

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БЕЛКОВ-МИШЕНЕЙ ДЛЯ SARS-COV-2 (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.6.11

УДК 616.98:578.834–002–036–092

Поступила 1.06.2020 г.

**А.В. Моргун**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПО¹;**В.В. Салмин**, д.физ.-мат.н., профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической физики¹;**Е.Б. Бойцова**, врач-инфекционист²;**О.Л. Лопатина**, д.б.н., профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии¹;**А.Б. Салмина**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии¹¹Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022;²Краевая клиническая больница, ул. Партизана Железняка, 3а, Красноярск, 660022

Быстро меняющаяся информация о новой коронавирусной инфекции и неоднозначные результаты, получаемые из различных источников, обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований для разработки специфической профилактики и терапии этого заболевания. На данный момент имеется достаточно сведений о том, что возбудитель поражает не только дыхательную, но и центральную нервную систему.

Цель исследования — проанализировать информацию о молекулярных механизмах развития поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Результаты. Показано, что головной мозг является органом-мишенью для коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 попадает в организм через белки-мишени: ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), ассоциированную сериновую протеазу TMPRSS2 эпителия носовой полости. Поражение головного мозга развивается до появления легочной симптоматики. Вирус распространяется по ткани мозга в пириформную кору, базальные ганглии, средний мозг, гипоталамус. Позже поражаются черная субстанция среднего мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок. Наблюдается интенсивная гибель нейронов, развитие астроглиоза и активация микроглии. К 4-м суткам регистрируются выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга и развитие выраженного локального нейровоспаления, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и повреждение механизмов нейропластичности, подразумевающих обязательное наличие васкулярного компонента в патогенезе заболевания. Последнее может быть обусловлено избыточной активностью матриксных металлопротеиназ, опосредованной через активность CD147. Основными участниками патогенеза в ткани головного мозга при COVID-19 являются продукты каталитической активности ангиотензина II (AT II), в частности ангиотензин 1-7 (AT 1-7) и ангиотензин IV (AT IV). Имеются противоречивые данные в отношении их роли в развитии повреждения центральной нервной системы при различных заболеваниях, в том числе и при коронавирусной инфекции.

Вторым участником патогенеза поражения головного мозга при COVID-19 является индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (CD147). Эта молекула экспрессируется на клетках эндотелия церебральных микрососудов, а также клетках лейкоцитарной природы, присутствующих в ткани головного мозга при нейровоспалении. Молекула CD147 имеет важное значение в регуляции структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера — опосредованно, через контроль проницаемости базальной мембраны и реализацию астроцит-эндотелиальных взаимодействий. Таким образом, воздействие SARS-CoV-2 приводит к непосредственному повреждению нейроваскулярной единицы головного мозга.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; поражения головного мозга при COVID-19; гематоэнцефалический барьер; нейровоспаление; ACE2; CD147.

Как цитировать: Morgun A.V., Salmin V.V., Boytsova E.B., Lopatina O.L., Salmina A.B. Molecular mechanisms of proteins — targets for SARS-CoV-2 (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(6): 98–110, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.11>

Для контактов: Моргун Андрей Васильевич, e-mail: 441682@mail.ru

Molecular Mechanisms of Proteins – Targets for SARS-CoV-2 (Review)

A.V. Morgun, MD, DSc, Associate Professor, Department of Pediatrics¹;

V.V. Salmin, DSc, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics¹;

E.B. Boytsova, Infectious Disease Physician²;

O.L. Lopatina, DSc, Professor, Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry¹;

A.B. Salmina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

²Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

The rapidly accumulating information about the new coronavirus infection and the ambiguous results obtained by various authors necessitate further research aiming at prevention and treatment of this disease. At the moment, there is convincing evidence that the pathogen affects not only the respiratory but also the central nervous system (CNS).

The aim of the study is to provide an insight into the molecular mechanisms underlying the damage to the CNS caused by the new coronavirus SARS-CoV-2.

Results. By analyzing the literature, we provide evidence that the brain is targeted by this virus. SARS-CoV-2 enters the body with the help of the target proteins: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and associated serine protease TMPRSS2 of the nasal epithelium. Brain damage develops before the onset of pulmonary symptoms. The virus spreads through the brain tissue into the piriform cortex, basal ganglia, midbrain, and hypothalamus. Later, the substantia nigra of the midbrain, amygdala, hippocampus, and cerebellum become affected. Massive death of neurons, astrogliosis and activation of microglia develop at the next stage of the disease. By day 4, an excessive production of proinflammatory cytokines in the brain, local neuroinflammation, breakdown of the blood-brain barrier, and impaired neuroplasticity are detected. These changes imply the involvement of a vascular component driven by excessive activity of matrix metalloproteinases, mediated by CD147. The main players in the pathogenesis of COVID-19 in the brain are products of angiotensin II (AT II) metabolism, largely angiotensin 1-7 (AT 1-7) and angiotensin IV (AT IV). There are conflicting data regarding their role in damage to the CNS in various diseases, including the coronavirus infection.

The second participant in the pathogenesis of brain damage in COVID-19 is CD147 — the inducer of extracellular matrix metalloproteinases. This molecule is expressed on the endothelial cells of cerebral microvessels, as well as on leukocytes present in the brain during neuroinflammation. The CD147 molecule plays a significant role in maintaining the structural and functional integrity of the blood-brain barrier by controlling the basal membrane permeability and by mediating the astrocyte-endothelial interactions. Via the above mechanisms, an exposure to SARS-CoV-2 leads to direct damage to the neurovascular unit of the brain.

Key words: coronavirus infection; SARS-CoV-2; brain damage in COVID-19; blood-brain barrier; neuroinflammation; ACE2; CD147.

