

ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ИНФЕКЦИОННАЯ ГИПОТЕЗА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧТО МОЖЕТ ЖДАТЬ НАС ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ COVID-19?

Литвиненко И.В.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}, Пушкарёв В.А.¹, Скрипченко Н.В.²

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

С момента описания первых клинических случаев наиболее распространенных на сегодняшний день нейродегенеративных заболеваний предложены многочисленные гипотезы их развития. В то же время безуспешность терапевтических стратегий в разнообразных направлениях клинических исследований свидетельствует об ошибочности большинства теорий. В связи с этим в последние годы все чаще рассматриваются различные инфекционные агенты в качестве триггера нейронального воспаления и фактора, индуцирующего начало нейродегенеративного процесса. Инфекционные агенты различаются по механизмам инвазии в центральную нервную систему и могут проникать в головной мозг даже периневрально. Реактивация латентной вирусной инфекции индуцирует продукцию вирусных белков и накопление патологических белков, являющихся маркерами болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Рассматриваются как бактериальные (хламидии, возбудители хронического периодонтита, кишечная палочка), так и вирусные (вирусы герпетической группы, норовирусы) инфекционные агенты. Однако для развития нейродегенерации недостаточно лишь простой инвазии и реактивации инфекционного процесса: огромную роль играют и генетические особенности главного комплекса гистосовместимости. В настоящее время инициированы несколько исследований возможной эффективности антибактериальных и противовирусных препаратов при болезни Альцгеймера. Данные, полученные за последний год, свидетельствуют о том, что головной мозг может выступать в качестве «мишени» для SARS-CoV-2. Неврологические проявления COVID-19 могут возникать в результате как прямого цитопатического действия возбудителя, так и активации нейровоспаления, сопровождающегося при этом нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 послужит основой для разработки методов лечения неврологических осложнений.

Ключевые слова: нейроинфекции, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инфекционная гипотеза, деменция, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарёв В.А., Скрипченко Н.В. Инфекционная гипотеза нейродегенеративных заболеваний. Что может ждать нас после пандемии COVID-19? *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):64–73. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-64-73

Для корреспонденции: Лобзин В.Ю. — e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Лобзин В.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Пушкарёв В.А., <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

Скрипченко Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>; e-mail: snv@niidi.ru

INFECTIOUS HYPOTHESIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES. WHAT WAITS US AFTER THE COVID-19 PANDEMIC?

Litvinenko I.V.¹, Lobzin V.Yu.^{1,2}, Pushkarev V.A.¹, Skripchenko N.V.²

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

²Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

Abstract

Since the description of the first clinical cases of the most common neurodegenerative diseases, numerous hypotheses have been proposed for their development. At the same time, the failure of therapeutic strategies in various directions of clinical research indicates the fallacy of most theories. In this regard, in recent years, various infectious agents are increasingly considered as a trigger of neuronal inflammation and a factor inducing the onset of the neurodegenerative process. Infectious agents differ in their mechanisms of invasion into the central nervous system and can even enter the brain perineurally. Reactivation of latent viral infection induces the production of viral proteins and the accumulation of abnormal proteins that are markers of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Both bacterial (chlamydia, causative agents of chronic periodontitis, *E. coli*) and viral (herpes viruses, noroviruses) infectious agents are considered. However, for the development of neurodegeneration, it is not enough just a simple invasion and

reactivation of the infectious process: the genetic characteristics of the main histocompatibility complex also play a huge role. Currently, several studies have been initiated on the possible efficacy of antibacterial and antiviral drugs in Alzheimer's disease. Data obtained over the past year suggests that the brain may act as a target for SARS-CoV-2. Neurological manifestations of COVID-19 can occur as a result of both the direct cytopathic action of the pathogen and the activation of neuroinflammation, accompanied by a violation of the integrity of the blood-brain barrier. Further study of the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration in COVID-19 will form the basis for the development of treatments for neurological complications.

Keywords: neuroinfectious, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, infectious hypothesis, dementia, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Pushkarev V.A., Skripchenko N.V. Infectious hypothesis of neurodegenerative diseases. What waits us after the COVID-19 pandemic? *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):64–73. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-64-73

For correspondence: Lobzin V.Yu. — e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Lobzin V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Pushkarev V.A., <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

Skripchenko N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>; e-mail: snv@niidi.ru

Received 29.10.2021

Accepted 03.12.2021

Сокращения: АПОЕ — аполипопротеин Е; АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; БА — болезнь Альцгеймера; БАС — боковой амиотрофический склероз; БП — болезнь Паркинсона; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВПГ (HSV) — вирус простого герпеса; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИЛ — интерлейкин; ИФН-γ — гамма-интерферон; НФК — нейрофибрилярный клубок; ОР (ОШ) — отношение рисков (отношение шансов); ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич; РНК — рибонуклеиновая кислота; РС — рассеянный склероз; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; Аβ — β-амилоидный белок; ADAS-Cog — Alzheimer's disease assessment cognition scale (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера); COVID-19 — coronavirus disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года); HHV — human herpesvirus (вирус герпеса человека); HLA (МНС) — лейкоцитарные антигены человека (главный комплекс гистосовместимости); IFN-β — интерферон-бета; MMSE — mini-mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса); SARS-Cov-2 — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа); α-syn — альфа-синуклеин; τ — тау-белок.

Нейродегенеративные заболевания — наиболее часто встречающаяся в неврологической практике группа прогрессирующих патологических состояний с неустановленной этиологией. До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона

(БП), бокового амиотрофического склероза (БАС) и рассеянного склероза (РС). При этом терапевтические концепции зачастую имеют частично патогенетическую либо вовсе симптоматическую направленность. Низкая эффективность апробируемых в клинических исследованиях антиамилоидных препаратов связана в большей степени с методологическими ошибками таких исследований: начале терапии на стадии деменции и недостаточном использовании ранних биомаркеров амилоидогенеза и нейродегенерации [1]. Публикации последних лет предлагают различные гипотезы развития БА, альтернативные амилоидной. В качестве одной из относительно новых гипотез рассматривают инфекционную, предполагая, что инфекционный агент (чаще — вирус) может индуцировать процесс нейронального воспаления с последующей нейродегенерацией. Приводятся данные о защитных (антимикробных) свойствах β-амилоидного белка (Аβ), что предполагает его гиперпродукцию или агрегацию как ответ на инфекционное воспаление. До сих пор в лечении БП и БАС используются только симптоматические средства, а при РС моноклональные антитела и интерфероны направлены лишь на одно из звеньев патологического процесса.

