

## К ВОПРОСУ О НЕЙРОТРОПНОСТИ И НЕЙРОИНВАЗИВНОСТИ КОРОНАВИРУСОВ

**В.Б. Войтенков<sup>1,2</sup>, Е.В. Екушева<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

*В настоящий момент развития ситуации с инфекцией COVID-19 можно делать предварительные выводы относительно непосредственных и отдаленных последствий этого заболевания. В обзоре литературных данных мы предполагаем, что для вируса SARS-CoV-2, как и для ряда других вирусов семейства Coronaviridae, характерны нейротропность и нейроинвазивность с интраназальным путем доступа, который считается наиболее опасным с точки зрения дальнейшего развития неврологических осложнений с поражением клеток дыхательного центра. Кроме того, лекарственные средства для интраназального применения, обладающие местными иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, могут рассматриваться в качестве возможных методов профилактики и терапии лиц, контактирующих с пациентами, инфицированных COVID-19, что требует дальнейшего углубленного изучения. Возможным объяснением развития дыхательной недостаточности у ряда пациентов является угнетение дыхательного центра, что также нуждается в дальнейшем подробном изучении с проведением рандомизированных экспериментальных, клинических и патоморфологических исследований.*

**Ключевые слова:** коронавирусы, COVID-19, интраназальный путь, неврологические осложнения.

**(Для цитирования:** Войтенков В.Б., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавируса. *Клиническая практика*. 2020;11(2):81–86. doi: 10.17816/clinpract34890)

## CONCERNING THE NEUROTROPY AND NEUROINVASIVENESS OF CORONAVIRUSES

**V.B. Voitenkov<sup>1,2</sup>, E.V. Ekusheva<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

*At the present moment of COVID-19 development, we may propose some preliminary thoughts on its direct and distant sequels. In our review we suggest that the novel SARS-CoV-2 virus, as well as other members of the Coronaviridae family, may possess neurotropic and neuroinvasive features; they may enter the nervous system via the intranasal way and directly infect the human brain, causing lesions in the brainstem nuclei of the cardiorespiratory center. We assume that such a lesion may worsen the respiratory distress and lead to the respiratory failure in some patients. Taking this into consideration, immunomodulating and antiviral drugs that utilize the intranasal way of delivery may help in the prevention and treatment of COVID-19 in those contacting with COVID-19-infected patients. All these proposals are preliminary and need an in-depth investigation involving randomized experimental, clinical and pathomorphological studies.*

**Keywords:** coronaviruses, COVID-19, intranasal pathway, neurologic sequelae.

**(For citation:** Voitenkov VB, Ekusheva EV. Concerning the Neurotropy and Neuroinvasiveness of Coronaviruses. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):81–86. doi: 10.17816/clinpract34890)

## ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*; англ. Coronavirus, CoV) являются большим семейством РНК-содержащих вирусов, способных вызывать различные заболевания у людей и животных, чаще всего поражая дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт [1]. Название семейства связано с похожими на корону шиповидными булавовидными отростками, которые расположены на внешней оболочке, покрывающей мембрану нуклеокапсида вируса. Коронавирусы (КоВ) могут привести к развитию широкого спектра заболеваний — от легких и умеренных вариантов острой респираторной инфекции при поражении верхних дыхательных путей, преимущественно обусловленной такими представителями семейства, как HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1 [2], до острого респираторного синдрома с тяжелым поражением дыхательной системы на фоне инфицирования другими КоВ — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, о которых стало известно в начале XXI в. [3].

