

20. Chaumont H, Meppiel E, Roze E, et al. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2022; 178 (1-2): 137–43.
21. Gordon I, Horesh D, Milstein N, et al. Pre-pandemic autonomic nervous system activity predicts mood regulation expectancies during COVID-19 in Israel. *Psychophysiology* 2021; 58 (11): e13910.
22. Jopling E, Rnic K, Tracy A, LeMoult J. Impact of loneliness on diurnal cortisol in youth. *Psychoneuroendocrinology* 2021; (132): 105345.
23. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020; 21 (1): 94.
24. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; (9): 100163.
25. Eden A, Simrén J, Price RW, et al. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem* 2021; (159): 61–77.
26. Liu JM, Tan BH, 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): 1304–13.
27. Dadkhah M, Talei S, Doostkamel D, et al. The impact of COVID-19 on diagnostic biomarkers in neuropsychiatric and neuroimmunological diseases: A review. *Rev Neurosci* 2021; 33 (1): 79–92.
28. Gupta S, Chandra A, Ray BK, Pandit A. Treatment related fluctuation and response to intravenous immunoglobulin therapy in post COVID-19 Guillain-Barre syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (5): 102246.
29. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol* 2021; 268 (9): 3086–104.
30. Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020; (120): 58–64. Russian (Путилина М.В., Грин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; (120): 58–64).
31. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2022; (97): 579–99.
32. Margulis MS. Chronic infectious and parasitic diseases of the nervous system. Moscow; Leningrad: Medgiz, 1933; 388 p. Russian (Маргулис М.С. Хронические инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы. М.; Л.: Медгиз, 1933; 388 с.).
33. Reverby SM. More than fact and fiction. Cultural memory and the Tuskegee syphilis study. *Hastings Cent Rep* 2001; (31): 22–8.
34. Gonzalez H, Koranik JJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol* 2019; (39): 448–55.
35. Ho EL, Tantaló LC, Jones T, et al. Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2015; (42): 48–52.
36. Kolokolov OV. Damage to the nervous system in patients with syphilis: modern pathomorphosis, diagnosis and prevention: DSc diss. Moscow, 2013; 325 p. Russian (Колоколов О.В. Поражение нервной системы у больных сифилисом: современный патоморфоз, диагностика и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013; 325 с.).
37. Kolokolov OV, Tikhonova LA, Bakulev AL, et al. Syphilitic cerebral vasculitis: diagnostic possibilities. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; 112 (4): 11–17. Russian (Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л. и др. Сифилитический церебральный васкулит: возможности диагностики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112 (4): 11–17).
38. Bobrova LA. Cognitive distortions. Domestic and foreign literature. Series 3: Philosophy 2021; (2): 69–79. Russian (Боброва Л.А. Когнитивные искажения. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 3: Философия 2021; (2): 69–79).
39. Pokrovsky VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. Infectious diseases and epidemiology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 1008 p. Russian (Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 1008 с.).

УДК 616.8-003.99

Оригинальная статья

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

**Е. Б. Кузнецова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **А. М. Напшева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук; **А. С. Зубриичук** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Д. О. Титаренко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент.

## THE IMPACT OF COVID-19 ON THE STATE OF THE MEDULLA OBLONGATA STRUCTURES: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS

**E. B. Kuznetsova** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, PhD; **A. M. Napsheva** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, PhD; **O. V. Kolokolov** — Saratov State Medical University, Head of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, DSc; **A. S. Zubriychuk** — Saratov State Medical University, Student; **D. O. Titarenko** — Saratov State Medical University, Student.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

**Кузнецова Е. Б., Напшева А. М., Колоколов О. В., Зубриичук А. С., Титаренко Д. О.** Влияние COVID-19 на состояние структур продолговатого мозга: клинико-морфологический анализ. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2022; 18 (1): 122–125.

**Цель:** провести клинико-морфологический анализ состояния продолговатого мозга пациентов, умерших от инфекции, вызванной SARS-CoV-2. **Материал и методы.** В основе работы — морфологическое исследование тканей головного мозга 10 пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, у которых при жизни не были обнаружены симптомы и признаки поражения нервной системы, за исключением агевзии. **Результаты.** В структуре нейронов продолговатого мозга выявлены изменения, характерные для инфекционных заболеваний (феномен «тутовой ягоды», хроматолиз, эозинофильные включения белковой природы).

