

**Улюкин Игорь Михайлович,**  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,  
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

**Орлова Елена Станиславовна,**  
кандидат медицинских наук, преподаватель,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

**Лялина Ольга Константиновна,**  
младший научный сотрудник,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

**Сечин Алексей Александрович,**  
начальник научно-исследовательской лаборатории,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

**ПРОНИКНОВЕНИЕ КОРОНАВИРУСОВ  
В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА  
КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
PENETRATION OF CORONAVIRUSES INTO THE HUMAN  
CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS A FACTOR  
IN THE DEVELOPMENT OF NEUROPSYCHIATRIC PATHOLOGY**

**Аннотация:** В статье рассмотрены вопросы проникновения коронавирусов в центральную нервную систему, которое является фактором развития нервно-психической патологии при инфекции COVID-19, с целью коррекции медико-психологического сопровождения больных в процессе клинического развития болезни, и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

**Abstract:** The article examines the issues of penetration of coronaviruses into the central nervous system, which is a factor in the development of neuropsychiatric pathology in COVID-19 infection, with the aim of correcting the medical and psychological support of patients during the clinical development of the disease, and maintaining the sanitary and epidemiological well-being of society.

**Ключевые слова:** инфекция COVID-19; коронавирусы; нейроинвазивный потенциал; центральная нервная система; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологическое благополучие общества.

**Keywords:** COVID-19 infection; coronaviruses; neuroinvasive potential; central nervous system; medical and psychological support; sanitary and epidemiological well-being of society.

**Введение.** Считается, что в плане продолжающейся с 2019 года пандемии инфекции COVID-19 необходимо уделять внимание всем ключевым аспектам, которые дают ценную информацию о прогрессировании заболевания, в частности, комплексное сравнение трех родственных коронавирусов (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), механизмов заражения, клинических показателей, смертности, концепцию коллективного иммунитета, поведение человека и – в этом свете – его быстрое глобальное распространение и появление новых вариантов



[1], и, так как физическое и психическое здоровье населения в целом пострадало от эпидемии COVID-19 [2], чтобы приступить к целенаправленной терапии после пандемии COVID-19, крайне важно уделять особое внимание психическому здоровью людей во всех его аспектах.

Установлено, что коронавирусы обладают нейроинвазивным потенциалом, поскольку способны проникать в центральную нервную систему (ЦНС) через нейронные ретроградные или гематогенные пути [3]. Точный путь проникновения вируса SARS-CoV-2, вызывающего инфекцию COVID-19, в ЦНС всё еще точно не определен, но было установлено несколько путей, которые аналогичны описанным для других вирусных инфекций [4, 5]; отмечено, что при COVID-19 нарушается микроструктурная целостность преимущественно серого вещества и других сегментов головного мозга (ГМ), а увеличение объема этих структур может указывать на продолжительность воспалительного процесса [6]. Вместе с тем, в настоящее время нет единой точки зрения на специфичность поражения отдельных структур ГМ при COVID-19, а также на патогенез этого поражения.

**Цель исследования** – анализ данных по вопросам проникновения коронавирусов в центральную нервную систему человека, которое является фактором развития нервно-психической патологии при инфекции COVID-19, с целью коррекции медико-психологического сопровождения больных в процессе клинического развития болезни, и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

**Материалы и методы.** При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

#### **Результаты и обсуждение.**

В ходе изучения хронологии поражения ГМ после инфицирования SARS-CoV-2 на животной модели (трансгенные мыши) установлено, что максимальное распространение вируса по всему ГМ наблюдалось на 6–7-й день после инокуляции [7]. В настоящее время считается, что вирус SARSCoV-2 распространяется по всему организму человека через рецептор ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2; этот функциональный клеточный белок служит рецептором для рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 и обеспечивает его проникновение в ЦНС), широко экспрессируемый во многих клетках (в частности, в пневмоцитах и в эндотелиальных клетках многих органов); однако ACE2 не ограничивается сосудистой системой ГМ, а включает в себя макрофаги, полученные из моноцитов, микроглию ГМ и нейроны [8, 9]. Несмотря на свое сходство с SARS-CoV-1, SARSCoV-2 содержит в своем белке S (который в составе вируса формирует активную иммунную реакцию, так как является наиболее иммуногенным) специфический фуриноподобный сайт расщепления [10], а фуриноподобные протеазы расщепления хозяина и фуриноподобные сайты расщепления, как ранее было показано, определяют нейротропизм и фенотип заболевания [11]; возможно, что мутация фурин-протеазы, которая повышает регуляцию функции, не увеличивает инвазию штамма, но снижает выход вируса, что приводит к менее патогенной, но стойкой инфекции центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, белок S вируса SARS-CoV-2 связывается с рецептором хозяина до 10 раз прочнее, чем белок S SARS-CoV-1, что предполагает возможное объяснение различий в распространении, заболеваемости и смертности от двух вирусов [12].