Возбудитель атипичной пневмонии SARS-CoV, или SARS (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome — тяжелый острый респираторный синдром), был впервые описан в 2002 г. [4], вирус MERS-CoV, или MERS (англ. Middle East Respiratory Syndrome — ближневосточный респираторный синдром) — в 2015 г. [5], а четырем годами позднее — возбудитель потенциально тяжелой острой респираторной инфекции, часто приводящей к пневмонии SARS-CoV-2, распространенность которой приняла характер пандемии, согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения. Следует отметить, что с 2004 г. не было зарегистрировано пациентов с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV, тогда как продолжают наблюдаться случаи MERS-CoV-коронавирусной инфекции. Все три рассматриваемых представителя семейства — SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV — принадлежат к бетакоронавирусам (Beta-CoV B) и относятся ко II группе патогенности инфекционных возбудителей как одни из наиболее опасных биологических агентов, имеющих высокий эпидемический потенциал и способных вызвать летальный исход у пациентов.

Коронавирусы проникают через мембрану клетки в местах, где находятся трансмембранные рецепторы, определенным образом: расположенные на отростках или короне вируса S-протеины позволяют ему имитировать важные для жизнедеятельности клеток молекулы, а с другой стороны,

усложняют в дальнейшем распознавание самого коронавируса системой иммунитета организма [6]. В частности, SARS-CoV-2 и SARS-CoV посредством S-белка на их отростках или короне прикрепляются к трансмембранным рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin-converting enzyme, ACE2) [6], проникая в дальнейшем в клетки дыхательных путей (в том числе паренхимы легких), сосудистого эндотелия, тонкого кишечника и почек [7]. Проникновение в клетку другого представителя семейства коронавирусов — MERS-CoV — происходит посредством прикрепления к рецепторам дипептидилпептидазы 4 (англ. dipeptidyl peptidase 4, DPP4), наибольшая представленность которых наблюдается в нижних отделах дыхательных путей, почках, тонком кишечнике, печени и иммунocyтах [8]. Разумеется, само по себе наличие трансмембранных рецепторов ACE2 и DPP4 не является гарантией успешного проникновения коронавирусов в клетки-мишени: в частности, клетки эндотелия и кишечника человека, имеющие на своей мембране рецепторы ACE2, продемонстрировали устойчивость к возбудителю SARS-CoV [9], и, напротив, гепатоциты, не имеющие данные трансмембранные элементы, были подвержены инфекции, вызванной возбудителем SARS-CoV [10]. Надо отметить, что относительно молодой вирус SARS-CoV-2, или COVID-19 (англ. Corona Virus Disease 2019), отличается большей устойчивостью и легче прикрепляется к рецепторам-мишеням, таким образом, является более контагиозным, вместе с тем он менее фатален в плане летальности [4].

Большинство представителей семейства КоВ обладают сходной клеточной структурой вируса и имеют те же пути заражения и распространения инфекции в организме [11], в связи с чем обнаруженные ранее особенности течения вызванных ими заболеваний могут быть важны как при исследовании нового вируса, так и при определении тактики ведения инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. В частности, вирус SARS-CoV-2 имеет не только близкую к SARS-CoV гомологичную структуру и использует аналогичные трансмембранные рецепторы для проникновения в человеческие клетки [12], но и схожие клинические проявления вызванной им острой тяжелой пневмонии с высокой летальностью, как и при инфекционном поражении возбудителем MERS-CoV [6]. У большинства пациентов с COVID-19 развиваются лихорадка, сухой или с небольшим количеством мокроты кашель, миалгии, выраженная слабость, ощущение заложен-

ности в грудной клетке, у некоторых из них через несколько дней присоединяются одышка и билатеральное затемнение по данным компьютерной томографии легких [2].

Поскольку известно, что коронавирусы обладают нейротропными свойствами [13–15], в клиническом и прогностическом аспектах важно понимание, способен ли SARS-CoV-2 проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и поражать нейрональные системы, что может привести к острой дыхательной недостаточности и другим urgentным состояниям и негативно повлиять на течение инфекционного заболевания у этих пациентов.