Представляется, что любая хроническая персистирующая инфекция в целом может запускать каскад патологических процессов, приводящих в итоге к манифестации различных нейродегенеративных заболеваний. Преодоление инфекционным агентом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) не остается без внимания глиальных клеток и приводит к активации микроглии и астроцитов, синтезу провоспалительных цитокинов, фагоцитозу синапсов, нейродегенерации. В таком случае

становятся понятными причины развития воспалительного процесса, который отнюдь не является асептическим.

ГЭБ защищает центральную нервную систему (ЦНС) при помощи микрососудистых эндотелиальных клеток (перicyтов и астроцитов), контролирующих поступление различных молекул в церебральную паренхиму. Вирусы и бактерии различаются способами проникновения через ГЭБ, при этом существуют два основных механизма проникновения возбудителя в ЦНС. В первом случае речь идет о преодолении ГЭБ либо по механизму «тройного коня» (что типично для лентивирусов, например ВИЧ), либо путем свободного проникновения через поры ГЭБ, при этом вирусы способны напрямую повреждать эндотелиальные клетки. Второй (относительно недавно описанный) возможный механизм представляет собой инвазию инфекционного агента через периферические нервы по механизму ретроградного аксонального транспорта. Например, вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1, HSV-1), внедряясь в слизистую оболочку полости рта или носа, способен проникать в тригеминальный узел или обонятельную луковицу соответственно, где может длительно персистировать, а при определенных условиях — активироваться и быстро проникать в ЦНС (рис. 1).

Важно отметить, что ВПГ-1 может подавлять индукцию нейронального апоптоза в обонятельном нейроэпителии и гассеровом узле. Периодическая реактивация с аксональным перемещением вновь реплицированных вирусов сопровождается клинической манифестацией в виде везикулярной сыпи или изъязвлений. Однако возможно движение вирусов и в другую сторону (о чем ранее известно не было), в результате чего они распространяются в ЦНС, где могут вызывать продуктивную инфекцию, которая обычно бывает легкой (может быть и вовсе латентной) [2]. В частности, новые вирионы могут поражать лимбическую систему, в том числе гиппокамп, таламус и амигдалу. Действительно, при герпетическом энцефалите основной зоной поражения является именно лимбическая система, что, вероятно, вызвано инвазией ВПГ-1 через обонятельную луковицу из обонятельного эпителия [3].

Развивающееся в ответ на проникновение возбудителя нейровоспаление, не сопровождаясь, как правило, видимыми клиническими проявлениями, характеризуется накоплением и активацией (через клеточные и молекулярные иммунные факторы) астроцитов и микроглии, которые в свою очередь являются резидентными иммунными клетками ЦНС и играют важную роль в регуляции гомеостаза мозга на протяжении всей жизни. Возбудитель, активируясь

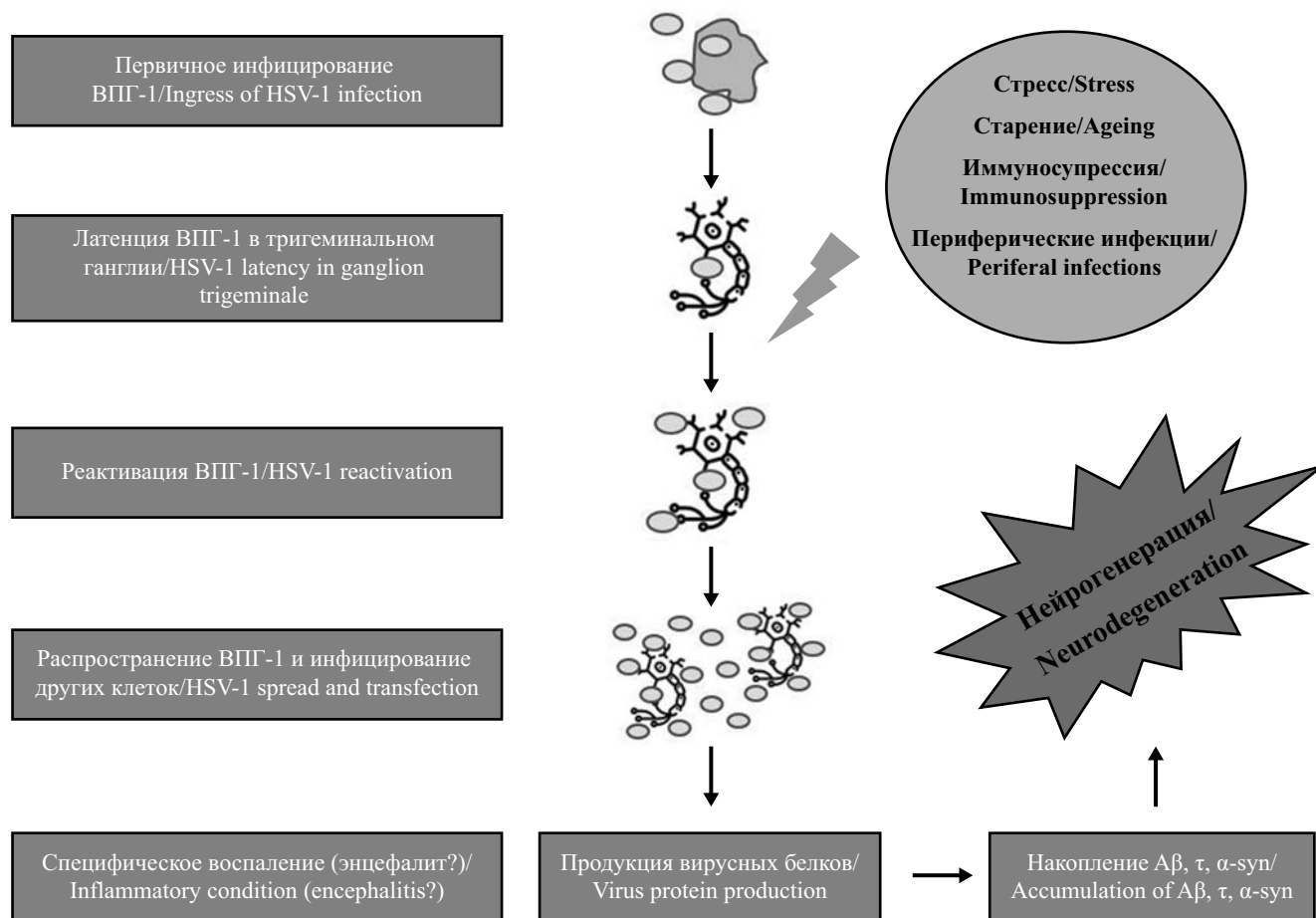


Рис. 1. Реактивация ВПГ-1 и развитие нейродегенерации
Fig. 1. HSV-1 reactivation and neurodegeneration development

