Научная статья
Original article
УДК 616-01/09

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И COVID-19: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ

ISCHAEMIC STROKE AND COVID-19: MOLECULAR ASPECTS

Надеждина Екатерина Андреевна, Студент 3 курс, Педиатрический факультет, ФГБОУ ВО БГМУ, Россия, г. Уфа

Громенко Дарья Дмитриевна, Студент 5 курс, Лечебный факультет, ФГБОУ ВО БГМУ, Россия, г. Уфа

Громенко Регина Ильдаровна, Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО БГМУ, Россия, г. Уфа

Галимов Шамиль Наримановичч, Профессор, д.м.н., заведующий кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ, Россия, г. Уфа

Nadezhdina Ekaterina Andreevna, 3rd year student, Faculty of Pediatrics, BSMU, Russia, Ufa

Gromenko Daria Dmitrievna, 5th year student, Faculty of Medicine, BSMU, Russia, Ufa

Gromenko Regina Ildarovna, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, FGBOU VO BSMU, Russia, Ufa

Galimov Shamil Narimanovich, Professor, MD, Head of the Department of Biological Chemistry, FGBOU VO BSMU, Russia, Ufa

Аннотация: Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) представляет собой опасный РНК-вирус, вызывающий ряд легочных и внелегочных нарушений различной степени тяжести. Среди патологических состояний, развивающихся за пределами легочной паренхимы

в результате инфицирования на фоне уже имеющихся нарушений в сосудистом русле, одним из наиболее значимых является ишемический инсульт. Помимо данного воздействия, вирус может влиять на прогрессирование уже существующей неврологической симптоматики. Изучение патофизиологических аспектов, лежащих в основе данной патологии, представляет интерес для врача неврологического профиля как метод разработки терапии эпизодов инсульта.

Annotation: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a potentially dangerous RNA virus that causes a range of pulmonary and extrapulmonary disorders of varying severity. Among the pathological conditions that develop outside the pulmonary parenchyma as a result of infection on the background of pre-existing vascular abnormalities, ischaemic stroke is one of the most significant. In addition to this effect, the virus may influence the progression of pre-existing neurological symptoms. The study of the pathophysiological aspects underlying this pathology is of interest to the neurological physician as a method of developing therapy for stroke episodes.

Ключевые слова: ишемический инсульт, COVID-19, нейровоспаление, цитокины, гиперкоагуляция

Key words: ischemic stroke, COVID-19, neuroinflammation, cytokines, hypercoagulation.

Ишемический инсульт – это эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным инфарктом головного мозга (ГМ) [1, с.10]. Ежегодно до пандемии, вызванной COVID-19, регистрировались более 400 тыс. случаев инсульта, из них в первые 3 недели заболевания нарушенные функции восстанавливались у 8-10% лиц [2]. В современном мире прослеживается тенденция к увеличению уровня смертности у группы пациентов с ишемическим инсультом, осложненным COVID-19, по сравнению со случаями без него [3]. В связи с этим большое значение имеет изучение молекулярных механизмов вирус-опосредованной активации

нейропатофизиологических процессов, способствующих усугублению неврологической симптоматики при данной нозологии и, возможно, возникновению очаговых инфарктов в ткани ГМ.

Значимый вклад в усугубление симптоматики очагового инфаркта ГМ у ряда пациентов вносит воспалительная реакция, развившаяся на фоне цитокинового шторма и приводящая к локальным нарушениям в русле церебральных артерий. В клинической практике уже отмечались случаи возникновения острых цереброваскулярных заболеваний у больных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции, в связи с чем выдвигается предположение о возможной роли реакции иммунной системы в развитии воспалительного очага с исходом в острый ишемический инсульт [4].