Введение

Результаты клинических и экспериментальных наблюдений, накопленные за последние несколько месяцев, свидетельствуют о том, что головной мозг выступает в качестве органа-мишени для возбудителя новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Известно, что в других тканях и органах «входными воротами» для SARS-CoV-2 являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), ассоциированная сериновая протеаза TMPRSS2 [3], а также индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ CD147/EMMPRIN [4–6]. Несмотря на то, что ключевыми осложнениями коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, считают поражение легочной ткани, а также нарушение кислородтранспортной функции эритроцитов, все большее число клинических наблюдений фокусируется на изменениях в ЦНС. Так, повреждение головного мозга по типу судорожных припадков,

аносмии, агезии, головной боли, нарушений мозгового кровообращения, острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии, острого энцефалита, а также наличие вируса в спинномозговой жидкости все чаще регистрируются врачами и исследователями в разных странах мира [7–11].

Эти клинические наблюдения подкрепляются рядом работ, посвященных оценке механизмов и последствий индуцированного COVID-19 поражения ЦНС [12]. В частности, в экспериментальных моделях на трансгенных мышах, экспрессирующих человеческий ACE2, зарегистрировано [13], что SARS-CoV-2 поступает в головной мозг через эпителий носовой полости, далее распространяется по ткани мозга: прежде всего (на начальной стадии инфекции — до 4 сут) он обнаруживается в пириформной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе, которые напрямую или опосредованно связаны с ольфакторной системой. Позже (к 4-м суткам) поражаются черная субстанция среднего

мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок, что может стать причиной развития выраженной неврологической дисфункции или гибели животных. Это ассоциировано с интенсивной гибелью нейронов, но не сопровождается развитием выраженного нейровоспаления, явлениями астроглиоза и активацией микроглии. Однако к 4-м суткам регистрируется выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга, что может стать причиной высокой летальности. Важно отметить, что инфильтраты в легких появляются уже после нейрональной диссеминации инфекции и сами по себе не являются причиной гибели животных [13].

Чувствительность клеток головного мозга человека к SARS-CoV-2 была подтверждена экспериментально *in vitro* [14]. В работе [15] анализируется экспрессия ACE2 в клетках носовой полости. Показано, что основными клетками, экспрессирующими ACE2 как рецептор к коронавирусу, являются не обонятельные нейроны, а клетки эпителия и стволовые клетки (в частности, горизонтальные базальные клетки, ответственные за регенерацию обонятельного эпителия при его повреждении). В исследовании [16] высказывается предположение о том, что дыхательная недостаточность при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может иметь центральный механизм, обусловленный поражением головного мозга. В работах [17–19] систематизированы некоторые механизмы нейротропной активности SARS-CoV-2. Они заключаются во взаимодействии вируса с ACE2 на клетках эндотелия церебральных капилляров (при вiremии) или клетках обонятельного эпителия с последующим проникновением через небную пластинку в ткань головного мозга в непосред-

ственной близости от обонятельных луковиц (рис. 1). Акцентируется внимание на возможном нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что требует дальнейшего скрупулезного изучения, особенно с учетом данных о формировании очагов микрогеморрагий [16] (см. рис. 1).

SARS-CoV-2 содержит несколько основных белков [20]: М-белок (26 кДа) отвечает за сборку и образование новых вирусных частиц (*budding*); Е-белок (9 кДа) — за сборку и выход вирусных частиц из клетки, он же проявляет свойства виropорина (ионного канала, проницаемого для кальция, натрия и калия); S-белок (150 кДа) — за связывание вируса с клеточным рецептором (в частности, ACE2) и вход в клетку [21]; нуклеокапсидный N-белок — за упаковку вирусной РНК; ORF8b-белок, который, будучи в агрегированном состоянии, индуцирует в клетках стресс в эндоплазматическом ретикулуме (ER stress), повреждение лизосом и апоптоз, а также вместе с Е-белком и За-белком индуцирует формирование в клетках-мишенях (например, в макрофагах) инфламасом NLRP3 [22–24]. Результатом взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 с ACE2 является снижение экспрессии ACE2 в клетках легочной ткани экспериментальных животных [25]. Это позволяет предположить, что ACE2-опосредованная конверсия ангиотензина II (AT II) в AT 1-7 и последующее действие AT 1-7 на Mas-рецепторы будут подавлены при инфицировании SARS-CoV-2 в клетках-мишенях. N-белок SARS-CoV-2 взаимодействует не столько с CD147 как таковым, сколько с циклофилином А (CypA) (пептидил-пролин-изомеразой — лигандом CD147) [6]. Причем этот же лиганд может выступать в качестве мишени для действия всего отряда нидовирусов

[26]. Вероятно, именно поэтому ингибиторы пептидил-пролин-изомеразной активности циклофилина А (например, циклоспорин А) блокируют репликацию артеривирусов и коронавирусов [27]. Некоторые авторы [26, 28] предполагают, что дополнительно в комплексе N-белка коронавируса с циклофилином А участвует и FK-506-связывающий белок. Их совокупная активность обеспечивает, с одной стороны, репликацию вируса, с другой — контролирует развитие противовирусного иммунного ответа через NF-AT-управляемую экспрессию генов и изменение активности кальцинейрина в клетках-мишенях. Интересным представляется изучение особенности реализации эффектов SARS-CoV-2 в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга.