глияльные клетки, провоцирует высвобождение медиаторов воспаления — интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), альфа-фактора некроза опухолей (ФНО- α), интерферона-гамма (ИФН- γ), что определяется иммуногистохимически в большей степени по периферии амилоидных бляшек [4].

В этих условиях активированные микроглиоциты становятся основным источником реактивных форм кислорода и азота, а также возбуждающего нейромедиатора глутамата. Развивающийся оксидативный стресс и воспаление играют ключевую роль в развитии дегенеративных заболеваний ЦНС (БА, БП, БАС, РС).

Кроме того, на сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что развитие нейродегенерации потенцируют и сосудистые факторы риска. В этой связи важно отметить роль хронических очаговых инфекций в индукции цереброваскулярной патологии [5]. Влияние очаговых инфекций на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в целом изучается в нашей стране достаточно давно, начиная с работ видного отечественного кардиолога А.Н. Сененко, который показал, что очаги хронической инфекции могут быть причиной функциональных сердечно-сосудистых расстройств и нарушения коронарного кровообращения, в основе которых лежит эндотелиопатия. Таким образом, воспаление при очаговой инфекции не может рассматриваться как локализованный процесс, так как происходит поступление медиаторов воспаления в системную среду. При различных очаговых инфекциях уровни системных маркеров воспаления (С-реактивного белка, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) оказываются повышены [6]. Очевидно, что точно такой же механизм повреждения наблюдается и в отношении церебральных сосудов, в том числе на уровне микроциркуляторного русла.

Серологические исследования подтверждают значение энтеровирусов и вирусов герпетической группы в манифестации БАС, при котором наблюдается фатальное повреждение мотонейронов. В качестве этиологического фактора БП в начале–середине прошлого века длительно рассматривался флавивирус (возбудитель японского энцефалита), а позднее — вирус гриппа. Вирусы герпетической группы, в основном цитомегаловирус, ассоциированы с развитием РС. На сегодняшний день окончательно не доказана взаимосвязь между непосредственной инвазией инфекционного агента и развитием нейродегенеративного заболевания, однако приведенные данные подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители могут запускать каскад патологических процессов, приводящих к нейродегенерации.

Почему же частота нейродегенеративных заболеваний повышается с возрастом? Вероятно, ЦНС по мере старения может становиться избыточно восприимчивой к инфекционным агентам вследствие повреждения ГЭБ, усиления оксидативного стресса и нарушения энергообмена, которые ухудшают синтез нейротрофических факторов.

В этой связи возникает предположение: возможно, β -амилоид является защитным белком, а его гиперпродукция отражает процесс борьбы с церебральным инфекционным агентом? Исследования последних лет позволяют рассматривать А β как белок с физиологическими иммунными свойствами, обладающий активностью против различных микроорганизмов [7–9]. В таком случае образование депозитов А β является естественным иммунным ответом на поступающий извне инфекционный агент. Физиологическая роль β -амилоида как противомикробного белка подтверждается и данными о том, что этот белок (именно в такой последовательности, как у человека) является в филогенетическом смысле древнейшим — его возраст насчитывает более 400 млн лет, а встречается он у 60–70% позвоночных [10]. На сегодняшний день хорошо изучены нейротоксические свойства β -амилоидного белка при БА, но в то же время существует немало доказательств того, что он проявляет защитные свойства в отношении различных инфекционных агентов [11], обеспечивает функционирование ГЭБ [12], способствует восстановлению нейрональной пластичности после повреждения мозга [13] и регулирует синаптическую передачу [14]. В этой связи противомикробные свойства β -амилоида убедительно подтверждают возможность инфекционной этиологии БА и позволяют рассматривать формирование амилоидных бляшек как ответную реакцию на инфицирование.

Впервые гипотеза о том, что инфекционный процесс может лежать в основе развития БА, упоминалась еще в работе А. Альцгеймера в 1907 г. [15]. За прошедшие более чем сто лет в качестве конкретных этиологических факторов изучались различные возбудители, однако в последнее время приводится все больше сведений о полиэтиологичности данного заболевания.

Роль бактериальных агентов. Среди бактериальных возбудителей, которые гипотетически могут индуцировать нейродегенеративные заболевания, наиболее часто рассматривают спирохеты. Являясь грамотрицательными палочками, спирохеты отличаются от других бактерий способностью проникать через ГЭБ и приводить к латентным, персистирующим инфекциям (например, нейросифилису). Спирохеты обнаружены в тройничном нерве и гассеровом узле. Они могут распространяться несколькими путями — гематогенной или лимфогенной диссеминацией, ретроградным трансаксональным током (в том числе через обонятельный тракт и обонятельные нити). Различные спирохеты обнаруживаются в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и головном мозге умерших с гистологически подтвержденной БА. Боррелии также обнаружены в структурах церебральной коры умерших с БА. На поздних стадиях болезни Лайма может развиваться деменция, сопровождающаяся церебральной атрофией. Кроме того, боррелии могут запускать нейродегенерацию путем индукции нейронального воспаления: нейробиблиарные клубки (НБК) являются иммунореактивными к боррелиям, вследствие чего запускается

процесс тау-гиперфосфорилирования и образования НФК в ответ на персистирование спирохет в головном мозге.