Вирусная репликация в головном мозге приводит к индукции цитокинового шторма, в результате чего на микроглии и астроцитах активируются Toll-подобные рецепторы IV типа с исходом в реактивный глиоз, роль которого в качестве звена воспалительного процесса неоднозначна. Его отрицательное воздействие опосредовано усилением выработки ядерного фактора NF-κB, выступающего дополнительным индуктором экспрессии провоспалительных цитокинов и способствующего формированию воспаления ткани мозга [4]. В то же время Jennifer L. et al., выдвигают предположение о положительном вкладе ранней фазы реактивного глиоза (РГ) в восстановление в постинсультном периоде. В их исследовании у мышей, подвергшихся предварительной окклюзии средних мозговых артерий, отмечалась индукция генов, отвечающих за экспрессию белка Serpina3n (ингибитора пептидаз) в 9,1 раз в астроцитах зоны острой ишемии мозга, поэтому выдвигается предложение обозначить этот протеин как маркер РГ. На ранней стадии РГ происходит активация и выброс высоких уровней нейротрофических факторов и цитокинов, включая кардиотрофин-подобный фактор-1 (CLCF1), лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), IL-6 и тромбоспондины которые, как считается, способствуют восстановлению и реконструкции утраченных синапсов и являются защитным механизмом при

закупорке просвета мозговых артерий ГМ [5]. В своей работе M. Kawabori и A.Midori также предполагают, что реактивная глия обладает нейропротекторными свойствами за счет потенциальной способности к выработке трансформирующего фактора роста (TGF-β1) и предотвращения высвобождения токсических медиаторов [6]. Однако этот эффект не однозначен, ведь активируются специфические сигнализационные “eat me” (съешь меня) пути нейронов периинфарктной демаркационной зоны, способствующие индукции механизмов фагоцитоза, с одной стороны способствующего уничтожению поврежденных нейронов, но с другой стороны усугубляющего повреждение мозга. Среди наиболее изученных механизмов усиления фагоцитоза глиальными клетками выделены: активация фагоцитарного рецептора протоонкогенной тирозинкиназы (MerTK); высвобождение кальретикулина из эндоплазматического ретикулума при повреждении клеток в результате воспалительной сигнализации с последующей активацией белка 1, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности; уридинфосфатная сигнализация с активацией рецепторов P2Y6 на клетках микроглии [7].