Как известно, структуры ЦНС хорошо защищены от большинства инфекционных возбудителей, в том числе вирусных, гематоэнцефалическим и гематоликворным барьером, предотвращающим проникновение вирусов в спинномозговую жидкость и нейрональные клетки, а также элементами микроглии, обеспечивающими иммунную защиту нервной системы [14]. Тем не менее коронавирусы и представители ряда других семейств, в частности вирусы Коксаки В3 [15], иммунодефицита человека [16], флавивirusы [16], чикунгунья [17], Зика [18] и эховирус 30 [19], могут проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер путем нейроретроградного транспорта [14]. Аналогичный механизм проникновения в ЦНС имеют вирусы гриппа А и В [20] и энтеровирус D68 [21], поражающие преимущественно дыхательную систему человека. Вместе с тем эти возбудители могут проникать в нейрональные структуры ЦНС через обонятельный тракт [22, 23] и черепно-мозговые нервы — тройничный [24] и блуждающий [25–27]. Важно отметить, что именно элементы микроглии, в частности периваскулярные макрофаги, играют ключевую роль в сопротивляемости центральных нейрональных систем к проникновению КоВ и их дальнейшей репликации, и в формировании дальнейшего иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции [28, 29].

Семейство коронавирусов хорошо известно своей способностью проникать в структуры ЦНС (нейротропность). Это касается выделенных возбудителей у животных: PHEV (англ. Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus — гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней) [30], FCoV (англ. Feline Coronavirus — кошачий коронавирус) [31, 32] и MHV (англ. Mouse hepatitis virus — мышинный вирус гепатита). Экспериментальные

работы, выполненные на трансгенных мышях, продемонстрировали при интраназальном введении проникновение SARS-CoV [13] и MERS-CoV [33] в структуры головного мозга по обонятельным нервам и дальнейшее размножение вирусов в клетках таламуса и ствола мозга [13, 34]. Любопытно, что, несмотря на высокую смертность подопытных животных, патоморфологическое исследование мышей выявило возбудителей только в клетках ЦНС, тогда как в легких они не были обнаружены [2, 34]. В других исследованиях КоВ человека OC43 [35] показан путь передачи этой инфекции, начинающийся со слизистой оболочки полости носа и распространяющийся по обонятельным нервам через обонятельную луковицу по ветвям тройничного нерва посредством ретроаксонального транспорта с последующим размножением вируса в структурах ствола головного мозга.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большая часть экспериментальных и клинических исследований влияния различных представителей семейства коронавирусов на структуры нервной системы проведена на животных. Показано, что КоВ HEV 67N обладает способностью проникать в клетки нервной системы свиней, причем последовательность вируса более чем на 91% схожа с таковой у КоВ OC43 [36]. Коронавирус, вызывающий бронхит у птиц, помимо поражения дыхательной системы также размножается в нейронах ядра одиночного пучка покрышки продолговатого мозга и двойного ядра в ЦНС [37]. Ядро солитарного тракта получает афферентную информацию от хемо- и механорецепторов дыхательной системы, в то время как эфферентные волокна двойного ядра иннервируют клетки гладкомышечной ткани, желез и кровеносных сосудов дыхательных путей [38], что в итоге приводит к смерти инфицированных животных от дисфункции дыхательного центра ствола мозга [2]. Вместе с тем нейротропность коронавирусов и клинические проявления описаны и у людей. Так, в литературе представлены эпизоды развития энцефалита с летальным исходом, обусловленного КоВ OC43, у 11-месячного мальчика [39] и у ребенка, прошедшего химиотерапию по поводу лимфобластного лейкоза [40], а также клинические случаи возникновения острого вялого паралича на фоне инфицирования КоВ OC43 [41]. Результаты патоморфологического исследования головного мозга у здоровых лиц и у пациентов с рассеянным склерозом [42]

обнаружили наличие у них другого КоВ — 229E — в нейронах ЦНС. По данным S. Lau и соавт. [43], у половины детей с фебрильными судорогами является инфекционный возбудитель КоВ НКУ1.