Chlamydophila pneumonia является облигатным внутриклеточным респираторным патогеном и на сегодняшний день имеет с БА наиболее доказанную связь среди всех бактериальных агентов. В исследовании C.S. Little (2004) в 17 из 19 случаях аутопсии умерших с достоверной БА в головном мозге обнаружена ДНК *C. pneumoniae*, в то время как в контрольной группе (без БА) у всех 19 умерших специфическая ДНК не обнаруживалась [16].

В исследованиях последних лет было показано, что в головном мозге умерших с БА обнаружен *Porphyromonas gingivalis* — ключевой возбудитель хронического периодонтита, который продуцирует токсичные протеазы — гингипаины. Указанные субстанции в большом количестве были обнаружены в головном мозге умерших с БА, а их уровень коррелировал с содержанием тау-протеина. В экспериментальных моделях на мышах было показано, что оральное инфицирование приводило к колонизации бактерий в головном мозге, а также увеличению синтеза Аβ-42 — основного компонента амилоидных бляшек. Инфицирование мышей (без патологической изоформы АПОЕ) *P. gingivalis*, в отличие от двух других бактерий полости рта, приводило к проникновению возбудителя в головной мозг и активации пути комплемента [17] (рис. 2). Более того, оказалось, что гингипаины проявляют и нейротоксические свойства (*in vitro* и *in vivo*), оказывая пагубное воздействие на тау-белок, необходимый для нормального нейронального функционирования.

Проспективное наблюдательное исследование пациентов с БА, страдающих хроническим периодонтитом, показало значительное когнитивное

снижение (выявленное по шкалам ADAS-Cog и MMSE) в сравнении с больными с БА без хронического периодонтита [18]. С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии гингипаины RgpV были не просто обнаружены в гиппокампе больных с БА, а расположены в толще β-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, окружали по периферии астроциты, но не микроглию. В одном из недавних исследований показано, что 99,9% больных с ишемической болезнью сердца имели колонии *P. gingivalis* в артериях миокарда [19].

К сожалению, применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (таких как, например, моксифлоксацин или доксициклин) не приводило к уменьшению экспансии гингипаинов в головном мозге, однако обнадеживающие результаты были получены в исследовании S.S. Dominy и соавт. (2019) при пероральном применении малой молекулы на основе йодацетамида (ингибитора цистеиновой протеазы, блокатора гингипаинов) в экспериментальных моделях [20].

Вирусные агенты. Вирусы могут вызывать повреждение нервной ткани двумя путями: либо непосредственным цитолитическим способом, либо через индукцию воспалительных процессов. Нейротропные вирусы (например, арбовирусы, вирус гриппа, вирусы герпетической группы, ротавирусы) обладают способностью избегать немедленного иммунного ответа, благодаря чему проникают в ЦНС незаметно и практически беспрепятственно [21]. Недостаточная для эрадикации возбудителя иммунореактивность предопределяет его хроническую персистенцию в ткани головного мозга. Формирование в этом случае системного и/или местного воспалительного процесса создает предпосылки для проникновения возбудителя в ЦНС либо через

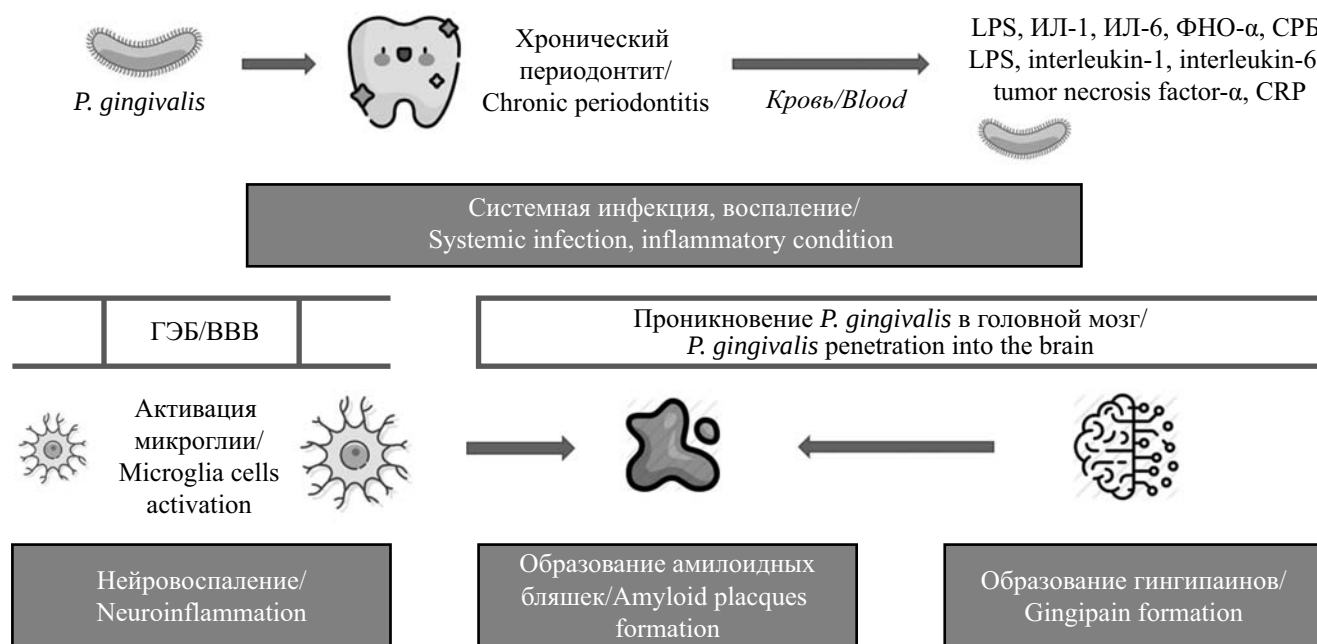


Рис. 2. Возбудители хронического периодонтита и БА
Fig. 2. Pathogens of chronic periodontitis and AD

гематоэнцефалический барьер, либо через периневрий периферических нервов. Врожденный иммунный ответ, активирующийся в первые часы после инфицирования, — первая линия противовирусной защиты. Вирусные белки и нуклеиновые кислоты распознаются семейством поверхностных хост-белков, называемых толл-подобные рецепторы. Такие рецепторы широко представлены на антигенпрезентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги и микроглия. Кроме того, рецепторы могут экспрессироваться на эндотелиоцитах церебральных артерий, астроцитах, олигодендроцитах и собственно нейронах. Их активация запускает синтез противовирусных медиаторов, таких как интерфероны, провоспалительные цитокины и хемокины [22]. В крупном патоморфологическом исследовании, включавшем посмертный анализ биоматериала более 1000 умерших с БА, прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) и лиц без актуальной нейродегенеративной патологии, высокие уровни вирусных ДНК и РНК герпес-вирусов (HHV-6, HHV-7 и в несколько меньшей степени HSV-1) были обнаружены только в группе умерших с БА. Кроме того, вирусная нагрузка, рассчитанная в отношении HHV-6, коррелировала со степенью тяжести деменции, количеством нейронов и плотностью амилоидных бляшек в коре головного мозга.