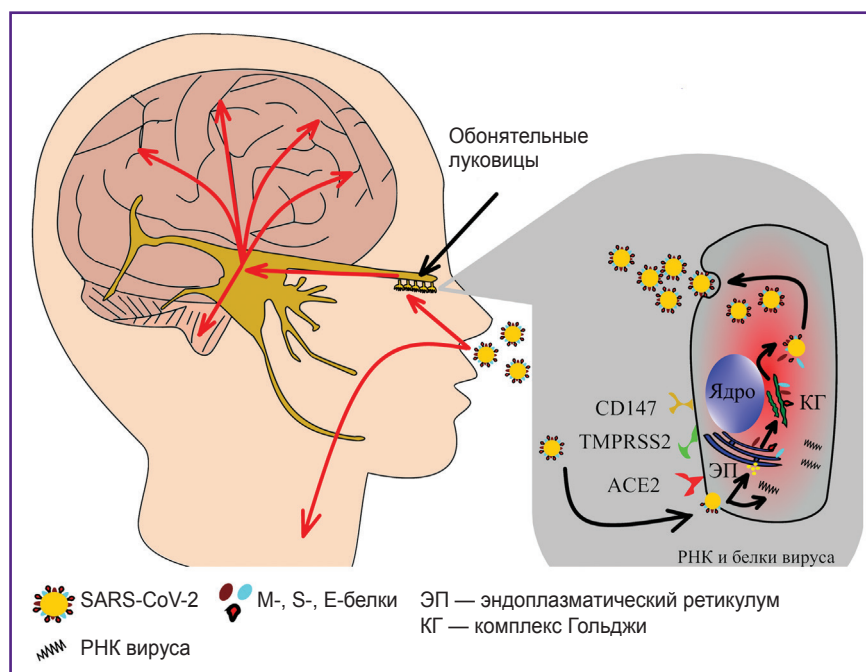


Рис. 1. Механизмы инфицирования коронавирусом (рисунок авторов)

Нейроваскулярная единица головного мозга

В состав нейроваскулярной единицы (НВЕ) головного мозга входят функционально и анатомически взаимодействующие эндотелиоциты, перициты, периваскулярные астроциты, нейроны и, по мнению авторов [29], клетки микроглии. Нейроваскулярная единица головного мозга является динамичной системой, которая обеспечивает защиту ЦНС от токсинов, регуляцию кровоснабжения активных областей головного мозга, избирательный транспорт метаболитов и нейромедиаторов из ткани головного мозга в кровь [30].

Межклеточные взаимодействия и метаболическое сопряжение между клетками НВЕ, а также реализация барьерной функции ГЭБ осуществляются посредством различных транспортных и сигнальных систем. Экспериментально доказано [31], что структурно-функциональная целостность ГЭБ зависит от скоординированной экспрессии и активности молекул астроглиального происхождения, вовлеченных в локальное метаболическое сопряжение с клетками эндотелия в пределах НВЕ. Эти механизмы нарушаются при действии различных повреждающих факторов, причем характер нарушения зависит от периода действия и типа повреждающего фактора (гипоксическое воздействие, воспаление бактериальной и вирусной природы, нейродегенеративные заболевания) [31]. В первую очередь это касается систем, реализующих рецепцию и транспорт лактата и HAD^+ (монокарбоксилатные транспортеры, молекулы Sx43, CD38, GPR81) [32, 33], а также молекулы CD147, функционально сопряженной с монокарбоксилатными транспортерами (MCT1, MCT4) и гамма-секретазой. Последняя участвует в протеолизе белка-предшественника амилоида и регулирует экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ [34, 35].

SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через сосудистую и лимфатическую системы [36]. Например, вирус может инфицировать лейкоциты и мигрировать с ними в мозг. Вирусные частицы также способны напрямую транспортироваться через ГЭБ к мозгу при нарушении проницаемости ГЭБ. Последние исследования показали, что SARS-CoV-2 может проникать в периферические лимфатические сосуды, соединяющиеся с лимфатической системой мозга [37]. Таким образом, повреждение ГЭБ и в первую очередь целостности эндотелиального слоя сосудов головного мозга влияет на поражение ЦНС при COVID-19. С учетом того факта, что некоторые штаммы коронавирусов имеют тропность к эндотелиоцитам сосудов головного мозга млекопитающих [38], становится понятным механизм повреждения эндотелиального слоя сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ.

Так, в исследовании [39] зафиксирована повышенная проницаемость ГЭБ при проникновении вируса в головной мозг, что авторы объясняют наблюдавшимся резким снижением экспрессии белков плотных и тес-

ных контактов: ZO1, VE-кадгерина и окклюдина, но не клаудина-5 (*in vitro* и *in vivo*) и величины трансэндотелиального сопротивления (*in vitro*) — интегрального показателя целостности эндотелиального монослоя и ГЭБ в целом.

Принимая во внимание данную информацию, можно обозначить НВЕ как основное место первичного повреждения в ЦНС, начинающегося с поражения эндотелиальных клеток сосудов головного мозга. Помимо этого, эндотелиальные клетки экспрессируют ACE2, который играет одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19 [40, 41].

ACE2 и продукты его каталитической активности в ткани головного мозга

В течение десятилетий AT II считался основным и единственным конечным продуктом и биологически активным пептидом ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Однако последние исследования показали активность других фрагментов AT II [42]. Образование основных пептидных продуктов в РАС обеспечивают два фермента — ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), катализирующий конверсию AT I в AT II, а также ACE2, ответственный за образование других пептидных продуктов в клетках-мишенях.

По разным данным, ACE2 имеет от 42 до 61% гомологии с АСЕ, проявляет максимум ферментативной активности при $\text{pH}=6,5$, отличается от АСЕ по каталитическим свойствам (имеет только один активный сайт и работает как карбоксипептидаза). Кроме того, считается, что ингибиторы АСЕ не влияют на активность ACE2 [43, 44]. В отличие от АСЕ, ACE2 экспрессируется преимущественно в легких, сердце и почках [45, 46], а также в ткани головного мозга [43]. Примечательно, что ACE2 участвует в каталитической конверсии других пептидов (в частности, нейротензина, динорфина, производных брадикинина), но биологический смысл этих процессов пока не изучен [47].