**Заключение.** Полученные результаты указывают на то, что при COVID-19 в структурах продолговатого мозга может происходить разрушение ядер нейронов и проникновение компонентов SARS-CoV-2 внутрь клетки, что свидетельствует о поражении центральной нервной системы, непосредственно ассоциированном с SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, хроматолиз, феномен «тутовой ягоды», поражение нервной системы.

**Kuznetsova EB, Napsheva AM, Kolokolov OV, Zubriyuk AS, Titarenko DO. The impact of COVID-19 on the state of the medulla oblongata structures: clinical and morphological analysis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 122–125.**

**Objective:** to conduct a clinical and morphological analysis of the state of the medulla oblongata of patients who died from an infection caused by SARS-CoV-2. **Material and methods.** The work is based on a morphological study of the medulla oblongata of 10 patients who died from the coronavirus infection COVID-19, who did not appear symptoms and signs of damage to the nervous system during their lifetime, with the exception of ageusia. **Results.** In the structure of neurons in the medulla oblongata, changes characteristic of infectious diseases (the “mulberry” phenomenon, chromatolysis, eosinophilic inclusions of a protein nature) were revealed. **Conclusion.** The results obtained indicate that when SARS-CoV-2 enters the brain structures, it triggers the process of destruction of the nuclei of neurons and the penetration of viral inclusions into the cell, which indicates a lesion of the central nervous system directly associated with SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, chromatolysis, mulberry phenomenon, neurodegeneration.

**Введение.** Общеизвестно, что структуры нервной системы защищены от возбудителей инфекций барьерами, препятствующих проникновению микроорганизмов в ткань мозга и развитию тяжелых неврологических нарушений. Однако при некоторых инфекционных заболеваниях функция гематоэнцефалического барьера и других препятствий нарушается, что позволяет патогенам воздействовать непосредственно на клетки головного мозга. Среди них — сифилис, ВИЧ-инфекция, болезнь Крейтцфельда — Якоба, куру и другие.

В настоящее время в литературных источниках появляются данные о том, что SARS-CoV-2 способен к нейроинвазии [1–8]. Предполагают, что SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, размножаясь в эпителиальных клетках полости носа и носоглотки, по аксонам терминальных ветвей мигрируют в нейроны черепных нервов как ретроградно, так и антероградно и транссинаптически [2, 4, 6, 8]. Проникновение SARS-CoV-2 по обонятельным нервам с дальнейшим размножением в обонятельной луковице, таламусе, стволе головного мозга выявлено в нескольких крупных исследованиях. Любопытно, что патоморфологическое исследование животных, зараженных коронавирусной инфекцией COVID-19, в ряде случаев обнаруживало вирус только в структурах центральной нервной системы, но не в легких. Возможно, патологическое воздействие на ткань мозга обусловлено выработкой вирусом нейротоксинов, активацией нейромедиаторов воспаления и развитием вторичного аутоиммунного процесса [2, 5, 6]. Кроме того, происходит внедрение вируса в мозговые структуры через эндотелий церебральных сосудов [2, 3, 5].

У пациентов с COVID-19 довольно часто наблюдается нарушение вкуса. Существует несколько клинических форм: агевзия (1,4–5,6%), гипогевзия (47,5%) и дисгевзия (21,1%). Примечательно, что другие ветви лицевого нерва остаются интактными, поэтому мимические мышцы при этом заболевании страдают крайне редко [2].

В этих случаях мишенью для коронавируса являются хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта и глотки, афферентные нервные волокна черепных нервов, а при виремии — кора височной доли и ствол головного мозга [2, 7].

В 23,6–41,7% случаев развивается сочетанная дисфункция вкусового и обонятельного анализаторов, причем такие нарушения довольно специфичны. Установлено, что расстройства вкуса и обоняния чаще развиваются у женщин и нередко предшествуют всем другим проявлениям COVID-19. Некоторые авторы предлагают даже рассматривать подобные нарушения в качестве скринингового признака, который имеет максимальную информативность у пациентов молодого возраста и у женщин [2].