Широко известен тот факт, что ВПГ-1 является основным нейротропным вирусом. Реактивация латентной инфекции, связанной с ВПГ-1 у пациентов, являющихся носителями АПОЕ4, существенно повышает риск развития заболевания. Также более высокий риск развития БА имеют лица — носители ВПГ-1 с генотипом АПОЕ4. Кроме того, антитела к ВПГ-1 в ЦСЖ значительно чаще обнаруживаются у пациентов с БА. Проспективное исследование с участием более 3000 пациентов показало, что обнаружение anti-HSV IgM удваивает риск развития БА [23].

Возможная патофизиологическая связь между ВПГ-1 и амилоидогенезом показана в экспериментальных исследованиях. Дело в том, что амилоидный белок имеет в определенной степени схожую последовательность с гликопротеином В вируса герпеса. Существует предположение, что вирусный белок действует как матрица для транскрипции Аβ. В исследованиях М.А. Wozniak и др. (2007) показано отложение Аβ в мозге инфицированных ВПГ-1 мышей, в материале амилоидных бляшек которых при этом обнаруживались высокие титры ВПГ-1 [24]. Помимо этого, ВПГ-1 способствует индукции нейрональной эксайтотоксичности и активации внутриклеточного кальциевого сигналинга, что потенцирует и внутриклеточное накопление Аβ, и гиперфосфорилирование тау-протеина [25, 26]. И хотя механизмы амилоидогенеза при герпес-вирусной инфекции до конца не известны, предполагается, что ВПГ-1 способен вызывать аккумуляцию амилоидного белка.

Тельца Леви, как известно, состоят преимущественно из альфа-синуклеина (α-syn).

Периневральное проникновение вируса гриппа в ЦНС может способствовать активации микроглии, значительному увеличению фосфорилирования и агрегации α-syn, что приводит к дофаминергической нейрональной дегенерации черной субстанции через 60 дней после разрешения инфекции [27].

В изучение инфекций как этиологического фактора БА значительный вклад внесла гипотеза «двойного удара», впервые предложенная С.Н. Hawkes и др. (2007), согласно которой на инициальных стадиях заболевания в патологический процесс с отложением телец Леви вовлекаются обонятельная луковица и преганглионарные парасимпатические волокна блуждающего нерва [28]. Как подтверждение этой гипотезы усматривается важная роль дисбиоза кишечника в развитии нейродегенеративных заболеваний [29]. Показано, что у детей с норовирусной инфекцией в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тонкой кишок биопсия показала накопление альфа-синуклеина. При этом уровень α-syn в слизистой коррелировал со степенью лимфоидной инфильтрации и сохранялся свыше 6 мес. после острой инфекции [30]. В то же время, вероятно, нарушение процессов удаления избытка агрегатов патологических форм α-syn может иметь большее значение для развития БА, при этом сомнительна роль какого-либо одного специфического причинного агента [31].

Последующая транссинаптическая инвазия инфекционных агентов (среди которых чаще рассматриваются вирусы) через *n. vagus* и *n. olfactorius* в ЦНС сопровождается гиперпродукцией медиаторов воспаления и последующим образованием депозитов α-syn. Распространение синуклеинопатии может частично уменьшаться после ваготомии, а риск развития БА у лиц, перенесших ваготомию, в течение 20-летнего периода наблюдения ниже почти в 2 раза (ОР = 0,53; 95% ДИ 0,28–0,99) [32, 33].

В исследовании W.A. Eimer (2018) установлено, что олигомеры Аβ ингибируют репликацию ВПГ-1 *in vitro*, а у трансгенных мышей предотвращают развитие острого вирусного энцефалита [34].

Роль генов системы HLA в развитии нейродегенеративных заболеваний. По результатам многочисленных исследований показано, что гаплотипы и полиморфизмы локусов лейкоцитарных антигенов человека (human leukocyte antigens — HLA) или главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) связаны с развитием целого ряда заболеваний, среди которых рассеянный склероз, шизофрения, псориаз и другие. К развитию нейродегенеративных заболеваний может в большей степени иметь отношение II класс генов локуса HLA (HLA II), которые в ЦНС экспрессируются в основном на клетках микроглии (в меньшей степени — на астроцитах и эндотелиоцитах церебральных сосудов).

Так, у пациентов с РС высокие титры IgG к вирусу Эпштейна–Барр (EBV) были ассоциированы с наличием аллеля DRB1*1501 в генотипе HLA II [35]. При изучении механизмов взаимодействия вируса с генотипом HLA II у пациентов с РС была

обнаружена тесная связь между активной HHV-6-инфекцией и экспрессией трансактиватора HLA II класса (MHC class II transactivator — MHC2TA/СІТА). У пациентов с РС и признаками реактивации HHV-6A почти в 50% случаев был обнаружен более редкий аллель гена MHC2TA — rs4774C. При этом HHV-6A-позитивные пациенты с минорным аллелем rs4774C гена MHC2TA склонны к прогрессированию РС в течение 2 лет и отсутствию ответа на терапию интерфероном-бета (IFN-β) [36]. Повышенные титры антител к EBV у пациентов с РС (по сравнению со здоровыми носителями вируса) — свидетельство постоянной реактивации EBV, т.е. вирус может нарушать толерантность к антигенам миеллина по механизму молекулярной мимикрии [37, 38].

