von Willebrand factor expression and IL-6, suggesting endothelial dysfunction. Using propagation-based analysis of a protein-protein interaction (PPI) network, we predicted the endothelial proteins affected by the viral proteins that potentially mediate these effects. We further applied our PPI model to identify the role of each SARS-CoV-2 protein in other tissues affected by coronavirus disease (COVID-19). While validating the PPI network model, we found that the tight junction (TJ) proteins cadherin-5, ZO-1, and β -catenin are affected by nsp2, nsp5, c145a, and nsp7 consistent with the model prediction. Overall, this work identifies the SARS-CoV-2 proteins that might be most detrimental in terms of endothelial dysfunction, thereby shedding light on vascular aspects of COVID-19.

Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) caused by the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) led to a global pandemic in 2020. By late September 2021, coronavirus had infected more than 220 million people worldwide, causing over 4.5 million deaths. After the initial phase of the viral infection, ~30% of patients hospitalized with COVID-19 develop severe disease with progressive lung damage, known as severe acute respiratory syndrome (SARS), and a severe immune response. Interestingly, additional pathologies have been observed, such as hypoxemia and cytokine storm which, in some cases, lead to heart and kidney failure, and neurological symptoms. Recent observations suggest that these pathologies are mainly due to increased coagulation and vascular dysfunction (Lee et al., 2021; Utliby and Löwcher, 2020; Siddiqui et al., 2020). It is currently believed that in addition to being a respiratory disease, COVID-19 might also be a 'vascular disease' (Lee et al., 2021), as it may result in a leaky vascular barrier and increased expression of von Willebrand factor (vWF) (Siddiqui et al.,



Введение белков SARS-COV-2 в культуру эндотелия ведет к его повреждению со **снижением** экспрессии CD31, β -катенина, кадгерина, но **повышением** – фактора Виллебранда и IL-6 (эндотелиальная дисфункция)

*For correspondence: roseana@tau.ac.il

These authors contributed equally to this work.

Competing interest: The authors declare that no competing interests exist.

Funding: See page 16

Preprint: 01 March 2021

Received: 12 April 2021

Accepted: 09 October 2021

Published: 25 October 2021

Reviewing Editor: Ankur A. Mangoni, Flinders Medical Centre, Australia

© Copyright Raati et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use and distribution provided that the original author and source are credited.



SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties

Matthew G. Frank^{a,*}, Kathy H. Nguyen^b, Jayson B. Ball^a, Shelby Hopkins^b, Tel Kelley^b, Michael V. Baratta^a, Monika Fleshner^b, Steven F. Maier^a

^a Department of Psychology and Neuroscience, Center for Neuroscience, University of Colorado Boulder, Boulder, CO 80301, United States

^b Department of Integrative Physiology, Center for Neuroscience, University of Colorado Boulder, Boulder, CO 80301, United States

ARTICLE INFO

Keywords:
SARS-CoV-2
Spike protein
S1 subunit
PAMP
TLR
Neuroinflammation
Microglia
Sickness behavior

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection produces neuroinflammation as well as neurological, cognitive (i.e., brain fog), and neuropsychiatric symptoms (e.g., depression, anxiety), which can persist for an extended period (6 months) after resolution of the infection. The neuroimmune mechanism(s) that produces SARS-CoV-2-induced neuroinflammation has not been characterized. Proposed mechanisms include peripheral cytokine signaling to the brain and/or direct viral infection of the CNS. Here, we explore the novel hypothesis that a structural protein (S1) derived from SARS-CoV-2 functions as a pathogen-associated molecular pattern (PAMP) to induce neuroinflammatory processes independent of viral infection. Prior evidence suggests that the S1 subunit of the SARS-CoV-2 spike protein is inflammatory *in vitro* and signals through the pattern recognition receptor TLR4. Therefore, we examined whether the S1 subunit is sufficient to drive 1) a behavioral sickness response, 2) a neuroinflammatory response, 3) direct activation of microglia *in vitro*, and 4) activation of transgenic human TLR2 and TLR4 HEK293 cells. Adult male Sprague-Dawley rats were injected intra-cisterna magna (ICM) with vehicle or S1. In-cage behavioral monitoring (8 h post-ICM) demonstrated that S1 reduced several behaviors, including



The novel hypothesis that a structural protein (S1) derived from SARS-CoV-2 functions as a **pathogen-associated molecular pattern (PAMP)** to induce neuroinflammatory processes independent of viral infection.

Prior evidence suggests that the S1 subunit of the SARSCoV-2 spike protein is inflammatory *in vitro* and signals through the pattern **recognition receptor TLR4**.