У пациентов, умерших от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, результаты патоморфологического исследования демонстрировали отек головного мозга и гибель нейронов, а также наличие вирусных частиц в нейронах ЦНС [44–47]. Описано поражение ЦНС и развитие судорожного синдрома у больных с осложнениями атипичной пневмонии, обусловленной MERS-CoV и SARS-CoV [44]. Также продемонстрированы неврологические осложнения при инфекционном заболевании, вызванном возбудителем MERS-CoV [48, 49]. Частота развития осложнений при поражении ЦНС составляет около 2%, описаны симптомы спутанности, развитие геморрагического инсульта и полиневропатии критических состояний [48]. Лабораторное исследование уровня антител к КоВ среди детей, госпитализированных в связи с острым вирусным энцефалитом, обнаружило у 11% наличие анти-КоВ IgM в крови и ликворе [50].

Следует отметить, что коронавирусы способны активировать («запускать») процессы, приводящие к демиелинизации различных структур в периферической и центральной нервной системе [51]. Одним из клинических примеров такого сочетанного поражения является развитие у пациента с инфекционным заболеванием вследствие MERS-CoV энцефалита Бикерстаффа и синдрома Гийена–Барре, симптомы которых появились лишь спустя 2–3 нед от начала болезни [52].

На сегодняшний день нейротропность и нейротропность различных представителей семейства коронавирусов являются доказанными, и встречаются не так редко. Существующие руководства по ведению пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, указывают на такие общемозговые неврологические проявления, как головные боли (в 8% случаев), тошнота и рвота (в 1% случаев) [2, 53]. Учитывая сходство между возбудителями SARS-CoV и SARS-CoV2, можно предположить, что последний обладает также аналогичными негативными влияниями на нейроны ЦНС. Во время эпидемии COVID-19 в Китае время от момента возникновения первых симптомов заболевания до развития одышки составляло в среднем 5 сут, тогда как поступление пациентов в стационар происходило лишь на 7-е сут, в отделение реанимации и интенсивной терапии — на 8-е сут [2]. Этот латентный

период позволял вирусу проникать в нейроны ЦНС и поражать клетки дыхательного центра. Имеются сведения о частом развитии в дебюте новой инфекции нарушений со стороны обонятельной системы и органа вкуса, что позволяет предположить важность интраназального пути и возможное поражение нейронов, участвующих в передаче вкусовых ощущений [54]. В опубликованной работе по патоморфологическому исследованию головного мозга пациентов, умерших от COVID-19 ( $n=18$ ), у всех при микроскопическом исследовании были выявлены острое гипоксическое поражение мозжечка и других частей головного мозга с гибелью нейронов коры, гиппокампа, клеток Пуркинье в мозжечке; тромбоз и васкулит не обнаружены. Редкие очаги периваскулярного скопления лимфоцитов были выявлены в 2 случаях, местное лептоменингеальное воспаление регистрировалось у 1 пациента. Микроскопически каких-либо нарушений со стороны нейронов обонятельного пути не выявлено. Авторы пришли к выводу, что в случае с их когортой пациентов изменения со стороны ЦНС носили гипоксический характер без признаков энцефалита либо других специфических признаков поражения нервной ткани вирусом [55]. В другой работе у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, патоморфологически описываются выраженное поражение вещества мозга с развитием панэнцефалита, менингита и повреждения нейронов ствола [56]. Несомненно, что работы являются одними из первых в данной области, и полученные результаты нуждаются в дальнейшем исследовании с использованием большего числа выборок материала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящий момент развития и изучения инфекции COVID-19 можно делать лишь предварительные выводы относительно непосредственных и отдаленных последствий заболевания, вызванного возбудителем SARS-CoV-2. Учитывая все вышеизложенное, можно предположить, что наиболее уязвимым для поступления в организм человека вируса SARS-CoV-2 является интраназальный путь, как и наиболее опасным с точки зрения дальнейшего развития неврологических осложнений с поражением клеток дыхательного центра. К мерам профилактики представленного сценария относится правильное ношение медицинской маски. Кроме того, лекарственные средства для интраназального