Данные аутопсии пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, свидетельствуют о проникновении вируса через гематоэнцефалический барьер: в частности, наличие РНК, вирусных частиц в паренхиме мозга. Описаны варианты вирусной нейроинвазии через рецепторы конечных продуктов гликозилирования RAGE, через молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов PECAM-1, а также через желудочно-кишечный тракт [2, 8].

**Цель** — провести клинико-морфологический анализ состояния продолговатого мозга пациентов, умерших от инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Произведен анализ протоколов вскрытий и аутопсийного материала головного мозга 10 умерших пациентов с прижизненно подтвержденной коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Критерии включения в исследование: основная причина смерти пациентов — коронавирусная инфекция COVID-19, внебольничная двусторонняя пневмония; наличие у пациентов при жизни нарушениями вкусовой чувствительности (агевзии) как симптома инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В исследование не вошли пациенты, имеющие при жизни установленные неврологические заболевания, любые другие инфекции, любые соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые интоксикации, включая алкогольную.

Произведен анализ данных медицинских карт пациентов. Средний возраст вошедших в исследование составил  $44,7 \pm 11,3$  года; аутопсии подвергнуты девять лиц женского пола, один — мужского. Из анамнеза известно, что пять больных страдали артериальной гипертензией, один — сахарным диабетом II типа, у трех пациентов было ожирение. Все больные находились на стационарном лечении в специализированном инфекционном отделении более 7 суток. Во всех случаях диагноз, установленный в посмертном эпикризе, был идентичен: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован. Двусторонняя полисегмен-

**Ответственный автор** — Кузнецова Елена Борисовна  
Тел.: +7 (903) 3830473  
E-mail: elenfeb77@mail.ru



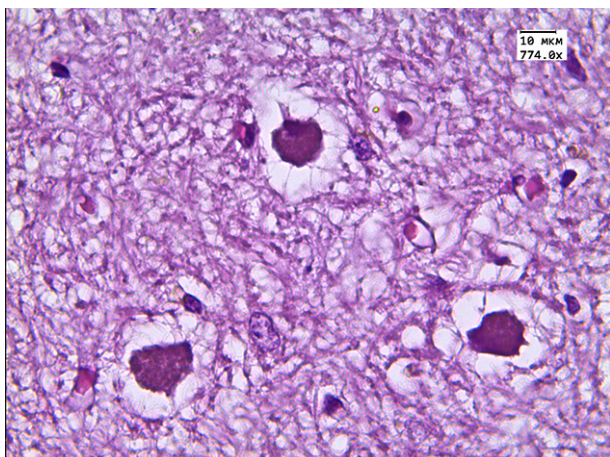


Рис. 1. Феномен «туповой ягоды»