Therefore, we examined whether the S1 subunit is sufficient to drive

- 1) a behavioral sickness response,
- 2) a neuroinflammatory response,
- 3) direct activation of microglia *in vitro*, and
- 4) activation of transgenic human TLR2 and TLR4 HEK293 cells.

Проникновение SARS-CoV2 через ГЭБ



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood–Brain Barrier

Michelle A. Erickson ^{1,2,*}, Elizabeth M. Rhea ^{1,2}, Rachel C. Knopp ^{1,2} and William A. Banks ^{1,2,*}

¹ Geriatric Research Education and Clinical Center, VA Puget Sound Healthcare System, Seattle, WA 98108, USA; meredime@uw.edu (E.M.R.); rcknopp@uw.edu (R.C.K.)

² Division of Gerontology and Geriatric Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA 98104, USA

* Correspondence: mericks9@uw.edu (M.A.E.); wabanks1@uw.edu (W.A.B.)

Abstract: Emerging data indicate that neurological complications occur as a consequence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. The blood–brain barrier (BBB) is a critical interface that regulates entry of circulating molecules into the CNS, and is regulated by signals that arise from the brain and blood compartments. In this review, we discuss mechanisms by which SARS-CoV-2 interactions with the BBB may contribute to neurological dysfunction associated with coronavirus disease of 2019 (COVID-19), which is caused by SARS-CoV-2. We consider aspects of peripheral disease, such as hypoxia and systemic inflammatory response syndrome/cytokine storm, as well as CNS infection and mechanisms of viral entry into the brain. We also discuss the contribution of risk factors for developing severe COVID-19 to BBB dysfunction that could increase viral entry or otherwise damage the brain.

Received: 30 August 2020 | Revised: 3 December 2020 | Accepted: 4 December 2020

DOI: 10.1111/cns.13569

REVIEW ARTICLE

CNS Neuroscience & Therapeutics

WILEY

Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms

Xiaowen Huang^{1,2} | Basharat Hussain^{1,2} | Junlei Chang¹

¹Shenzhen Key Laboratory of Biomimetic Materials and Cellular Immunomodulation, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, China

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

Correspondence

Junlei Chang, Center for Protein and Cell-based Drugs, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, China.
Email: jl.chang@siat.ac.cn

Funding information

National Natural Science Foundation of China, Grant/Award Number: 81771293; Science and Technology Innovation Commission of Shenzhen Municipality, Grant/Award Number: JCY20170413165705083, JCY20200109114608075 and SGLH20180625142404672; International collaboration project of Chinese Academy of Sciences, Grant/Award Number: 172644KYSB20200045; CAS-Croucher Funding Scheme for Joint Laboratories; Guangdong Innovation Platform of Translational Research for Cerebrovascular Diseases; Chinese Government Scholarship (CSC)

Abstract

The blood–brain barrier (BBB) is an important physiological barrier that separates the central nervous system (CNS) from the peripheral circulation, which contains inflammatory mediators and immune cells. The BBB regulates cellular and molecular exchange between the blood vessels and brain parenchyma. Normal functioning of the BBB is crucial for the homeostasis and proper function of the brain. It has been demonstrated that peripheral inflammation can disrupt the BBB by various pathways, resulting in different CNS diseases. Recently, clinical research also showed CNS complications following SARS-CoV-2 infection and chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy, which both lead to a cytokine storm in the circulation. Therefore, elucidation of the mechanisms underlying the BBB disruption induced by peripheral inflammation will provide an important basis for protecting the CNS in the context of exacerbated peripheral inflammatory diseases. In the present review, we first summarize the physiological properties of the BBB that makes the CNS an immune-privileged organ. We then discuss the relevance of peripheral inflammation-induced BBB disruption to various CNS diseases. Finally, we elaborate various factors and mechanisms of peripheral inflammation that disrupt the BBB.