Патоморфологическое сравнение материалов умерших с БА и пожилых лиц без нее показало специфическое повышение уровня экспрессии гена HLA-DRA у больных, страдавших БА. Кроме того, для БП была обнаружена ассоциация с целой группой однонуклеотидных полиморфных вариантов в локусе HLA II [39].

В целом возможно констатировать, что все вышеперечисленные возбудители не только потенцируют синтез патологических изоформ белков (в данном случае Аβ-амилоида и α-syn), но и нарушают

процессы аутофагии, способствуют интенсификации оксидантного стресса, нарушают синаптическую нейротрансмиссию и индуцируют апоптоз [40]. В развитии нейронального воспаления и последующего апоптоза, безусловно, играют роль не только сами повреждающие агенты, но и состояние иммунной системы, а также генетические особенности, такие как генотип HLA или АПОЕ (рис. 3).

Стратегии предотвращения развития инфекционно-индуцированной нейродегенерации. Логично предположить, что назначение противовирусных препаратов при реактивации ВПГ-1-инфекции либо вакцинация против нее могли бы способствовать предотвращению развития БА. Перспективным направлением терапии может быть применение ацикловира или валацикловира, которые хорошо проникают через ГЭБ и не приводят к повреждению здоровых (не пораженных ВПГ-1) клеток.

Предварительные данные эпидемиологического анализа состояния здоровья жителей Тайваня (где доступна информация о 99,9% жителей по медицинской страховке) указывают на тот факт, что лица, получавшие когда-либо противогерпетические препараты, реже заболевали БА [41]. Более того, в настоящее время в США проводится 78-недельное рандомизированное исследование применения

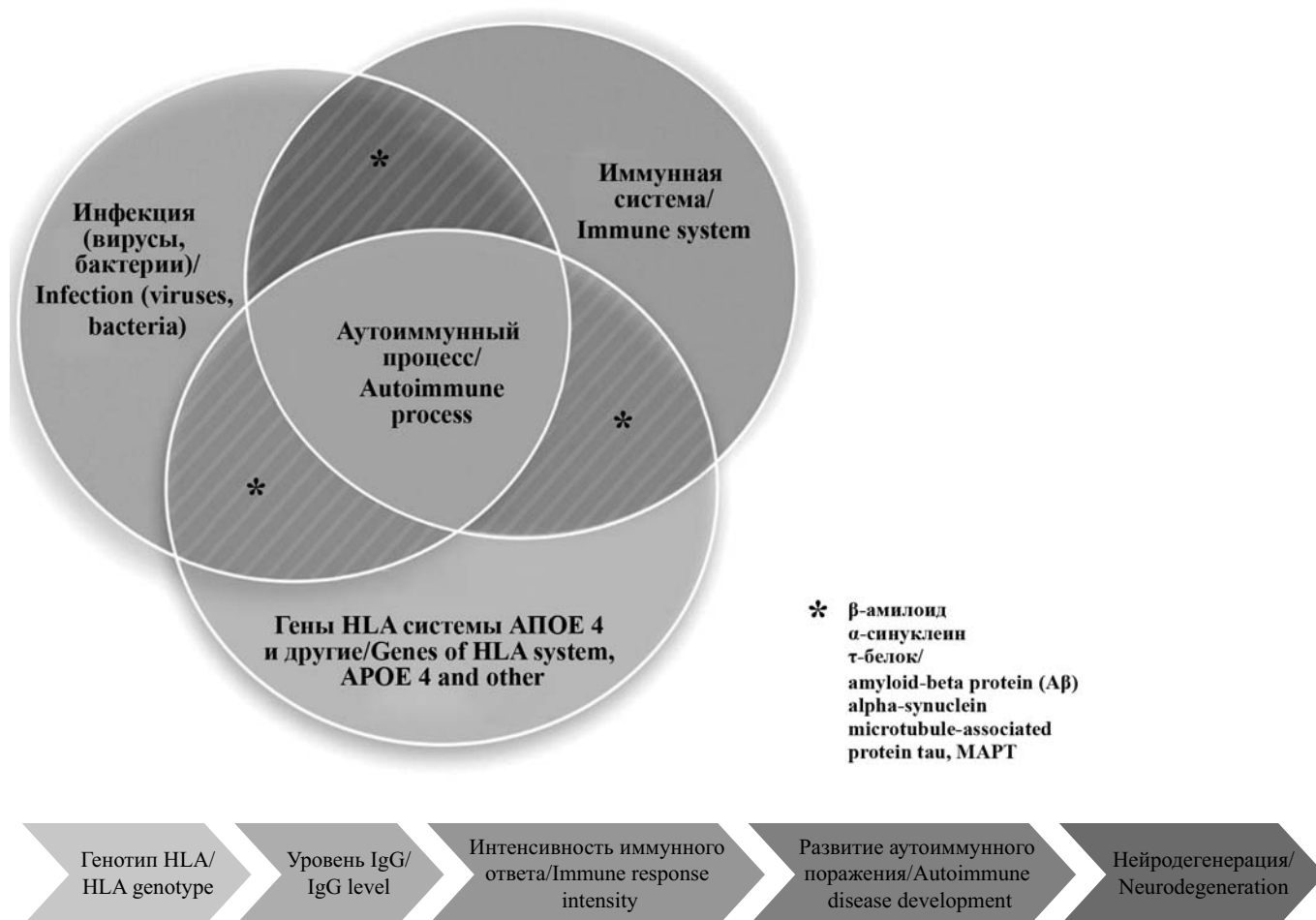


Рис. 3. Роль инфекционного триггера и состояния иммунной системы в развитии нейродегенеративных заболеваний
Fig. 3. The role of the infectious trigger and the state of the immune system in the development of neurodegenerative diseases

валацикловира у пациентов с продромальной БА, однако его предварительные результаты будут известны не ранее 2022 г. [42].

Таким образом, очевидно существование универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса: специфичный возбудитель бактериальной или вирусной природы (в том числе длительно персистирующий в нервной ткани в латентном состоянии), реактивируясь, проникает в определенные церебральные структуры, где оказывается под влиянием либо Аβ, либо резидентных макрофагов ЦНС, которые, в свою очередь, активируются и индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию нейронального воспаления, аутофагии и нейродегенерации. Вместе с тем можно выделить возбудителей, в большей степени специфичных для определенных нейродегенеративных заболеваний: ВПГ-1, ВПГ-2 и ВПГ-6, *S. pneumoniae*, *P. gingivalis* — для БА; вирус гриппа, *H. pylori* — для БП.