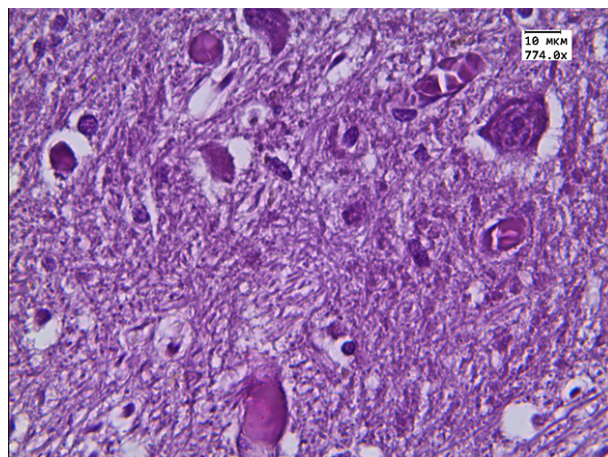


Рис. 3. Эозинофильные гомогенные белковые включения

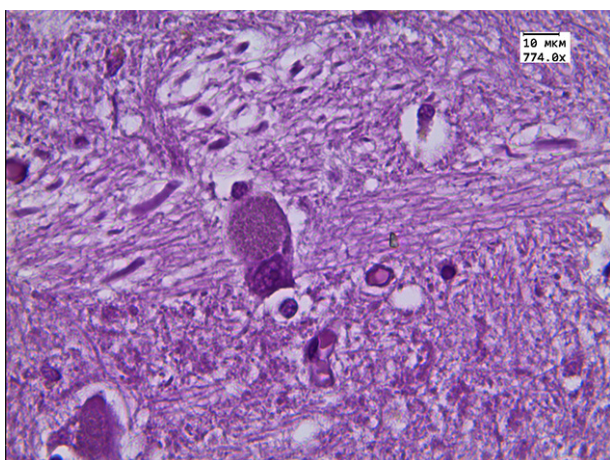


Рис. 2. Субстанция Ниссля в цитоплазме нейрона

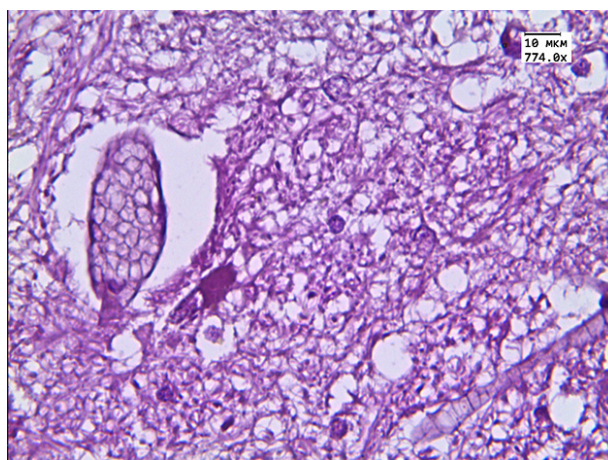


Рис. 4. Вакуольная дистрофия нейронов

тарная пневмония. Острая дыхательная недостаточность. Отек легких». Объем поражения легочной ткани по данным КТ нами не анализировался.

Кусочки продолговатого мозга для гистологического исследования изымали в ходе патологоанатомического исследования пациентов и подвергали стандартной гистологической обработке. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование проводилось с помощью микровизора медицинского проходящего света  $\mu$ Vizo-101 (ОАО «ЛОМО», Россия).

**Результаты.** При анализе медицинских карт умерших выявлено, что все пациенты предъявляли жалобы на изменение вкусовых ощущений. Кроме того, два обследуемых предъявляли жалобы на головную боль, выраженную слабость. Больные были осмотрены неврологом. У трех из них установлена агевзия, у семи — дисгевзия. У пяти пациентов выявлена гипосмия. У шести больных изменение вкусовых ощущений появилось раньше, чем симптомы инфекционного заболевания (повышение температуры тела, слабость, респираторные симптомы). Других неврологических нарушений отмечено не было.

При исследовании патологоанатомического материала у всех 10 пациентов в тканях продолговатого мозга выявлены такие неспецифические изменения, как стаз и полнокровие, перицеллюлярный и периваскулярный отеки. Помимо того, у 100% умерших пациентов обнаружен феномен «туповой ягоды»

(рис. 1) — расположение в ткани вакуолизированного ядра, вокруг которого отсутствует цитоплазма. Данный феномен обусловлен плазмолизом ядер, состоящих из большого числа вакуолей.

Во всех случаях наблюдения в ткани мозга найдены округлые гиперхромные базофильные включения, ядрышки и хроматин. Данные изменения типичны при поражениях, вызываемых вирусными инфекциями.

У 6 из 10 пациентов выявлен хроматолит — растворение субстанции Ниссля в клеточном теле нейрона (рис. 2). Тельца Ниссля — это скопления рибосом, занимающих все пространство тела нейрона. Подобный процесс может быть спровоцирован различными факторами: истощением, ишемией и, в том числе, вирусным воздействием. В 50% случаев в нейронах обнаружены эозинофильные гомогенные включения, предположительно белковой природы (рис. 3). У трех больных найдены периваскулярные кровоизлияния. В 20% случаев фиксирована вакуольная дистрофия двигательных нейронов (рис. 4).

**Обсуждение.** Изменения, обнаруженные нами, ранее были описаны при других патологических процессах, включая инфекции. В частности, феномен «туповой ягоды» считается характерным для герпетического энцефалита или поражения мозга цитомегаловирусом [3]. Выявление данного феномена подтверждает гипотезу о том, что SARS-CoV-2 способен проникать в структуры мозга, вызывая по сути явления локального энцефалита.