KEYWORDS

blood–brain barrier, central nervous system, inflammation, inflammatory factors, molecular mechanism

The physiological properties of the BBB that makes the CNS an immune-privileged organ

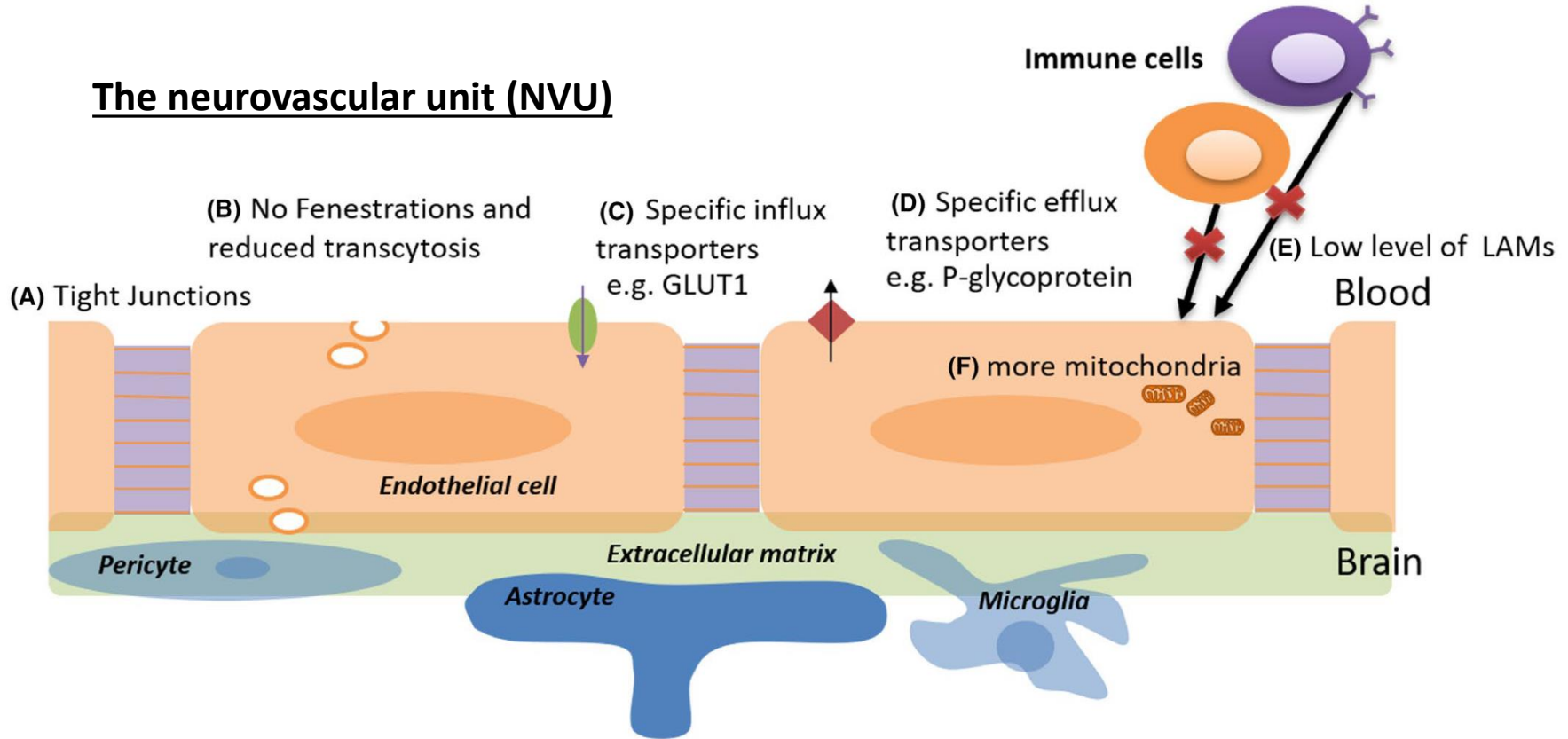


FIGURE 1 Schematic diagram of the physiological characteristics of the BBB. GLUT1, glucose transporter 1; LAMs, leukocyte adhesion molecules