ACE2, действуя на AT I, превращает его в AT 1-9 и далее в AT 1-7, которые регулируют тонус сосудов, пролиферацию клеток, воспаление. Действуя на AT II, ACE2 может напрямую конвертировать его в AT 1-7, тогда как альтернативный путь ферментативной конверсии AT II (за счет активности аминопептидаз A и M) приводит к образованию AT III и AT IV [48]. Протоонкоген Mas (GPCR) и инсулин-регулируемая аминопептидаза (IRAP) функционируют как рецепторы для AT 1-7 и AT IV соответственно [49, 50]. Ряд авторов считают, что активность сигнальной трансдукции в системе ACE2/AT 1-7/Mas оказывает протективный эффект в отношении клеток при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, инсулинорезистентности, тогда как активность AT IV/IRAP может быть актуальна для защиты клеток головного мозга от ишемии, снижения дефицита запоминания (см. таблицу).

Пато- и физиологические эффекты основных продуктов деградации ангиотензина II в ткани головного мозга

Продукты деградации	Эффект	Источник
АТ 1-7	Участие в реализации обучения и запоминания	[1, 51]
	Предотвращение высвобождения норадреналина, увеличение локальной продукции брадикинина и оксида азота	[43]
	Стимуляция секреции вазопрессина	
	Регуляция тонуса сосудов, пролиферации клеток, воспаления	[48]
	Протективный эффект в отношении клеток НВЕ при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, инсулинорезистентности	[49, 50]
	Снижение тревожности	[52]
	Влияние на продукцию кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе	
	Снижение продукции свободных радикалов	[53]
	Запуск редокс-сигнальной трансдукции	
АТ IV	Регуляция экспрессии белков тесных контактов (клаудин-5, ZO1)	[54, 55]
	Подавление экспрессии матриксной металлопротеиназы MMP-9	
	Стимуляция продукции АТФ	[56]
	Подавление фрагментации митохондрий	
	Защита клеток головного мозга от ишемии, снижения дефицита запоминания	[49, 50, 57, 58]
	Ингибирование каталитической активности IRAP	[59]
АТ IV	Влияние на транспорт глюкозы в клетки	
	Ингибирование цистеин-аминопептидазы (улучшение обучения и запоминания)	[59, 60]
	Противосудорожный и антиэпилептический эффект	
	Регуляция тонуса церебральных сосудов	
	Накопление эндогенного окситоцина	[61]

В ткани головного мозга ACE2 экспрессируется на клетках эндотелия микрососудов [62], а также в клетках нейрональной и астроглиальной природы [43]. Считается, что астроциты продуцируют ангиотензиноген, который в нейронах конвертируется ACE2 в конечные пептиды с биологической активностью. Примечательно, что в клетках головного мозга активность ACE2 значительно выше, чем ACE, она максимальна в гипоталамусе и минимальна в гипофизе, тогда как гиппокамп занимает промежуточную позицию по уровню активности ACE2 [63].

Функциональную активность ACE2 в ткани головного мозга в большей степени ассоциируют с центральной регуляцией сердечно-сосудистой системы и водно-минерального обмена [64]. Однако накапливаются данные о том, что локальные эффекты пептидов-компонентов PAC в ткани головного мозга могут быть ответственными за когнитивные функции, регуляцию поведения и т.д. [65, 58]. Некоторые авторы полагают, что изменения активности локальной PAC в ткани головного мозга обусловлены патогенезом хронической нейродегенерации (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) [66], ишемического повреждения головного мозга [67]. Например, в коре головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера регистрируется

сниженный уровень активности ACE2 и отрицательная корреляция с уровнем активности ACE. При этом были выявлены противоречивые изменения в соотношении АТ II/АТ 1-7 [68]. Кроме того, нет сведений о возможной роли ACE2 в патогенезе церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), в отличие от ACE1, локализация которого косвенно свидетельствует о его вкладе в патогенез ЦАА [69]. В целом данные по увеличенной активности ACE и сниженной активности ACE2 при болезни Альцгеймера соотносятся с результатами исследований, свидетельствующими о вкладе ACE и ACE2 в протеолиз бета-амилоида (Aβ): ACE2 конвертирует высокоамилоидогенную форму Aβ43 в Aβ42, который затем преобразует ACE в Aβ40, обладающий меньшей способностью к формированию амилоидных агрегатов в ткани головного мозга [70, 71].

Гиперэкспрессия ACE2 в ткани головного мозга вызывает эффекты, характерные для артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности (вследствие центральной дисрегуляции сердечно-сосудистой системы и водно-электролитного обмена). Редуцированный объем повреждения мозга при ишемии и менее выраженный постишемический когнитивный дефицит связывают с редуцированной продукцией свободных радикалов

преимущественно вследствие генерации AT 1-7, но не AT II, сниженную тревожность — с влиянием AT 1-7 на продукцию кортикотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе. Животные с отсутствующей экспрессией ACE2 в головном мозге демонстрируют интенсивное развитие окислительного стресса, выраженный когнитивный дефицит и проблемы с запоминанием, заторможенный нейрогенез в гиппокампе (особенно при физической нагрузке, которая должна стимулировать нейрогенез), сниженный ответ на вазодилатирующее действие ацетилхолина [1, 52].

Экспериментально доказано, что AT 1-7 предотвращает высвобождение норадреналина в ткани головного мозга, увеличивает локальную продукцию брадикинина и оксида азота (что способствует гипотензии), стимулирует центральную секрецию вазопрессина [43]. В гиппокампе обнаружена высокая экспрессия рецепторов AT 1-7, что считается важным для реализации обучения и запоминания [1]. Интересно, что конвертировать AT II в AT 1-7 в гиппокампе может фермент неприлизин — эндопептидаза, участвующая в метаболизме бета-амилоида, а также фермент олигопептидаза [72]. Эти ферменты могут обеспечивать интрамитохондриальную конверсию AT II в AT 1-7, как было показано в клетках коркового вещества почек, митохондрии которых экспрессируют и Mas-рецепторы [73].