Роль SARS-CoV-2 в развитии нейродегенерации. Особую актуальность представляет вопрос изучения инфекционной гипотезы в эпоху текущей пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда перед учеными всего мира стала очевидной задача изучения этиологии и патогенеза этого патологического процесса, его клинической и морфологической картины, наиболее достоверных способов диагностики и прогнозирования исходов заболевания, а главное — максимально эффективных методов лечения и профилактики.

Научные данные, полученные за последний год, свидетельствуют о том, что головной мозг также может выступать в качестве органа-«мишени» для SARS-CoV-2. Регистрируемые все чаще неврологические проявления COVID-19 — от неспецифичных признаков (головная боль, аносмия, расстройства сознания) до жизнеугрожающих состояний (нарушения мозгового кровообращения, острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия, энцефалит) — лишь подтверждают эту идею [42]. Кроме того, в пользу данной гипотезы свидетельствует и тот факт, что высокий уровень тропности бета-коронавирусов к нервной ткани известен уже более 70 лет [43].

По имеющимся данным, «входными воротами» в ткани для возбудителя новой коронавирусной инфекции являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) [44], сериновая протеаза TMPRSS2 [45], а также индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRN) CD147 [46]. Стоит отметить, что эти молекулы в физиологических условиях также представлены и в ЦНС [47, 48]. В головном мозге АПФ2 экспрессируется глией, нейронами и эндотелиоцитами кровеносных сосудов, что делает мозг более уязвимым для COVID-19 [49].

По аналогии с вышеописанными вирусными инфекционными агентами (в частности, ВПГ-1) и другими коронавирусами нейроинвазия SARS-CoV-2 достигается несколькими путями [50]: это может происходить ретроградно по нервам (обонятельному,

блуждающему), транссинаптически через инфицированные нейроны, трансэндотелиально через поврежденный эндотелий церебральных сосудов или посредством миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [51, 52]. Также способствовать доступу вируса в мозг может лимфатическая система мозга, в которой глиальные клетки играют важную роль в коммуникации между кровью и нервной системой [53].

В экспериментальных моделях J. Netland и соавт. (2008) на трансгенных мышах было показано, что SARS-CoV-2 проникал в головной мозг через эпителий носовой полости, распространяясь далее по ткани мозга: на начальной стадии процесса (первые 4 сут) вирус обнаруживался в грушевидной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе (т.е. областях, которые так или иначе связаны с обонятельной системой); в дальнейшем поражались черная субстанция, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок. Данный процесс вызывал развитие выраженных неврологических нарушений (нередко приводящих к смерти животных), которые в первые сутки ассоциировались с интенсивной гибелью нейронов. В последующие дни регистрировалась гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга, что зачастую становилось причиной высокой летальности [54].

Заключение. Таким образом, было показано, что неврологические проявления COVID-19 могут возникать в результате как прямого цитопатического действия возбудителя, так и активации нейровоспаления, сопровождающегося при этом нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (которое вносит существенный вклад и в проникновение вируса в ЦНС, и в поддержание нейровоспалительных реакций). Воспалительные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы, что (как и в случае уже изученных нейроинфекций) может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 послужит основой для разработки методов лечения неврологических осложнений.

Безусловно, новая гипотеза развития нейродегенеративной патологии требует всестороннего изучения и подтверждения, а лежащие в ее основе процессы открывают широкие перспективы для поиска возможных путей патогенетической терапии рассматриваемых заболеваний с применением антибактериальных и противовирусных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Лупанов И.А. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. *Неврология, нейропсихиатрия, пси-*