При COVID-19 нарушаются механизмы слаженного функционирования компонентов НВЕ

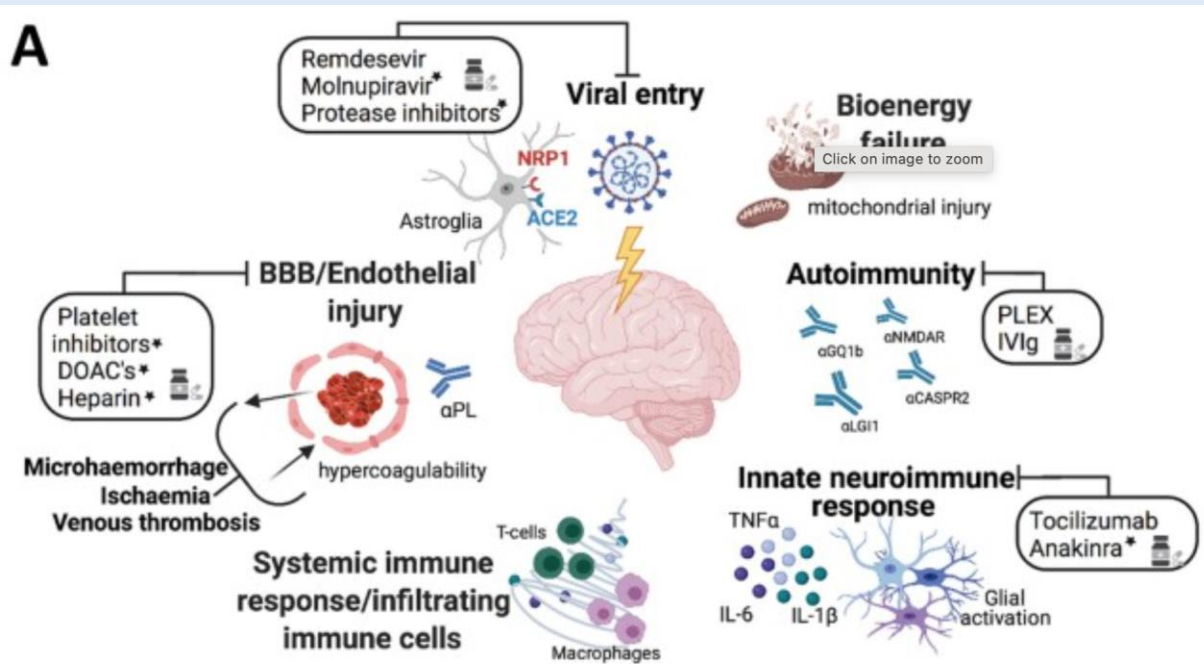
- нарушаются плотные контакты между эндотелиальными клетками под действием цитокинов (включая IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-17, IFN- γ , TNF- α и CCL2), оказывающих влияние на экспрессию белков, таких как клаудин-5, окклюдин, а также на равномерность распределения их вдоль мембраны эндотелиальных клеток.
- воздействие липополисахаридов и матриксных металлопротеиназ приводит к повреждению митохондрий и запуску процесса апоптоза.
- нарушается секреция молекул адгезии лейкоцитов, что способствует проникновению иммунных клеток в ЦНС, с последующими воспалительными изменениями.

Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на НС

- Прямое цитопатическое действие

- Неиммунологические механизмы (гипоксия, тромбозы, снижение давления и скорости кровотока)

- Иммунологические механизмы (активация микроглии, аутоиммунные механизмы, цитокины)



Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021 Jan 19:1-18

Erin F Balcom, Avindra Nath, Christopher Power *Brain*, Volume 144, Issue 12, December 2021, Pages 3576–3588,

Kleinschmidt-DeMasters, B.K., et al. *Diagnostic Pathology: Neuropathology (3rd Edition)*. Elsevier, 2022. - p. 803-808

РЕЗОЛЮЦИЯ
VI Съезда Общероссийской
общественной организации
«Российское общество
патологоанатомов»



Одобрить и признать приоритетным продолжение разработки вопросов патогенеза и патологической анатомии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее последствий с использованием всего арсенала современных высокотехнологичных методов исследования. Регулярно публиковать на сайте Российского общества патологоанатомов нормативные документы и информационные материалы по проблеме инфекции COVID-19 и опыту работы патологоанатомической службы по борьбе с другими инфекционными заболеваниями.



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭКСПЕРТОВ ПО КОМОРБИДНОЙ НЕВРОЛОГИИ

ОГРН 1207700074405 ИНН 9729294468 КПП 772901001

13.05.2022 г.

Уважаемые коллеги!

17-я Всероссийская онлайн-школа «Коморбидный неврологический пациент в период пандемии COVID-19»

11 июня 2022 года

<https://aqmf.ru/events/1539>

14:45 – 15:15 Патологическая анатомия и причины смерти при новой коронавирусной инфекции.

Каниболоцкий Александр Алексеевич - к.м.н., доцент, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Национальный государственный медицинский университет имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы
НИИ неврологии человека им. акад. А.П. Лукина
ФГБНУ ИИЦД им. акад. Б.В. Петросова
Общероссийская общественная организация «Российское общество неврологов»

Российское общество патологоанатомов
Высшая школа патологоанатомов

VI Съезд
Российского общества патологоанатомов
ПРОГРАММА

Москва, 17-19 ноября 2021 года
Невросекция
Новосибирск, 8-10 июня 2022 г.