Действуя на Mas-рецепторы в клетках головного мозга, AT 1-7 влияет на активность митохондрий и подавляет таким образом продукцию в них активных форм кислорода, что запускает редокс-сигнальную трансдукцию в клетках-мишенях [53]. Примечательно, что эффекты AT II противоположно направлены. Нарушение баланса в локальной продукции и конверсии AT II может быть причиной окислительного стресса (превалируют эффекты AT II) или торможения оптимального редокс-сигналинга в клетках (превалируют эффекты AT 1-7). В опухолевых клетках активация ACE2/AT 1-7/Mas-сигнальной трансдукции приводит к подавлению депо-зависимого входа кальция путем супрессии кальциевых каналов *Orai1* в комплексе с *Stim1*-белком, вызывает снижение активности NF- κ B-опосредованных механизмов транскрипции [74].

Взаимодействуя с Mas-рецептором в гиппокампе, AT 1-7 обеспечивает эффекты в отношении запоминания [51]. Стимуляция активности ACE2 в гиппокампе при экспериментальной болезни Альцгеймера способствует редуцированию когнитивной дисфункции, отложению амилоида и выраженности нейровоспаления [65].

Ангиотензин IV обладает широким спектром эффектов, включая способность улучшать обучение и запоминание, защиту от церебральной ишемии, активность в регуляции тонуса церебральных сосудов, а также противосудорожные и антиэпилептические свойства. Некоторые из этих эффектов зависят от AT-рецепторов, другие, скорее всего, являются результатом связывания AT IV с IRAP. Тем не менее были

выдвинуты три гипотезы: 1) AT IV является ингибитором каталитической активности IRAP, поэтому его эффекты *in vivo* могут быть следствием накопления нейропептидных субстратов IRAP; 2) IRAP совместно локализуется с транспортером глюкозы GLUT4 в нескольких типах тканей, и поэтому AT IV может влиять на поступление глюкозы в клетки; 3) более интригующая гипотеза приписывает IRAP рецепторную функцию и, следовательно, роль агониста для AT IV [59]. Ангиотензиновая система вовлечена в процессы нейрогенеза на поздних этапах онтогенеза, а AT IV оказывает защитное действие на головной мозг при острой церебральной ишемии [57, 58]. Ангиотензин IV ингибирует цистеин-аминопептидазу, также известную как инсулин-регулируемая аминопептидаза и окситоциназа, и улучшает процесс запоминания у животных. Показано, что прокогнитивные эффекты AT IV могут быть опосредованы накоплением эндогенного окситоцина [60]. В частности, эксперименты *in vitro* свидетельствуют о том, что AT IV ингибирует активность пептидазы AT IV-рецепторов, что приводит к увеличению концентрации нескольких нейропептидов, включая окситоцин [61].

Экспрессия ACE2 в клетках эндотелия микрососудов головного мозга свидетельствует о том, что функциональная активность этой молекулы может быть связана с поддержанием целостности ГЭБ. Действительно, редуцированная экспрессия ACE2 приводит к развитию эндотелиальной дисфункции в церебральных сосудах, в том числе при формировании окислительного стресса и старении [70]. Интересно, что индуцируемое хирургическим вмешательством увеличение продукции AT II в клетках гиппокампа может влиять на повышение проницаемости ГЭБ [75]. Логично предположить, что недостаточная конверсия AT II (например, вследствие подавления активности ACE2) в AT 1-7 и/или AT IV тоже приводит к такому эффекту. Показано, что AT 1-7 способствует поддержанию целостности ГЭБ у крыс *in vivo*, вероятнее всего, за счет регуляции экспрессии белков тесных контактов (клаудин-5, ZO1), а также за счет подавления экспрессии матриксной металлопротеиназы MMP-9 [54, 55]. Примечательно, что в клетках нейрональной природы активность ACE2 может подавляться избытком глутамата (например, при развитии феномена эксайтотоксичности) [76], следовательно, и в пределах НВЕ головного мозга повреждение нейронов глутаматом приводит к снижению суммарной активности ACE2 и повреждению ГЭБ. Более того, активация Mas в клетках церебрального эндотелия предотвращает их повреждение [77], что подразумевает участие AT 1-7 в реализации такого эффекта. Экспериментально установлено, что молекулы ACE2 могут транспортироваться в составе экзосом из эндотелиальных прогениторных клеток в зрелые клетки эндотелия аорты, обеспечивая последним повышение жизнеспособности, восстановление баланса AT II/AT 1-7 и улучшение функции

митохондрий (стимуляцию продукции АТФ и подавление фрагментации митохондрий) [56]. Активность ACE2 в отношении митохондриального метаболизма была продемонстрирована в мышечных клетках [78]. Открытым остается вопрос, насколько вероятен и эффективен такой механизм в клетках церебрального эндотелия, в том числе в контексте регуляции транспорта через ГЭБ.

Кроме того, есть данные об отсутствии влияния AT 1-7 на целостность ГЭБ (например, у животных с моделью инсульта) [79]. В целом эффекты ACE2 и продуктов каталитической активности этого фермента мало изучены в контексте регуляции проницаемости ГЭБ и дисфункции клеток эндотелия церебральных микрососудов.

CD147 и циклофилин А в ткани головного мозга

CD147 (индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ — EMMPRIN, базигин) — это трансмембранный высокогликозилированный белок, который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Он ассоциирован с кавеолином-2. Лигандами CD147 являются циклофилины А и В, белок RH5 малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (PfRh5) и интегрины. Подтверждены тесная функциональная ассоциация CD147 с монокарбоксилатными транспортерами (MCT) лактата и пирувата (CD147 поддерживает функционирование MCT), гамма-секретазой, обеспечивающей протеолиз белка-предшественника амилоида до бета-амилоида (CD147 подавляет активность этого фермента), а также роль CD147 в регуляции свойств внеклеточного матрикса за счет индукции активности матриксных металлопротеиназ [80]. Изучена роль CD147 в патогенезе инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека, герпесвирусом, вирусом гепатита В [81].