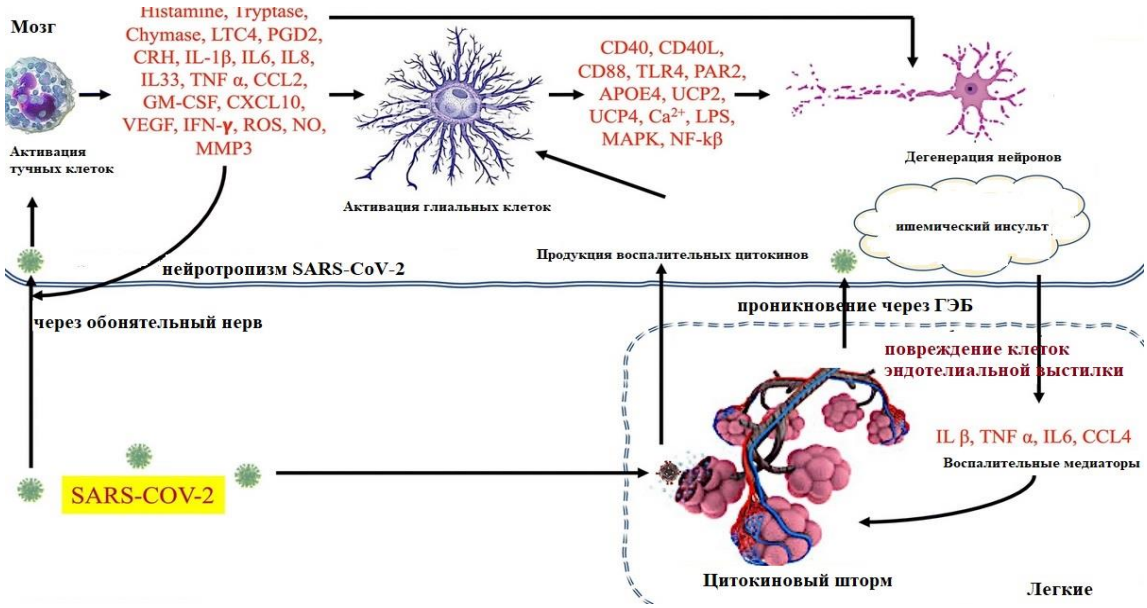

Рисунок 1. Иммунологическое взаимодействие между инфицированными легкими и мозгом с исходом в острый ишемический инсульт (по Dipak Kumar, 2021).

Каскад иммунных реакций активируется как в легких, так и в мозге. Тучные клетки высвобождают предварительно сформированные и вновь образованные медиаторы воспаления в мозге, активируя глиальные клетки, что может привести к дегенерации нейронов, в то время как цитокиновый шторм в легких способствует проникновению цитокинов в мозг через гематоэнцефалический барьер, что усугубляет очаговую неврологическую симптоматику.

У большой когорты пациентов с диагностированным ишемическим инсультом основным патогенетическим звеном является гиперкоагуляция. Протромботическую активность, исходя из последних данных, усиливает взаимодействие РНК вируса SARS-CoV-2 со специфическими тромбоцитарными рецепторами TLR7 и TLR9, что приводит к высвобождению полифосфатов из плотных гранул активированных тромбоцитов и активации механизмов свертывающей системы крови по внутреннему пути через ФXII. Более того, при инфицировании SARS-CoV-2 усиливается экспрессия трансмембранного субэндотелиального фактора и кофактора ФVII/ФVIIa на поверхности макрофагов и фагоцитов в результате активации Toll-рецепторов и лектиновых рецепторов С-типа [8]. Выявлено, что состояние при данной инфекции значительно усугубляется остановкой фибринолиза, опосредованной сверхэкспрессией ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI). Процесс подавляет местные фибринолитические возможности активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и урокиназы, что способствует склонности к гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 [9].

Неоднократно выдвигалось предположение о формировании специфических антифосфолипидных антител (АФЛА), основной мишенью которых являются фосфолипидсвязывающие белки, оказывающие прямое влияние на гемостаз. Van der Linden et al. подтвердили данную теорию, сообщив, что более 80% пациентов с COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии, имели вышеуказанный маркер [10]. Описана роль

данных антител в патогенезе гемостаза. Одним из первых выявленных протромботических механизмов является ингибирование протеина С, обладающего естественной антикоагулянтной активностью, а также способностью инактивировать факторы V и VIII. АФЛА нейтрализуют способность β2-гликопротеина-1 (β2GPI) усиливать экспрессию tPA, ингибирующего фибринолиз. Более того, антитела к кардиолипину и к β2GPI активируют эндотелиальные клетки, моноциты, нейтрофилы и тромбоциты. Активация эндотелия приводит к трансформации антикоагулянтной поверхности эндотелия в прокоагулянтную форму [11]. Положительная корреляция между формированием АФЛА в результате инфекции с развитием ишемического инсульта неоднократно подтверждена. Zhang et al. описали три случая тяжелого течения инфекции с положительной реакцией на антитела к β2GPI, при которых наблюдалось развитие множественных церебральных инфарктов [12]. Xiao et al. высказали исходную идею, заявив, что высокая концентрация АФЛА может коррелировать с повышением частоты церебрального инфаркта [13, 14].