Отмечено, что присутствие белка S и РНК вируса SARS-CoV-2 было самым высоким в обонятельной слизистой оболочке (непосредственно под решетчатой пластинкой) по сравнению с обонятельной луковицей, обонятельным бугорком, слизистой оболочкой полости рта (т. е. язычком), тройничным ганглием, продолговатым мозгом и мозжечком [13], что, в сочетании с присутствием белка S SARSCoV-2 в церебральных и лептоменингеальных эндотелиальных клетках, предполагает, что нейроинвазия может также происходить в обонятельной слизистой оболочке и далее следовать по региональным нейроанатомическим структурам.



Считается важным тот факт, что связывание различных коронавирусов (HCoV) с ACE2 не является необходимым для респираторного заболевания, а также для развития или обострения неврологических и психиатрических расстройств: так, вирус MERS-CoV-1 не использует ACE2 для получения внутриклеточного доступа, но вызывает тяжелую дыхательную патологию и может привести к неврологическим и психиатрическим последствиям [14]. С другой стороны, несмотря на то, что вирус HCoV-NL63 вызывает невыраженное поражение верхних дыхательных путей, он связывается с ACE2, и у положительных по тесту на этот вирус людей часто развиваются расстройства настроения [15].

Одной из областей, в которых нейроны ЦНС находятся в прямом контакте с внешней средой является обонятельный нейроэпителий, расположенный внутри носовой полости, и это позволяет патогенам получать доступ к ЦНС, обходя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (плотные соединения которого предотвращают попадание клеток и крупных молекул в системный кровоток, где иммунный надзор нейтрализует или уничтожает чужеродные антигены) [4], и, в контексте вирусного ринита, SARS-CoV-2 может нарушать носовой эпителий и достигать ЦНС через нейронную диссеминацию (например, обонятельный тракт), инфицируя и обходя обонятельный нейроэпителий [13].

Животная модель (мыши) показала, что после интраназального или интратекального введения SARS-CoV-2 экспрессия человеческого рецептора ACE2 в ГМ приводит к потере веса и смерти, в то время как мыши, экспрессирующие человеческий рецептор ACE2 в легких, не испытывали подобных нарушений после инокуляции вируса [16].

Ранее было установлено, что интраназальный путь является прямым путем доступа к ЦНС для многих нейротропных вирусов, включая вирусы Арена [17], болезни Борна [18], простого герпеса [19], гриппа [20], эпидемического паротита [21], кори [22].

Исследования на животных с иммуноокрашиванием на SARS-CoV-2 показали изменения в областях ГМ, связанных с обонятельной луковицей [23, 24], и предполагается, что этот вирус может проникать в ЦНС через ретроградные обонятельные, вкусовые и тройничные пути, а также посредством ретроградного транспорта по блуждающему нерву и его ветвям. Секвенирование отдельных клеток показало, что ACE2 экспрессируется в опорных клетках, стволовых клетках и периваскулярных клетках обонятельного эпителия и обонятельной луковицы, а не в нейронах [25].

Данные магнито-резонансной томографии (МРТ) ГМ больных инфекцией COVID-19 также показали структурные изменения в обонятельном пути, включая обонятельный нерв, обонятельную луковицу и кору ГМ, что дополнительно подтверждает концепцию SARS-CoV-2, следующего по этому пути ретроградным образом в ЦНС [26, 27].