Примечательно, что животные, нокаутированные по гену, кодирующему белок CD147, демонстрируют выраженную неврологическую симптоматику (трудности обучения, запоминания, поведенческие нарушения) [82]. Однако в целом роль CD147 в ткани головного мозга изучена недостаточно. Известно, что эта молекула экспрессируется на клетках эндотелия церебральных микрососудов, а также на клетках лейкоцитарной природы, проникающих в ткань головного мозга при нейровоспалении [83]. Нами показано, что снижение экспрессии CD147 регистрируется при активации GPR81-рецепторов лактата в клетках эндотелия микрососудов головного мозга *in vitro* [34]. У трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера (5xFAD) мы зарегистрировали [35] значимое снижение экспрессии CD147 в CA3-регионе гиппокампа, причем у животных контрольной группы зубчатая извилина имела минимальный (по сравнению с другими субрегионами гиппокампа) уровень экспрессии CD147. В других исследованиях установлено, что повышение

уровня экспрессии CD147 характерно при развитии болезни Альцгеймера [84–86]; снижение экспрессии CD147 в клетках головного мозга вызывает увеличение продукции бета-амилоида [87–89].

Все большее количество экспериментальных исследований подтверждают значимую роль CD147 в регуляции структурно-функциональной целостности ГЭБ [82], что неудивительно с учетом важного вклада активности матриксных металлопротеиназ в контроль проницаемости базальной мембраны ГЭБ [90, 91], а MCT — в реализацию астроцит-эндотелиальных взаимодействий [92].

Зарегистрирована активность CD147 в митохондриях некоторых видов клеток (например, клетках меланомы) [93], причем деплеция CD147 приводит к подавлению активности комплекса I дыхательной цепи. В фоторецепторных клетках подавление экспрессии CD147 приводит к нарушению клеточной микроархитектуры, проявляющейся изменением локализации ядра и митохондрий [93]. Действие механизма подобного рода на CD147-экспрессирующие клетки головного мозга остается неизученным. Еще меньше известно о роли FK506-связывающего белка (FKBP) в реализации эффектов CD147 в клетках головного мозга. Вместе с тем это представляется весьма вероятным, учитывая, например, роль FKBP в регуляции процессов высвобождения кальция из внутриклеточных депо в цитозоль в нейронах, астроцитах и клетках эндотелия (за счет связывания циклической АДФ-рибозы) [94, 95].

CD147 и ACE2 недавно были предложены в качестве медиаторов поражения стволовых и прогениторных клеток в ткани легких при действии SARS-CoV-2 [4], что позволяет выдвинуть гипотезу о механизме истощения резерва стволовых и прогениторных клеток в нейрогенных нишах головного мозга и подавлении таким образом механизмов постнатального нейрогенеза. С этой точки зрения регистрируемая anosmia при инфицировании SARS-CoV-2 может иметь в своем патогенезе нарушения нейропластичности, аналогичные таковым при хронической нейродегенерации, что приводит к дисфункции ольфакторного эпителия. По крайней мере, роль CD147 [96] и ангиотензина II [97] в регуляции процессов нейрогенеза уже продемонстрирована, однако насколько значим такой механизм в патогенезе нейротропного действия коронавирусов, остается невыясненным.

Естественным лигандом CD147 является внеклеточный цитокин — циклофилин А. Показана его важная роль в патогенезе заболеваний, связанных с окислительным стрессом [98]. Неудивительно, что изменение экспрессии и активности циклофилина А характерно для развития хронической нейродегенерации. В частности, аполипопротеин Е астроцитарного происхождения вызывает прогрессирующее с возрастом и при болезни Альцгеймера повышение проницаемости ГЭБ за счет провоспалительных эффектов

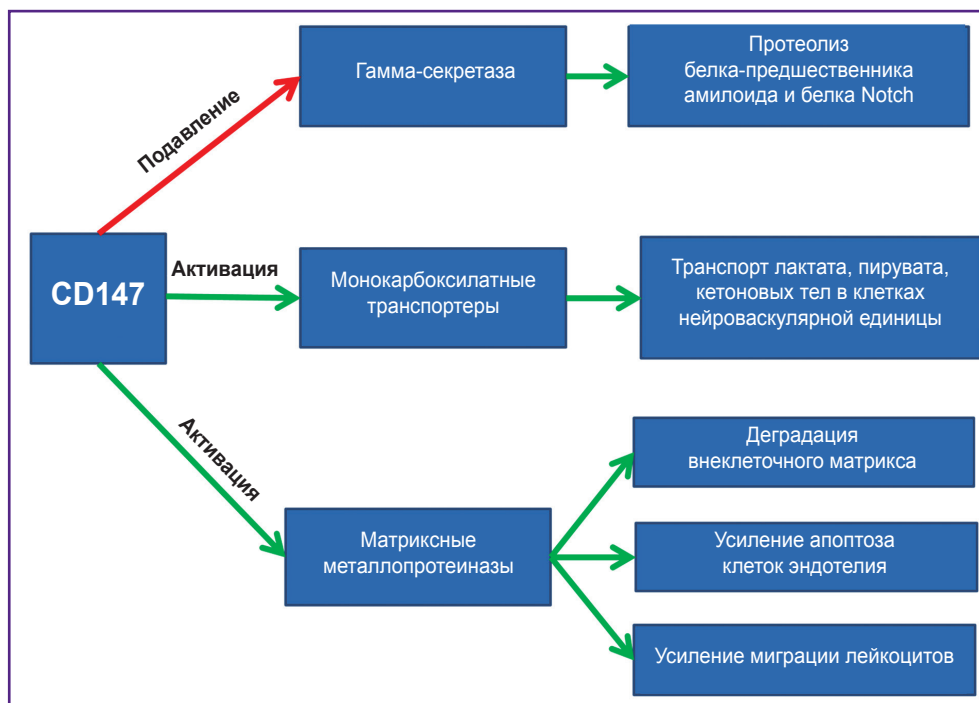


Рис. 2. Пато- и физиологические эффекты CD147 в клетках микрососудов головного мозга