Известно, что золотым стандартом для доказательства того, что обнаруженные в веществе головного мозга изменения связаны именно с проникновением определенного патогена, например SARS-CoV-2, в вещество головного мозга должно быть выявление именно этого патогена в веществе головного мозга. Вместе с тем обнаружение характерных для инфекционных заболеваний изменений в веществе головного мозга у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, при исключении иных причин можно считать приемлемым доказательством.

Хроматолиз — морфологическое проявление реакции клетки на нарушения обмена функциональных белков нейрона, что, как правило, является предшественником апоптоза. Можно предположить, что SARS-CoV-2 способен выступать в роли провокатора, запускающего метаболические процессы внутри клетки, которые приводят к изменению структуры нейрона.

Эозинофильные включения белковой природы, выявленные нами в нейронах, могут предположительно являться отложениями  $\beta$ -амилоида, тем не менее эта гипотеза требует дальнейшего изучения. По некоторым предположениям, нейроинвазия SARS-CoV-2 может способствовать продукции  $\beta$ -амилоида как своеобразной формы иммунного ответа и одновременно — элемента патологического каскада, приводящего к депонированию  $\beta$ -амилоида [4].

Периваскулярные кровоизлияния могли быть вызваны избыточной продукцией белков nsp2, nsp5, s145a и nsp7, которые увеличивали экспрессию фактора Виллебранда и интерлейкина-6, изменяющих проницаемость сосудистой стенки при COVID-19 [5].

Действие вирусных агентов способно вызвать вакуольную дистрофию двигательных нейронов, что и было выявлено в 20% наблюдений. В конечном итоге при тяжелых нарушениях функции клетки вакуольная дистрофия приводит к некробиозу.

**Заключение.** Обнаруженные нами изменения в продолговатом мозге пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, подтверждают данные литературы о том, что SARS-CoV способен

к нейроинвазии, оказывая влияние на состояние структур центральной нервной системы.

Обнаруженные изменения морфологии нейронов позволяют предположить развитие явлений локального энцефалита, для которого характерно разрушение ядер нейронов и появление вирусных включений внутри клетки.

Полученные данные свидетельствуют о возможном участии SARS-CoV-2 в нейродегенерации, что требует дальнейшего изучения.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Belopasov VV, Yachou Ya, SamoiloVA EM, Baklaushchev VP. The nervous system damage in COVID-19. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 60–80. Russian (Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020; 11 (2): 60–80).
2. Ekusheva EV, Kovalchuk VV, Shhukin IA. Neurological complications of COVID-19 and post-covid syndrome. Moscow: AST 345 LLC, 2022; 104 p. Russian (Екушева Е.В., Ковальчук В.В., Щукин И.А. Неврологические осложнения COVID-19 и постковидный синдром. М.: ООО «АСТ 345», 2022; 104 с.).
3. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. Clin Microbiol Rev 2021; (34): e00133–20.
4. Voitenkov VB, Ekusheva EV. Concerning the neurotropism and neuroinvasiveness of coronaviruses. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 81–6. Russian (Войтенков В.В., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. Клиническая практика 2020; 11 (2): 81–6).
5. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. Alzheimers Research & Therapy 2020; 12 (1): 69.
6. Arbour N, Côté G, Lachance C, et al. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. J Virol 1999; (73): 3338–50.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; (77): 683.
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; (382): 2268–70.

УДК 616.832-004.2+571.27

Краткое сообщение

## ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**М. М. Меламуд** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, аспирант лаборатории ферментов репарации; **Е. А. Ермаков** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, кандидат биологических наук; **А. С. Бойко** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **Д. А. Камаева** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **С. А. Иванова** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор, доктор медицинских наук; **Г. А. Невинский** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, заведующий лабораторией ферментов репарации, профессор, доктор химических наук; **В. Н. Бунева** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, главный научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, профессор, доктор биологических наук.

## DYSREGULATION OF THE CYTOKINE NETWORK IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

**M. M. Melamud** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Laboratory of Repair Enzymes, Post-graduate Student; **E. A. Ermakov** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Research Scientist of the Laboratory of Repair Enzymes, PhD; **A. S. Boiko** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **D. A. Kamaeva** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **S. A. Ivanova** — Mental