10:00-13:00	Пленарное заседание № 1 (08.06.2022) «Достижения и перспективы современной патологической анатомии» <i>Сопредседатели:</i> академик РАН Шкурупий Вячеслав Алексеевич профессор Михалева Людмила Михайловна профессор Федорина Татьяна Александровна
10:00-10:20	Шкурупий В.А. (Новосибирск) <i>Процессы приспособления: некоторые аспекты цитоморфологических проявлений</i>
10:20-10:40	Зайратьянц О.В., Каниболоцкий А.А., Авдалян А.М. (Москва) <i>Основы патологической анатомии COVID-19</i>

Зал №7 «СМОЛЕНСКИЙ»

116 МОСКВА, 17-19 ноября 2021 года
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ
в международном формате

Каниболоцкий Александр Алексеевич
каждый вечер в 19:00 часов по московскому времени
Слайды, видеофильмы, презентации, материалы к семинарам по патологической анатомии ГБУ НИИОЗММ ДЗМ

COVID-19 с позиции клиницистов и патологоанатомов. Часть 2
Патологоанатомия. Диффузные изменения белого вещества при тяжелом течении COVID-19. Сопредседатели: Каниболоцкий А.А., Евдокименко А.Н.

Диффузные изменения головного мозга при тяжелом течении COVID-19

гипоксическо-ишемические причины: гиповолемия, коагулопатия и другие проявления COVID-19
диффузный отек
дискоцитоз и микроцитоз
пролиферация глии
НМД, перекисное дисперсионное энцефалопатии и секвестры демиелинизации

местное воспаление с дегенерацией
накапливание вируса в нейронах и глию
лимфоциты с Т-клетками, активация микроглии
амилоидоподобные бляшки (гематома, демиелинизация, микроглиоз, туберкулы, нейроны)
острый энцефалит, демиелинизация и аутоиммунные заболевания ЦНС у реконвалесцентов

ДИФФУЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

1Каниболоцкий А.А., 2Ануфриев П.Л., 2Евдокименко А.Н.

**1ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы»
2ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)**

Докладчик Каниболоцкий А.А.

Постковидный неврологический синдром: от морфологии к медицинской реабилитации

Профессор А.П. Рачин
Президент национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии

А.А. Каниболоцкий
заведующий ОМО по патологической анатомии НИИОЗММ

Therapy school

23-24 июня 2022 Москва

Постковидный синдром
Высшая школа медицинской реабилитации

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ

НЕЙРОФОРУМ
V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений
2022

Первый день ~ 23 июня 2022 (четверг)

ЗАЛ 1 (БОЛЬШОЙ ЗАЛ)

8.45–9.45 КАФЕДРАЛЬНЫЙ ЧАС
Кафедра неврологии ФДПГО
Семеновского университета (Москва)
Мастер-класс «Современные аспекты диагностики и терапии легких гиперкинезов»
Куратор – проф. О.Р. Орлова

9.45–10.00 Перерыв

10.00–11.45 ОТКРЫТИЕ
Директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», академик РАН
М.А. Пирадов

ПЛЕНАРНАЯ СЕССИЯ
1. Нейроукли и вызовы современности
М.А. Пирадов (Москва)
2. Прогресс и основные достижения в изучении двигательных расстройств в 2017–2022 гг.
С.Н. Иллариошкин (Москва)
3. Фундаментальные и методологические аспекты изучения прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы

12.00–12.15 Пандемия COVID-19: новая реальность при терапии рассеянного склероза
М.Н. Захарова
Научный центр неврологии (Москва)

12.15–12.30 Нейронвази и персистенция SARS-CoV-2 в ЦНС: взгляд нейроморфолога
А.Н. Евдокименко, П.Л. Ануфриев, А.А. Каниболоцкий, Е.И. Келли
Научный центр неврологии; НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; Инфекционная клиническая больница №1 (Москва)

12.30–12.45 Нейродегенеративные заболевания в эпоху пандемии COVID-19*
*При поддержке компании Merck, не подлежит аккредитации Баллами НМО
С.Н. Иллариошкин
Научный центр неврологии (Москва)

12.45–13.00 Когнитивные нарушения у перенесших COVID-19
Е.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, В.А. Пущкарев
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

13-я Всероссийская онлайн-школа с международным участием
Коморбидный неврологический пациент в период пандемии COVID-19

Морфогенез и патологическая анатомия поражения головного мозга при COVID-19 у коморбидных неврологических пациентов

Каниболоцкий Александр Алексеевич
Красненкова Светлана Федоровна
Зайратьянц Олег Вадимович

Каниболоцкий Александр Алексеевич

+7 (910) 464-58-84

dr.kaa@mail.ru



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