циклофилина и увеличения активности матричной металлопротеиназы MMP-9 [99]. Интересно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера, являющихся носителями гена *APOE4*, выявлен повышенный уровень циклофилина А и MMP-9 в эндотелиальных клетках и перicyтах церебральных микрососудов, что согласуется с повышением проницаемости ГЭБ [100]. Исследование ликвора пациентов с болезнью Альцгеймера продемонстрировало, что активация СурА–MMP-9-механизма связана с развитием патологической проницаемости ГЭБ [101]. Таким образом, логично предположить, что изменение характера СурА–CD147-взаимодействий вследствие вирусной инвазии может приводить к нарушению механизмов поддержания структурно-функциональной целостности ГЭБ, что чревато интенсификацией процессов нейровоспаления, нарушением транспорта эндогенных и экзогенных молекул в ткань головного мозга (рис. 2).

Заключение

В целом закономерности развития коронавирусной инфекции позволяют отнести это заболевание к категории инфекционных болезней, протекающих с поражением нейроваскулярной единицы головного мозга [102], что определяется характером и степенью нарушения межклеточных взаимодействий (нейрон-астроцитарных, астроцит-эндотелиальных), развитием локального нейровоспаления, повышением проницаемости ГЭБ и повреждением механизмов

нейропластичности, подразумевающих обязательное наличие так называемого васкулярного компонента (например, процессов нейрогенеза в нейрогенных нишах головного мозга). Однако невыясненными остаются ключевые вопросы: 1) почему участие ACE2, CD147 в качестве мишеней для инвазии вируса в ткань приводит к серьезным функциональным нарушениям клеток ЦНС; 2) возможно ли использовать молекулы-мишени для патогенетической терапии коронавирусной инфекции в контексте ее повреждающего действия на ткань головного мозга? Несомненно, что ответы на эти вопросы связаны с прогрессом в разработке высокоэффективных методов терапии коронавирусной инфекции, в том числе ориентированных на снижение выраженности неврологической симптоматики.

Вклад авторов: А.В. Моргун — оформление рисунков, научное редактирование статьи; В.В. Салмин — подбор и анализ литературных источников, написание статьи; Е.Б. Бойцова — подбор и анализ литературных источников; О.Л. Лопатина — анализ литературных источников, научное редактирование статьи; А.Б. Салмина — концепция и дизайн исследования, подбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (проект №2547.2020.7).

Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

- Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochem Res* 2019; 44(6): 1323–1329, <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2679-4>.
- Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res* 2020; 38(1): 1–7, <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>.
- Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88(2): 1293–1307, <https://doi.org/10.1128/jvi.02202-13>.
- Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev Rep* 2020; 16(3): 434–440, <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280.e8, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J., Xing J., Shang P., Qian A., Li Y., Shaw P.X., Wang J., Duan S., Ding J., Fan C., Zhang Y., Yang Y., Yu X., Feng Q., Li B., Yao X., Zhang Z., Li L., Xue X., Zhu P. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis* 2005; 191(5): 755–760, <https://doi.org/10.1086/427811>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683–690, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. Response to commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *J Medic Virol* 2020; 92(7): 707–709, <https://doi.org/10.1002/jmv.25824>.
- Pranata R., Huang I., Lim M.A., Wahjoepramono P.E.J., July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19 — systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(8): 104949, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949>.
- Afshar H., Yassin Z., Kalantari S., Aloosh O., Lotfi T., Moghaddasi M., Sadeghipour A., Emamikhah M. Evolution and resolution of brain involvement associated with SARS-CoV2 infection: a close clinical — paraclinical follow up study of a case. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 43: 102216, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102216>.
- Lai C.C., Ko W.C., Lee P.I., Jean S.S., Hsueh P.R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(2): 106024, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>.
- Matías-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia* 2020; 35(3): 170–175, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>.
- Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82(15): 7264–7275, <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>.
- Yamashita M., Yamate M., Li G.M., Ikuta K. Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(1): 79–85, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.061>.
- Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B., Chance R., Macaulay I.C., Chou H.J., Fletcher R., Das D., Street K., Bezieux H., Choi Y.G., Rizzo D., Dudoit S., Purdom E., Mill J., Hachem R.A., Matsunami H., Logan D.W., Goldstein B.J., Grubb M.S., Ngai J., Datta S.R. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia: preprint. *Sci Adv* 2020; 6(31): eabc5801, <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>.
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Medic Virol* 2020; 92(6): 552–555, <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(7): 995–998, <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
- Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 889–890, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
- Butowt R., Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(9): 1200–1203, <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00172>.
- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565–574, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8).
- Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581(7807): 215–220, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
- Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
- Shi C.S., Nabar N.R., Huang N.N., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov* 2019; 5: 101, <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0181-7>.