Широко изученным механизмом является связь гликопротеинов вирусной оболочки с его молекулярной мишенью – первичным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [15]. В исследовании Tay et al. отмечается взаимосвязь снижения экспрессии АПФ-2 с формированием локальных нарушений метаболических путей цереброваскулярной системы [16]. Снижение экспрессии АПФ-2 нарушает баланс ренин-ангиотензиновой системы (РААС), что проявляется неконтролируемой гипертензией, плазматическим пропитыванием, гиалинозом сосудов, разрывом микроаневризм церебральных сосудов. Репрессия АПФ-2 может привести к активации тромбоцитов через кинин-брадикининовую систему [17]. У людей с повышенной активностью РААС опосредованная активными формами кислорода (АФК) дисфункция эндотелия в сочетании с пролиферацией сосудов в качестве исхода воспаления была связана с формированием атеромы. Было показано, что внутриклеточные АФК способствуют усилению

экспрессии NF-κB, стимулируют деградацию его цитоплазматического ингибитора (IκB) [18]. Трансляция генов NF-κB приводит к увеличению синтеза сосудистого белка клеточной адгезии (VCAM-1) — важнейшего фактора эндотелиальных клеток. Нарушение гомеостатических механизмов в русле церебральных артерий под воздействием ангиотензина II приводит к повышению уровня мРНК PAI-1 [19]. Подавление тканевого активатора плазминогена приводит к нарушению соотношения в системе свертывающей и противосвертывающей систем крови в сторону активации первой из них, в результате чего отмечается склонность к тромбообразованию с последующей обтурацией просвета церебральных артерий.

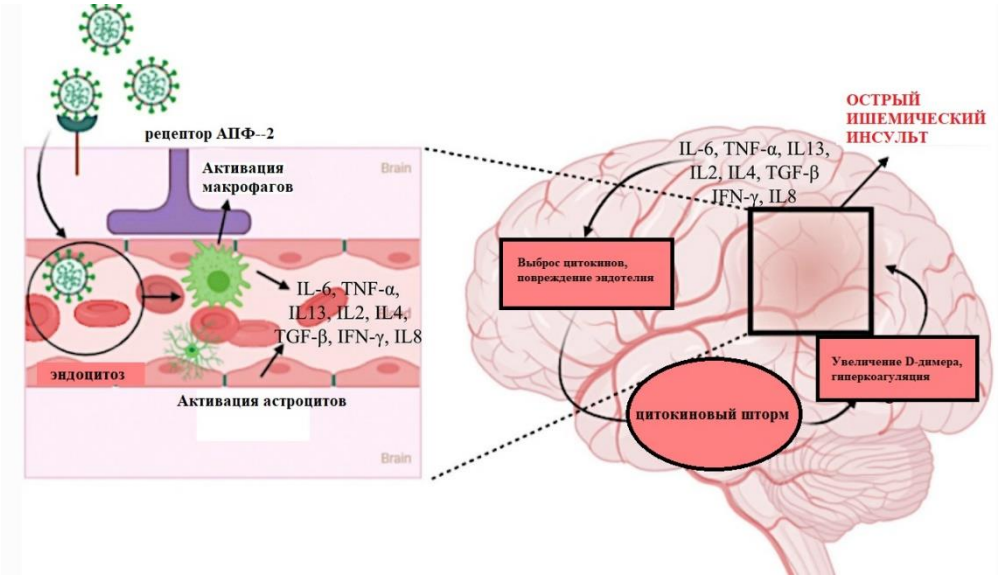

Рисунок 2. Механизм индукции цитокинового шторма с развитием острого ишемического инсульта на фоне коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) (по Dipak Kumar, 2021).

SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ-2, экспрессированным на эндотелиальных клетках, и попадает в кровоток путем эндоцитоза. Попадание вирусной частицы приводит к активации макрофагов и астроцитов, в результате чего высвобождаются цитокины с развитием гиперцитокинемии в ткани мозга. Это вызывает гиперкоагуляции, что в итоге приводит к гипоксии и инсульту.

Таким образом, новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома нередко проявляется различными неврологическими осложнениями с вариативными основополагающими патофизиологическими механизмами, наиболее изученными из которых являются: активация иммунологического ответа с развитием цитокинового шторма; патология гемостаза; нарушения в тканях мозга под действием ангиотензина II в результате угнетения экспрессии ангиотензин-превращающего фермента (ACE2); появление специфических антифосфолипидных антител. Несмотря на отсутствие специфических клинических симптомов в продромальном периоде нарушения со стороны нервной системы пациента, имеющего в анамнезе жизни и текущего заболевания перенесенную инфекцию COVID-19, должны побудить лечащего врача провести дополнительное обследование.