Ретроградный транспорт вирусных антигенов по аксонам обонятельных сенсорных нейронов определен на животной модели (мыши, трансгенные по человеческому ACE2 и интраназально инокулированные SARS-CoV-1) [28]), что согласуется с экспрессией ACE2 в обонятельном эпителии человека и у людей с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, страдающих anosmией. Кроме того, нейропиплин-1 (который является мембрано-связанным ко-рецептором тирозинкиназного рецептора факторов роста эндотелия сосудов и семафоринов, участвующих в сигнальных процессах аксонального наведения), который присутствует на обонятельных нейрональных клетках внутри носовой полости, обеспечивает дополнительный молекулярный рецептор для проникновения SARS-CoV-2 [29]. Аксональный транспорт приводит к распространению коронавирусов от нейрона к нейрону, как это наблюдается в случае коронавируса HCoV-OC43 [30]. Важно отметить, что на животных экспериментальных моделях (мыши) проявления варьируются от паралича мышц на морде до энцефалита, в зависимости от мутаций в шиповидном гликопротеине коронавируса [31] и участия эксцитотоксичного нейромедиатора глутамата [32], при этом коронавирусы SARS могут



вызывать гибель нейронов при отсутствии энцефалита [8]. Кроме того, на животной модели (мышь) было показано, что белок S вируса SARS-CoV-2 способен проникать через ГЭБ [33].

Помимо обонятельной «супермагистрали от носа до ГМ» [5], коронавирусы могут использовать и другие черепные нервы в качестве субстратов для аксонального транспорта [30]. Так, присутствие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости (СМЖ) дополнительно подтверждает прямое вторжение вируса в ЦНС [34], что подтверждается наличием нейropsychиатрических симптомов у больных [35–37]; отмечены случаи болезни при обнаружении вируса в СМЖ, но не в периферической крови, что дополнительно предполагает, что SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС, не циркулируя в крови [38].

У больного с менингитом SARS-CoV-2 был обнаружен в СМЖ, при этом компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявила отсутствие поражения легких, а образцы материала из ротоглотки/носоглотки на наличие вируса были отрицательными [39].

Необходимо отметить и особенности условий обнаружения этого вируса. Так, у больного с мозжечковой дисфункцией на фоне отека полушария мозжечка, диагностированного при помощи МРТ ГМ, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена позже в образцах отделяемого из ротоглотки/носоглотки в СМЖ [40]. В случае острого некротического энцефалита РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в СМЖ через 19 дней после появления клинических симптомов [41]; в этом случае, кроме того, несмотря на снижение сознания до состояния комы у больного и исключительно повышенные концентрации маркеров нейронального повреждения (т.е. белка легкой цепи нейрофламента и тау-белка) и маркера активации астроцитов (т.е. глиального фибриллярного кислого белка) в СМЖ, уровни моноцитов и белка в СМЖ были лишь незначительно увеличены, и не было никаких доказательств гипертрофического состояния, что дополнительно подтверждает нейроинвазивность SARS-CoV-2.

Были отмечены и трудности с обнаружением вируса в СМЖ у больных с инсультом, положительных по тесту на SARS-CoV-2, хотя и считается, что вирусу не обязательно находиться в СМЖ и/или паренхиме ГМ, чтобы вызвать коагулопатию и инсульт, поскольку все эти эффекты могут быть последствиями системной дисрегуляции [42]; однако во многих сходных случаях этот вирус не был обнаружен в СМЖ [43, 44].

Эти феномены в ряде случаев подтверждают данные аутопсий, в которых искали нейропатологические находки или наличие SARS-CoV-2 в ГМ; так, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в ГМ, по разным данным, примерно в 67% случаев [21, 45-49]. Важно отметить, что, хотя в одном из исследований РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах ГМ, аутопсическое исследование не выявило признаков вирусного энцефалита или васкулита [50], что может указывать на ложноположительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР). Другой случай, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), показал повреждение нейронов при аутопсии, которое было постепенно менее выраженным от обонятельного нерва к прямой извилине и к стволу ГМ, что также подтверждает теорию прямого проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС через обонятельную слизистую оболочку [51].