- хосоматика. 2019;11(3):4–10. [Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A. et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):4–10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-4-10>
2. Lewandowski G., Zimmerman M.N., Denk L.L., Porter D.D., Prince G.A. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice. *Arch. Virol.* 2002;147:167–79. <https://doi.org/10.1007/s705-002-8309-9>
3. Mori I., Goshima F., Ito H., Koide N., Yoshida T., Yokochi T. et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology*. 2005;334:51–8.
4. Prokop S., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q. Neuroimmune interactions in Alzheimer's disease—New frontier with old challenges? *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;168:183–201. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.10.002>
5. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Струментова Е.С. Роль возбудителей бактериальных и вирусных инфекций в инициации нейродегенеративных заболеваний. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1–1):77–78. [Lobzin V.Yu., Litvinenko I.V., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Strumentova E.S. The role of causative agents of bacterial and viral infections in the initiation of neurodegenerative diseases. *Journal Infectology*. 2021;13(1–1):77–78. (In Russ.)].
6. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Кириченко П.Ю. «Очаговая инфекция» — фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;3(51):7–16. [Fisun A.Ya., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Kirichenko P.Yu. “Focal infection” — risk factor or pathogenetic basis of developing cardiovascular diseases. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2015;3(51):7–16. (In Russ.)].
7. Bourgade K., Garneau H., Giroux G., Le Page A.Y., Bocti C., Dupuis G. et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology*. 2015;16:85–98. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9538-8>
8. Bourgade K., Le Page A.Y., Bocti C., Witkowski J.M., Dupuis G., Frost E.H., Fülöp T.Jr. Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J. Alzheimers Dis.* 2016;50(4):1227–41. <https://doi.org/10.3233/JAD-150652>
9. Kumar D.K., Choi S.H., Washicosky K.J., Eimer W.A., Tucker S., Ghofrani J. et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci. transl. med.* 2016;8(340):340ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059>
10. Luna S., Cameron D.J., Ethell D.W. Amyloid- β and APP deficiencies cause severe cerebrovascular defects: important work for an old villain. *PLoS One*. 2013;8(9):e75052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075052>
11. Gosztyla M.L., Brothers H.M., Robinson S.R. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evidence. *J. Alzheimers Dis.* 2018;62(4):1495–506. <https://doi.org/10.3233/JAD-171133>
12. Atwood C.S., Bowen R.L., Smith M.A., Perry G. Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply. *Brain Res. Rev.* 2003;43(1):164–78. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00206-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00206-6)
13. Pajoohesh-Ganji A., Burns M.P., Pal-Ghosh S., Tadvalkar G., Hokenbury N.G., Stepp M.A. et al. Inhibition of amyloid precursor protein secretases reduces recovery after spinal cord injury. *Brain Res.* 2014;1560:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.049>
14. Morley J.E., Farr S.A. The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem. Pharmacol.* 2014;88(4):479–85. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.018>
15. Alzheimer A., Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N., Murtagh F.R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, “Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”. *Clin. Anat.* 1995;8(6):429–31. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
16. Little C.S., Hammond C.J., MacIntyre A., Balin B.J., Appelt D.M. Chlamydia pneumoniae induces Alzheimer-like amyloid plaques in brains of BALB/c mice. *Neurobiol. Aging*. 2004;25(4):419–29. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00127-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00127-1)
17. Poole S., Singhrao S.K., Chukkapalli S., Rivera M., Velsko I., Kesavalu L. et al. Active invasion of Porphyromonas gingivalis and infection-induced complement activation in ApoE-/- mice brains. *J. Alzheimers Dis.* 2015;43(1):67–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-140315>
18. Ide M., Harris M., Stevens A., Sussams R., Hopkins V., Culiford D. et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>
19. Mougeot J.-L.C., Stevens C.B., Paster B.J., Brennan M.T., Lockhart P.B., Mougeot F.K.B. Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J. Oral Microbiol.* 2017;9(1):1281562. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1281562>
20. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 2019;5(1):eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
21. Wang T., Town T., Alexopoulou L., Anderson J.F., Fikrig E., Flavell R.A. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat. Med.* 2004;10(12):1366–73. <https://doi.org/10.1038/nm1140>
22. Bsibsi M., Ravid R., Gveric D., van Noort J.M. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002;61(11):1013–21. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.11.1013>
23. Itzhaki R.F., Golde T.E., Heneka M.T., Readhead B. Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease? *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16(4):193–7. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0323-9>
24. Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., Dobson C.B. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci. Lett.* 2007;429(2–3):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>
25. Zambrano A., Solis L., Salvadores N., Cortés M., Lerchundi R., Oth C. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J. Alzheimers Dis.* 2008;14(3):259–69. <https://doi.org/10.3233/jad-2008-14301>
26. Piacentini R., Civitelli L., Ripoli C., Marcocci M.E., De Chiara G., Garaci E. et al. HSV-1 promotes Ca^{2+} -mediated APP phosphorylation and A β accumulation in rat cortical neurons. *Neurobiol. Aging*. 2011;32(12):2323.e13–26. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009>
27. Jang H., Boltz D., Sturm-Ramirez K., Shepherd K.R., Jiao Y., Webster R., Smeyne R.J. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(33):14063–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900096106>
28. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007;33(6):599–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
29. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(4):23–29. [Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyr I.I.,

- Svetkina E.V. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(4):23–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.3>
30. Labrie V., Brundin P. Alpha-synuclein to the rescue: immune cell recruitment by alpha-synuclein during gastrointestinal infection. *J. Innate Immun.* 2017;9(5):437–40. <https://doi.org/10.1159/000479653>
31. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Полтавский И.Д. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6–2):3–10. [Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Poltavsky I.D. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2017;117(6–2):3–10. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>
32. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., Arnhold M., O'Sullivan G.A., Pal A. et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci. Rep.* 2012;2:898. <https://doi.org/10.1038/srep00898>
33. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W., Djurhuus J.C., Pedersen L., Borghammer P. et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2015;78(4):522–9. <https://doi.org/10.1002/ana.24448>
34. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K., Rodriguez A.S., Mitchell T., Washicosky K.J. et al. Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron*. 2018;99(1):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
35. Waubant E., Mowry E.M., Krupp L., Chitnis T., Yeh E.A., Kuntz N. et al. US Pediatric MS Network. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011;76(23):1989–95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>
36. Alvarez-Lafuente R., De las Heras V., Bartolomé M., Picazo J.J., Arroyo R. Relapsing-remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection. *Arch. Neurol.* 2004;61(10):1523–7. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.10.1523>
37. Salvetti M., Giovannoni G., Aloisi F. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2009;22(3):201–6. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e318232b4c8d>
38. Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Астапова А.В. и др. Герпес-вирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):138–145. [Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Astapova A.V. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2021;121(3):138–145. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121031138>
39. Алисейчик М.П., Андреева Т.В., Рогачев Е.И. Иммуногенетические факторы нейродегенеративных заболеваний: роль HLA II класса. *Биохимия*. 2018;83(9):1385–1398. [Aliseychik M.P., Andreeva T.V., Rogachev E.I. Immunogenetic factors of neurodegenerative diseases: the role of HLA class II. *Biochemistry*. 2018;83(9):1385–1398. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/S0320972518090129>
40. De Chiara G., Marcocci M.E., Sgarbanti R., Civitelli L., Ripoli C., Piacentini R. et al. Infectious agents and neurodegeneration. *Mol. Neurobiol.* 2012;46(3):614–38. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8320-7>
41. Tzeng N.S., Chung C.H., Lin F.H., Chiang C.P., Yeh C.B., Huang S.Y. et al. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections — a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):417–29. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>
42. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
43. Cheever F.S., Daniels J.B., Pappenheimer A.M., Bailey O.T. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. *J. Exp. Med.* 1949;90(3):181–210. <https://doi.org/10.1084/jem.90.3.181>
44. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochem. Res.* 2019;44(6):1323–29. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2679-4>
45. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.* 2014;88(2):1293–307. <https://doi.org/10.1128/jvi.02202-13>
46. Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J. et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Dis.* 2005;191(5):755–60. <https://doi.org/10.1086/427811>
47. 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;11(7):995–8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
48. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., Weiss S.R. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread. *J. Virol.* 2010;84(21):11030–44. <https://doi.org/10.1128/jvi.02688-09>
49. Finsterer J., Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;92(11):2316–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26000>
50. Kumar A., Pareek V., Prasoon P., Faiq M.A., Kumar P., Kumari C. et al. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J. Neurosci. Res.* 2020;98(12):2376–83. <https://doi.org/10.1002/jnr.24717>
51. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
52. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
53. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018;13(1):379–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>
54. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008;82(15):7264–75. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>