Литература

1. Всероссийское общество неврологов. Клинические рекомендации по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых. 2020.
2. Инсульт. Пошаговая инструкция. Данные официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации по эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний. 2019.
3. Mandip S. Dhamoon. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection / Mandip S. Dhamoon, A.Thaler, K. Gururangan et al. // Stroke - 2021 -Vol.52 - P.48–56
4. Dipak Kumar. Neurological Manifestation of SARS-CoV-2 Induced Inflammation and Possible Therapeutic Strategies Against COVID-19. /Dipak Kumar , Sadaf Jahan , Andleeb Khan , Arif Jamal Siddiqui , Neeru Singh Redhu, Wahajuddin, Johra Khan, Saeed Banwas, Bader Alshehri, Mohammed Alaidarous // Mol Neurobiol – 2021 – Vol.58(7) – P.3417-3434.
5. Jennifer L. Genomic Analysis of Reactive Astrogliosis. / Jennifer L. Zamanian, Lijun Xu, Lynette C. Foo, Navid Nouri, Lu Zhou, Rona G. Giffard and Ben A. Barres. // Journal of Neuroscience – 2012 – Vol.32 (18) – P.6391-6410

6. Masahito Kawabori. The role of the microglia in acute CNS injury / Masahito Kawabori, Midori A. // Metab Brain Dis. – 2015 – Vol. 30(2) – P.381–392.
7. Jonas J Neher. Inhibition of UDP/$P2Y_6$ purinergic signaling prevents phagocytosis of viable neurons by activated microglia *in vitro* and *in vivo* / Jonas J Neher, Urte Neniskyte, Tamara Hornik, and Guy C Brown // 2014 – Vol.62(9) – P.1463–1475.
8. Joan Loo. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms / Joan Loo, Daniella A Spittle, Michael Newnham // Thorax – 2021 – Vol.76 – P.412-420.
9. Zuo Y. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients.
10. Van der Linden J. Thromboembolism, hypercoagulopathy, and antiphospholipid antibodies in critically ill coronavirus disease 2019 patients: a before and after study of enhanced anticoagulation. / Van der Linden J., Almskog L. // Crit Care Explor– 2020 – Vol.2(12).
11. Vittorio Pavoni. Antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients with thromboembolism: cause of disease or epiphenomenon? / Vittorio Pavoni, Lara Gianesello & Andrew Horton // Journal of Thrombosis and Thrombolysis – 2021 – Vol.52 – P. 542–552.
12. Y. Zhang. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19/ Y. Zhang, M. Xiao, Sh. Zhang et al. // N Engl J Med - 2020 - Vol.23 - P.382(17).
13. C.L. Maier. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? // Lancet – 2020 – P.1758-1759
14. Xiao M. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19 / Xiao M., Zhang Y., Zhang S. et al // Arthritis Rheum – 2020 – Vol.72(12) – 1998–2004.
15. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor./ Hoffmann M., Kleine-

Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens TS., Herrler G. // Cell – 2020.

16. Tay MZ. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. / Tay MZ., Poh CM, Rénia L., MacAry PA. // Nat Rev Immunol – 2020– Vol.20 – P.363–374.
17. C.P. Sodhi. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol – 2018 – Vol. 314 – P.L17-L31
18. Pueyo ME. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. / Pueyo ME., Gonzalez W., Nicoletti A., Savoie F., Arnal JF., Michel JB. // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 2000– Vol.20 – P.645–651.
19. Feener EP. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. / Feener EP., Northrup JM., Aiello LP., King GL. // J Clin Invest – 1995– Vol.95 – P.1353–1362.