Органоидные модели (продукт использования стволовых клеток – это трехмерные многоклеточные структуры, которые способны воспроизводить архитектуру людских тканей и органов) человеческого ГМ выявили доказательства инфицирования нейронов SARS-CoV-2 с вторичными изменениями в инфицированных и близлежащих нейронах [16], а также показали, что антитела, блокирующие ACE2, могут предотвратить инфицирование SARS-CoV-2, что подтверждает важную роль ACE2 в нейроинвазии.

Вместе с тем, есть и сомнения в том, что SARS-CoV-2 использует нервный путь для проникновения в ЦНС. Так, при аутопсии пациентов с положительным результатом теста на



этот вирус установлено, что при наличии повышенных маркеров воспаления (повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ , аномальные показатели коагуляции, синдром активации макрофагов, микротромбы в нескольких органах системах, наличие вируса и рецептора АПФ2 в ГМ) наиболее яркими признаками невропатологического характера были сосудистые (т.е. наличие микротромбов и признаков острого инфаркта), и, хотя были признаки, предполагающие начало очагового паренхиматозного энцефалита, отмечено, что распространенный менингоэнцефалит, микроглиальные узелки, вирусные включения не были выраженной особенностью ни в одном из случаев; поэтому полагают, что отсутствие менингоэнцефалита, потери миелина (что предполагало бы демиелинизацию), микроглиальных узелков и вирусных включений в обонятельных луковицах и стволе ГМ свидетельствует против назального проникновения [52].

Кроме того, известно, что коронавирусы избирательны в отношении того, какие иммунные клетки они уничтожают (например, дендритные клетки) и какие клетки они защищают (например, моноциты и активированные макрофаги 1-го типа) после стимуляции липополисахаридом (ЛПС) [53, 54]. Отмечено также, что эти вирусы, особенно SARS-CoV, могут инфицировать иммунные клетки [55–58] и использовать их в качестве резервуара, из которого они гематогенно распространяются в другие ткани и органы, включая ЦНС [3, 59].

В частности, показано, что моноциты, инфицированные коронавирусами, могут обходить ГЭБ, позволяя вирусу проникать в ЦНС и взаимодействовать с резидентными иммунными клетками [60, 61]. Проницаемость ГЭБ при патологических состояниях изменяется при воздействии на микроглию вторгающихся макрофагов и высвобождения цитокинов и глиотрансмиттеров [62], что позволяет увеличить проницаемость ГЭБ при инфекции COVID-19 и позволить еще большему количеству лейкоцитов мигрировать в ЦНС. Так, анализ данных пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, выявил значительный лимфоцитарный апоптоз и то, что макрофаги CD68+ и CD169+, экспрессирующие ACE2, содержали антиген нуклеопротеина SARS-CoV-2 и показали повышенную регуляцию ИЛ-6 [63], что свидетельствует о возможности макрофагов CD169+ способствовать распространению вируса, а также чрезмерному воспалению и гибели лимфоцитарных клеток в ходе поражения их вирусом SARS-CoV-2.

Важно особо отметить тот феномен, что при остром COVID-19 присутствуют и желудочно-кишечные (ЖК) симптомы, которые у некоторых пациентов наблюдались и без респираторных симптомов [64]. Возникающий на этом фоне дисбактериоз также играет роль в тяжести COVID-19 (аналогично сепсису), через нарушение целостности кишечного барьера, что может привести к усилению системного воспаления и позволит легче перемещаться SARS-CoV-2 [65], поскольку, как известно, микробиом способен способствовать регуляции иммунной системы и взаимодействует с мозгом («ось кишечник-мозг»). Так, на животных моделях ранее было показано, как во время стресса стенка кишечника теряет непроницаемость, и бактерии могут перемещаться из кишечника в лимфоидные органы [66], и отмечено, что определенные популяции бактерий в микробиоме влияют на концентрацию регуляторных Т-клеток (Tregs) и клеток Th17 [67], таким образом, потенциально влияя на баланс воспаления в организме. У людей с COVID-19 было обнаружено повышенное содержание условно-патогенных грибковых микроорганизмов (*Candida albicans*, *Candida auris*, *Aspergillus favus*) в течение всего времени по сравнению с контрольной группой, а два респираторно-ассоциированных грибковых патогена (*A. favus* и *Aspergillus niger*) были обнаружены в образцах кала у подгруппы пациентов с COVID-19, даже после выведения SARS-CoV-2 из образцов материала в носоглотке и разрешения респираторных симптомов [68].