применения, обладающие местным иммуномодулирующим и противовирусным свойством, могут рассматриваться в качестве возможных методов профилактики и терапии лиц, контактирующих с пациентами, инфицированных COVID-19, однако данная гипотеза требует дальнейшего углубленного изучения. Возможным объяснением развития дыхательной недостаточности у ряда пациентов является угнетение дыхательного центра, возникающее лишь у некоторых из них и отсутствующее при других путях инфицирования, вместе с тем гипотеза нуждается в дальнейшем подробном изучении с проведением рандомизированных экспериментальных, клинических и патоморфологических исследований.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки третьих сторон.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Авторы внесли равноценный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
- Al-Tawfiq JA. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–137. doi: 10.1111/resp.13196.
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Boonacker E, van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol*. 2003;82(2):53–73. doi: 10.1078/0171-9335-00302.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol*. 2004;203(3):740–743. doi: 10.1002/path.1597.
- Yuan Y, Cao D, Zhang Y, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nat Commun*. 2017;8:15092. doi: 10.1038/ncomms15092.
- Yu F, Du L, Ojcius DM, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74–79. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
- Netland J, Meyerholz DK, 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):7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
- 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.
- Atluri, VS, Hidalgo M, Samikkannu T, et al. Effect of human immunodeficiency virus on blood-brain barrier integrity and function: An update. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:212. doi: 10.3389/fncel.2015.00212.
- Neal JW. Flaviviruses are neurotropic, but how do they invade the CNS? *J Infect*. 2014;69(3):203–215. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.010.
- Couderc T, Chretien F, Schilte C, et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 2008;4(2):e29. doi: 10.1371/journal.ppat.0040029.
- Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Скрипченко Н.В., и др. Вирус Зика и поражение нервной системы // *Инфекционные болезни*. — 2019. — Т.17. — №1. — С. 153–156. [Voitenkov VB, Ekusheva EV, Skripchenko NV. Zika virus and nervous system involvement. *Infekcionnye bolezni*. 2019;17(1):153–156. (In Russ).] doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-153-156.
- Schneider H, Weber CE, Schoeller J, Steinmann U. Chemotaxis of T-cells after infection of human choroid plexus papilloma cells with Echovirus 30 in an in vitro model of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Virus Res*. 2012;170(1-2):66–74. doi: 10.1016/j.virusres.2012.08.019.
- Choi SM, Xie H, Campbell AP, Kuypers J. Influenza viral RNA detection in blood as a marker to predict disease severity in hematopoietic cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1872–1877. doi: 10.1093/infdis/jis610.
- Imamura T, Suzuki A, Lupisan S, et al. Detection of enterovirus 68 in serum from pediatric patients with pneumonia and their clinical outcomes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(1):21–24. doi: 10.1111/irv.12206.
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379–393. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
- Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol*. 2015;59(4):338–349. doi: 10.4149/av\_2015\_04\_338.
- Lochhead JJ, Kellohenn KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci Rep*. 2019;9(1):2621. doi: 10.1038/s41598-019-39191-5.
- Bohmwald K, Galvez NM, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
- Driessen AK, Farrell MJ, Mazzone SB, McGovern AE. Multiple neural circuits mediating airway sensations: Recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;226:115–120. doi: 10.1016/j.resp.2015.09.017.
- Audrit KJ, Delventhal L, Aydin O, Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):571–590. doi: 10.1007/s00441-016-2559-7.