Literature

1. All-Russian Society of Neurologists. Clinical guidelines for ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2020.
2. Stroke. Step-by-step instruction. Data from the official statistics of the Ministry of Health of the Russian Federation on the epidemiology of cerebrovascular diseases. 2019.
3. Mandip S. Dhamoon. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection / Mandip S. Dhamoon, A.Thaler, K. Gururangan et al. // Stroke - 2021 -Vol.52 - P.48–56
4. Dipak Kumar. Neurological Manifestation of SARS-CoV-2 Induced Inflammation and Possible Therapeutic Strategies Against COVID-19. /Dipak Kumar , Sadaf Jahan , Andleeb Khan , Arif Jamal Siddiqui , Neeru Singh

Redhu, Wahajuddin, Johra Khan, Saeed Banwas, Bader Alshehri, Mohammed Alaidarous // Mol Neurobiol – 2021 – Vol.58(7) – P.3417-3434.

5. Jennifer L. Genomic Analysis of Reactive Astrogliosis. / Jennifer L. Zamanian, Lijun Xu, Lynette C. Foo, Navid Nouri, Lu Zhou, Rona G. Giffard and Ben A. Barres. // Journal of Neuroscience – 2012 – Vol.32 (18) – P.6391-6410
6. Masahito Kawabori. The role of the microglia in acute CNS injury / Masahito Kawabori, Midori A. // Metab Brain Dis. – 2015 – Vol. 30(2) – P.381–392.
7. Jonas J Neher. Inhibition of UDP/P2Y6 purinergic signaling prevents phagocytosis of viable neurons by activated microglia in vitro and in vivo / Jonas J Neher, Urte Neniskyte, Tamara Hornik, and Guy C Brown // 2014 – Vol.62(9) – P.1463–1475.
8. Joan Loo. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms / Joan Loo, Daniella A Spittle, Michael Newnham // Thorax – 2021 – Vol.76 – P.412-420.
9. Zuo Y. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients.
10. Van der Linden J. Thromboembolism, hypercoagulopathy, and antiphospholipid antibodies in critically ill coronavirus disease 2019 patients: a before and after study of enhanced anticoagulation. / Van der Linden J., Almskog L. // Crit Care Explor– 2020 – Vol.2(12).
11. Vittorio Pavoni. Antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients with thromboembolism: cause of disease or epiphenomenon? / Vittorio Pavoni, Lara Gianesello & Andrew Horton // Journal of Thrombosis and Thrombolysis – 2021 – Vol.52 – P. 542–552.
12. Y. Zhang. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19/ Y. Zhang, M. Xiao, Sh. Zhang et al. //

1. N Engl J Med - 2020 - Vol.23 - P.382(17).

13. C.L. Maier. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? // Lancet – 2020 – P.1758-1759

14. Xiao M. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19 / Xiao M., Zhang Y., Zhang S. et al // Arthritis Rheum – 2020 – Vol.72(12) – 1998–2004.
15. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor./ Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens TS., Herrler G. // Cell – 2020.
16. Tay MZ. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. / Tay MZ., Poh CM, Rénia L., MacAry PA. // Nat Rev Immunol – 2020– Vol.20 – P.363–374.
17. C.P. Sodhi. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol – 2018 – Vol. 314 – P.L17-L31
18. Pueyo ME. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. / Pueyo ME., Gonzalez W., Nicoletti A., Savoie F., Arnal JF., Michel JB. // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 2000– Vol.20 – P.645–651.
19. Feener EP. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. / Feener EP., Northrup JM., Aiello LP., King GL. // J Clin Invest – 1995– Vol.95 – P.1353–1362.

© Надеждина Е.А., Громенко Д.Д., Громенко Р.И., Галимов Ш.Н., 2022 Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №4/2022.

Для цитирования: Надеждина Е.А., Громенко Д.Д., Громенко Р.И., Галимов Ш.Н. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И COVID-19: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ// Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №4/2022.