Выявлена взаимосвязь между микробиомом, воспалением и психическими нарушениями [69–71]. Отмечено, в частности, что несбалансированный микробиом



кишечника в раннем возрасте может создавать долгосрочные эффекты (включая долгосрочные эффекты на иммунную сигнализацию), которые делают людей более восприимчивыми к развитию пост-травматического стрессового расстройства (ПТСР) после травматического события [72] и, таким образом, возможно, к запуску ПТСР, спровоцированному SARSCoV-2.

**Заключение.** Таким образом, изучение модифицируемых нейроинвазивных путей проникновения вируса SARS-CoV-2 важно для понимания нейропсихиатрических исходов инфекции COVID-19, которое, возможно, будет способствовать принятию управленческих решений в плане снижения заболеваемости и смертности в краткосрочной перспективе (а также для улучшения понимания того, как вирусные патогены способствуют развитию нейропсихиатрических заболеваний), а также снижению чрезмерной реакции на возможные ухудшения клинического состояния пациентов, что будет способствовать улучшению медико-психологического сопровождения больных и переболевших лиц с целью сохранения их функциональной активности. Кроме того, важно проведение исследований для выявления местных и системных вмешательств, которые могут снизить инвазивную возможность ЦНС для SARS-CoV-2 и других коронавирусов [73, 74], иммуноактивирующие и праймирующие эффекты которых индуцируют повышенную уязвимость и стресс (хотя, как считается, эти эффекты вряд ли будут специфичны для SARS-CoV-2, но их изучение улучшит понимание взаимодействия между нейротропными микробами, иммунной системой и психологическим стрессом в патофизиологии нейропсихиатрических расстройств), так как показатели инфицирования и тяжести инфекции COVID-19 выше у лиц с уже имеющимся диагнозом психического заболевания [75]. Необходимо особо отметить, что вопрос о сроках сохраняющегося нейровоспаления и гипоксии после COVID-19 остается открытым, поэтому одним из методов, позволяющих косвенно судить об этом процессе, является количественная оценка объемов структур головного мозга с помощью методов нейровизуализации [6].

*Список литературы:*

1. Zaidi A.K., Singh R.B. Epidemiology of COVID-19. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2024; 202: 25-38. doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.09.002.
2. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., et al.. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022; 101: 93–135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
3. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019; 12 (1): 14. doi: 10.3390/v12010014.
4. Mori I., Nishiyama Y., Yokochi T., Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J. Neurovirol.* 2005; 11 (2): 129-37. doi: 10.1080/13550280590922793.
5. Tonelli L.H., Postolache T.T. Airborne inflammatory factors: «from the nose to the brain». *Front. Biosci. (Schol Ed).* 2010; 2 (1): 135-52. doi: 10.2741/s52.
6. Lukina L.V., Ananieva N.I., Safonova N.Yu., Ershov Y.A. Microstructural changes in the brain in persons with mild COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022; 41 (4): 355–363. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar111888>. (In Russ.).
7. Vidal E., Lopez-Figueroa C., Rodon J., et al. Chronological brain lesions after SARS-CoV-2 infection in hACE2-transgenic mice. *Vet. Pathol.* 2022; 59 (4): 613–626. doi: 10.1177/03009858211066841.
8. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008; 82 (15): 7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.