28. Wheeler DL, Sariol A, Meyerholz DK, Perlman S. Microglia are required for protection against lethal coronavirus encephalitis in mice. *J Clin Invest*. 2018;128(3):931–943. doi: 10.1172/JCI97229.
29. Atkinson JR, Bergmann CC. Protective humoral immunity in the central nervous system requires peripheral CD19-Dependent germinal center formation following Coronavirus encephalomyelitis. *J Virol*. 2017;91(23):pii: e01352-17. doi: 10.1128/JVI.01352-17.
30. Mora-Diaz JC, Piñeyro PE, Houston E, et al. Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus: a review. *Front Vet Sci*. 2019;6:53. doi: 10.3389/fvets.2019.00053.
31. Jaimes JA, Millet JK, Stout AE, et al. A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline Coronaviruses. *Viruses*. 2020;12(1):83. doi: 10.3390/v12010083.
32. Zalinger ZB, Elliott R, Weiss SR. Role of the inflammasome-related cytokines Il-1 and Il-18 during infection with murine coronavirus. *J Neurovirol*. 2017;23(6):845–854. doi: 10.1007/s13365-017-0574-4.
33. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle east respiratory syndrome Coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
34. McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007;81(2):813–821. doi: 10.1128/JVI.02012-06.
35. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AH, Rini JM. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018;92(17):e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18.
36. Li Z, He W, Lan Y, et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J*. 2016;4:e2443. doi: 10.7717/peerj.2443.
37. Matsuda K, Park CH, Sunden Y, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol*. 2004;41(2):101–107. doi: 10.1354/vp.41-2-101.
38. Raux H, Flamand A, Blondel D. Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain. *J Virol*. 2000;74(21):10212–10216. doi: 10.1128/jvi.74.21.10212-10216.2000.
39. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med*. 2016;375(5):497–498. doi: 10.1056/NEJMc1509458.
40. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):419–422. doi: 10.1080/23744235.2020.1729403.
41. Turgay C, Emine T, Ozlem K, et al. A rare cause of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(3):280–281. doi: 10.4103/1817-1745.165716.
42. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
43. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2063–2071. doi: 10.1128/JCM.02614-05.
44. Lau KK, Yu WC, Chu CM, et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342–344. doi: 10.3201/eid1002.030638.
45. Lang ZW, Zhang LJ, Zhang SJ, Meng X. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Pathology*. 2003;35(6):526–531. doi: 10.1080/00313020310001619118.
46. Gu J, Gong EC, Zhang B, Zheng J. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
47. Jiang G, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1136–1147. doi: 10.2353/ajpath.2007.061088.
48. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of middle east respiratory Syndrome Coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:3502683. doi: 10.1155/2016/3502683.
49. Arabi YM, Harthi A. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43(4):495–501. doi: 10.1007/s15010-015-0720-y.
50. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163–169. doi: 10.1159/000453066.
51. Savarin C, Dutta R, Bergmann CC. Distinct gene profiles of bone marrow-derived macrophages and microglia during neurotropic Coronavirus-Induced demyelination. *Front Immunol*. 2018;9:1325. doi: 10.3389/fimmu.2018.01325.
52. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13(3):227–233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
53. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие.* — М., 2020. — 48 с. [Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AYU, Zabolzayev FG. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika.* Uchebno-metodicheskoye posobiye. Moscow; 2020. 48 p. (In Russ.)]
54. Ekusheva EV, Voitenkov VB. Anosmia and ageusia as the early signs in patients with laboratory confirmed COVID-19 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27 (Suppl. 1):1035.
55. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2019373. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
56. Weyhern C, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet*. 2020;395(10241):e109. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31282-4.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Войтенков Владислав Борисович**, к.м.н. [**Vladislav B. Voitenkov**, MD, PhD];

**адрес:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [**address:** 9 Professor Popov street, 197022 Saint-Petersburg, Russia]; **e-mail:** vlad203@inbox.ru, **SPIN-код:** 6190-6930,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

**Екушева Евгения Викторовна**, д.м.н., профессор [**Eugene V. Ekusheva**, MD, PhD, Professor];

**e-mail:** ekushevae@mail.ru, **SPIN-код:** 8828-0015, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3638-6094>