9. Cui C., Xu P., Li G., et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019; 26: 101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
10. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
11. Cheng J., Zhao Y., Xu G., et al. The S2 subunit of QX-type infectious bronchitis coronavirus spike protein is an essential determinant of neurotropism. *Viruses.* 2019; 11 (10): 972. doi: 10.3390/v11100972.
12. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367 (6483): 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
13. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID19. *Nat. Neurosci.* 2021; 24 (2): 168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
14. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatr.* 2020; 7 (7): 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366 (20)30203-0.
15. Okusaga O., Yolken R.H., Langenberg P., et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 2011; 130 (1-2): 220-5. doi: 10.1016/j.jad.2010.09.029.
16. Song E., Zhang C., Israelow B., et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J. Exp. Med.* 2021; 218 (3): e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
17. Pedras-Vasconcelos J.A., Goucher D., Puig M., et al. CpG oligodeoxynucleotides protect newborn mice from a lethal challenge with the neurotropic Tacaribe arenavirus. *J. Immunol.* 2006; 176 (8): 4940-9. doi: 10.4049/jimmunol.176.8.4940.
18. Shankar V., Kao M., Hamir A.N., et al. Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine mRNAs in the brain after intranasal infection of rats with Borna disease virus. *J. Virol.* 1992; 66 (2): 992-8. doi: 10.1128/JVI.66.2.992-998.1992.
19. Mori I., Goshima F., Ito H., et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005; 334 (1): 51-58. doi: 10.1016/j.virol.2005.01.023.
20. Iwasaki T., Itamura S., Nishimura H., et al. Productive infection in the murine central nervous system with avian influenza virus A (H5N1) after intranasal inoculation. *Acta Neuropathol.* 2004; 108 (6): 485-92. doi: 10.1007/s00401-004-0909-0.
21. Sauder C.J., Vandenberg K.M., Iskow R.C., et al. Changes in mumps virus neurovirulence phenotype associated with quasispecies heterogeneity. *Virology.* 2006; 350 (1): 48-57. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.035.
22. Sellin C.I., Davoust N., Guillaume V., et al. High pathogenicity of wild-type measles virus infection in CD150 (SLAM) transgenic mice. *J. Virol.* 2006; 80 (13): 6420-9. doi: 10.1128/JVI.00209-06.
23. Fagre A., Lewis J., Eckley M., et al. SARS-CoV-2 infection, neuropathogenesis and transmission among deer mice: implications for reverse zoonosis to New World rodents. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (5): e1009585. doi: 10.1371/journal.ppat.1009585.
24. Zheng J., Roy Wong L.-Y., Li K., et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature.* 2021; 589 (7843): 603-607. doi: 10.1038/s41586-020-2943-z.
25. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020; 6 (31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.



26. Lu S., Wei N., Jiang J., et al. First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. *J. Affect. Disord.* 2020; 277: 337-340. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.031.
27. Li C.-W., Syue L.-S., Tsai Y.-S., et al. Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of COVID-19. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 93-96. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.017.
28. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., 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. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
29. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020; 370 (6518): 856-860. doi: 10.1126/science.abd2985.
30. Dube M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., et al. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J. Virol.* 2018; 92 (17): e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18.
31. Jacomy H., St-Jean J.R., Brison E., et al. Mutations in the spike glycoprotein of human coronavirus OC43 modulate disease in BALB/c mice from encephalitis to flaccid paralysis and demyelination. *J. Neurovirol.* 2010; 16 (4): 279-93. doi: 10.3109/13550284.2010.497806.
32. Brison E., Jacomy H., Desforges M., Talbot P.J. Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. *J. Virol.* 2011; 85 (23): 12464-73. doi: 10.1128/JVI.05576-11.
33. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 2021; 24 (3): 368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8.
34. Liu J.M., Tan B.H., Wu S., et al. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1304-1313. doi: 10.1002/jmv.26570.
35. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
36. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 36: 101642. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101642.
37. Domingues R.B., Mendes-Correa M.C., de Moura Leite F.B.V., et al. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3154-3156. doi: 10.1007/s00415-020-09996-w.
38. Westhof T.H., Seibert F.S., Bauer F., et al. Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARSCoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (11): 3216-3220. doi: 10.1111/ajt.16223.
39. Khodamoradi Z., Hosseini S.A., Gholampoor Saadi M.H., et al. COVID-19 meningitis without pulmonary involvement with positive cerebrospinal fluid PCR. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (12): 2668-2669. doi: 10.1111/ene.14536.
40. Fadarar N., Ghaemmaghami S., Masoompour S.M., et al. A first case of acute cerebellitis associated with coronavirus disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum.* 2020; 19 (6): 911-914. doi: 10.1007/s12311-020-01177-9.
41. Virhammar J., Kumlien E., Fällmar D., et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. *Neurology.* 2020; 95 (10): 445-449. doi: 10.1212/WNL.0000000000010250.
42. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2020; 91 (8): 846-848. doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
43. Neumann B., Schmidbauer M.L., Dimitriadis K., et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J. Neurol. Sci.* 2020; 418: 117090. doi: 10.1016/j.jns.2020.117090.





44. Puelles V.G., Lutgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
45. Paniz-Mondolf A., Bryce C., Grimes Z., et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 699-702. doi: 10.1002/jmv.25915.
46. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S., et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020; 8 (1): 147. doi: 10.1186/s40478-020-01024-2.
47. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., et al. Neuropathological features of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
48. Freij B.J., Gebara B.M., Tariq R., et al. Fatal central nervous system co-infection with SARS-CoV-2 and tuberculosis in a healthy child. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 429. doi: 10.1186/s12887-020-02308-1.
49. Hanley B., Naresh K.N., Roufousse C., et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe.* 2020; 1 (6): e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247 (20)30115-4.
50. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
51. Bulfamante G., Chiumello D., Canevini M.P., et al. First ultrastructural autopsic findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anestesiol.* 2020; 86 (6): 678-679. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14772-2.
52. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E., et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod. Pathol.* 2021; 34 (8): 1456-1467. doi: 10.1038/s41379-021-00793-y.
53. Mesel-Lemoine M., Millet J., Vidalain P.O., et al. A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes. *J. Virol.* 2012; 86 (14): 7577-87. doi: 10.1128/JVI.00269-12.
54. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (5): 905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
55. Gu J., Gong E., Zhang B., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (3): 415-24. doi: 10.1084/jem.20050828.
56. Nicholls J.M., Butany J., Poon L.L., et al. Time course and cellular localization of SARS-CoV nucleoprotein and RNA in lungs from fatal cases of SARS. *PLoS Med.* 2006; 3 (2): e27. doi: 10.1371/journal.pmed.0030027.
57. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007; 130 (1-2): 228-40. doi: 10.1016/j.virusres.2007.06.016.
58. Boumaza A., Gay L., Mezouar S., et al. Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis. *J. Infect. Dis.* 2021; 224 (3): 395-406. doi: 10.1093/infdis/jiab044.
59. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000; 74 (19): 8913-21. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
60. Arbour N., Cote G., Lachance C., et al. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J. Virol.* 1999; 73 (4): 3338-50. doi: 10.1128/JVI.73.4.3338-3350.1999.



61. Arbour N., Ekande S., Cote G., et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J. Virol.* 1999; 73 (4): 3326-37. doi: 10.1128/JVI.73.4.3326-3337.1999.
62. Osipova E.D., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Morgun A.V., et al. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. *Rev. Neurosci.* 2018; 29 (5): 567-591. doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.
63. Chen Y., Feng Z., Diao B., et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv* 2020.03.27.20045427; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
64. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020; 51 (9): 843-851. doi: 10.1111/apt.15731.
65. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID19. *Turk. J. Biol.* 2020; 44 (3): 265-272. doi: 10.3906/biy-2005-102.
66. Bailey M.T., Engler H., Sheridan J.F. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J. Neuroimmunol.* 2006; 171 (1-2): 29-37. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.09.008.
67. Haroon E., Raison C.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37 (1): 137-62. doi: 10.1038/npp.2011.205.
68. Zuo T., Zhan H., Zhang F., et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159 (4): 1302-1310.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
69. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat. Microbiol.* 2019; 4 (4): 623-632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
70. Flux M.C., Lowry C.A. Finding intestinal fortitude: integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. *Neurobiol. Dis.* 2020; 135: 104578. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104578.
71. Yang J., Zheng P., Li Y., et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci. Adv.* 2020; 6 (49): eaba8555. doi: 10.1126/sciadv.aba8555.
72. Leclercq S., Forsythe P., Bienenstock J. Posttraumatic stress disorder: does the gut microbiome hold the key? *Can. J. Psychiatry.* 2016; 61 (4): 204-13. doi: 10.1177/0706743716635535.
73. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiat.* 2020. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
74. Crook J.M., Murphy I., Carter D., et al. Metagenomic identification of a new sarbecovirus from horseshoe bats in Europe. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 14723. doi: 10.1038/s41598-021-94011-z.
75. Wang Q., Xu R., Volkow N.D. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatr.* 2021; 20 (1): 124-130. doi: 10.1002/wps.20806.