24. Luo C., Luo H., Zheng S., Gui C., Yue L., Yu C., Sun T., He P., Chen J., Shen J., Luo X., Li Y., Liu H., Bai D., Shen J., Yang Y., Li F., Zuo J., Hilgenfeld R., Pei G., Chen K., Shen X., Jiang H. Nucleocapsid protein of SARS coronavirus tightly binds to human cyclophilin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321(3): 557–565, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.07.003>.
25. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875–879, <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
26. de Wilde A.H., Pham U., Posthuma C.C., Snijder E.J. Cyclophilins and cyclophilin inhibitors in nidovirus replication. *Virology* 2018; 522: 46–55, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.06.011>.
27. von Brunn A., Ciesek S., von Brunn B., Carbajo-Lozoya J. Genetic deficiency and polymorphisms of cyclophilin A reveal its essential role for Human Coronavirus 229E replication. *Curr Opin Virol* 2015; 14: 56–61, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.08.004>.
28. Tian L., Liu W., Sun L. Role of cyclophilin A during coronavirus replication and the antiviral activities of its inhibitors. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2020; 36(4): 605–611, <https://doi.org/10.13345/j.cjb.200049>.
29. Zehendner C.M., White R., Hedrich J., Luhmann H.J. A neurovascular blood-brain barrier in vitro model. *Methods Mol Biol* 2014; 1135: 403–413, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0320-7_33.
30. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665.
- Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskij medicinskij zurnal* 2015; 96(4): 659–665.
31. Jullienne A., Badaut J. Molecular contributions to neurovascular unit dysfunctions after brain injuries: lessons for target-specific drug development. *Future Neurol* 2013; 8(6): 677–689, <https://doi.org/10.2217/fnl.13.55>.
32. Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Изучение метаболического сопряжения и межклеточных взаимодействий на модели нейроваскулярной единицы in vitro. *Сибирское медицинское обозрение* 2015; 1: 28–31.
- Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. Research of the metabolic conjugation and intercellular interactions on the model of neurovascular unit in vitro. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2015; 1: 28–31.
33. Бойцова Е.Б., Моргун А.В., Мартынова Г.П., Тохидпур А., Писарева Н.В., Рузаева В.А., Салмина А.Б. GPR81 рецепторы лактата в регуляции функциональной активности клеток. *Сибирское медицинское обозрение* 2016; 5: 15–23.
- Boytsova E.B., Morgun A.V., Martynova G.P., Tohidpour A., Pisareva N.V., Ruzaeva V.A., Salmina A.B. GPR81 lactate receptors in the regulation of cell functional activity. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2016; 5: 15–23.
34. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение* 2018; 4: 22–30.
- Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmina A.B. CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2018; 4: 22–30.
35. Моргун А.В., Осипова Е.Д., Бойцова Е.Б., Лопатина О.Л., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Вазкулярный компонент нейровоспаления при экспериментальной болезни Альцгеймера у мышей. *Цитология* 2020; 62(1): 16–23.
- Morgun A.V., Osipova E.D., Boytsova E.B., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. Vascular component of neuroinflammation in experimental Alzheimer's disease. *Tsitologiya* 2020; 62(1): 16–23.
36. Bostancıoğlu M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 122–123, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.080>.
37. Bostancıoğlu M. Temporal correlation between neurological and gastrointestinal symptoms of SARS-CoV-2. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(8): e89–e91, <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa131>.
38. Cabirac G.F., Murray R.S., McLaughlin L.B., Skolnick D.M., Hogue B., Dorovini-Zis K., Didier P.J. In vitro interaction of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv Exp Med Biol* 1995; 380: 79–88, https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0_11.
39. Bleau C., Filliol A., Samson M., Lamontagne L. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *J Virol* 2015; 89(19): 9896–9908, <https://doi.org/10.1128/jvi.01501-15>.
40. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318(5): H1084–H1090, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>.
41. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target — a perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20(6): 807–811, <https://doi.org/10.2174/187153032066200427112902>.
42. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L., Morselli F., Serpa Neto A., Bellomo R; COVID-BioB Study Group. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. *Crit Care* 2020; 24(1): 227, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02928-0>.
43. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem* 2008; 107(6): 1482–1494, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x>.
44. Clarke N.E., Turner A.J. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 307315, <https://doi.org/10.1155/2012/307315>.
45. Moccia F., Gerbino A., Lionetti V., Miragoli M., Munaron L.M., Pagliaro P., Pasqua T., Penna C., Rocca C., Samaja M., Angelone T. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience* 2020; 42(4): 1021–1049, <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>.
46. Perez S.E., Nadeem M., Malek-Ahmadi M.H., He B., Mufson E.J. Frontal cortex and hippocampal γ -secretase activating protein levels in prodromal Alzheimer disease.

- Neurodegener Dis* 2017; 17(6): 235–241, <https://doi.org/10.1159/000477937>.
47. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277(17): 14838–14843, <https://doi.org/10.1074/jbc.m200581200>.
48. Guignabert C., de Man F., Lombès M. ACE2 as therapy for pulmonary arterial hypertension: the good outweighs the bad. *Eur Respir J* 2018; 51(6): 1800848, <https://doi.org/10.1183/13993003.00848-2018>.
49. Bader M., Alenina N., Young D., Santos R.A.S., Touyz R.M. The meaning of Mas. *Hypertension* 2018; 72(5): 1072–1075, <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10918>.
50. Ohishi M., Yamamoto K., Rakugi H. Angiotensin (1–7) and other angiotensin peptides. *Curr Pharm Des* 2013; 19(17): 3060–3064, <https://doi.org/10.2174/1381612811319170013>.
51. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth M.H. II, Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B., Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghay A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis F.J., Schiller H.B., Zaragosi L.E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J.; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181(5): 1016–1035.e19, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
52. Peña Silva R.A., Chu Y., Miller J.D., Mitchell I.J., Penninger J.M., Faraci F.M., Heistad D.D. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. *Stroke* 2012; 43(12): 3358–3363, <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.667063>.
53. Nautiyal M., Arnold A.C., Chappell M.C., Diz D.I. The brain renin-angiotensin system and mitochondrial function: influence on blood pressure and baroreflex in transgenic rat strains. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 136028, <https://doi.org/10.1155/2013/136028>.
54. Wu J., Zhao D., Wu S., Wang D. Ang-(1–7) exerts protective role in blood-brain barrier damage by the balance of TIMP-1/MMP-9. *Eur J Pharmacol* 2015; 748: 30–36, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.12.007>.
55. Li X., Wang X., Xie J., Liang B., Wu J. Suppression of angiotensin-(1–7) on the disruption of blood-brain barrier in rat of brain glioma. *Pathol Oncol Res* 2019; 25(1): 429–435, <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0471-z>.
56. Wang J., Chen S., Bihl J. Exosome-mediated transfer of ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) from endothelial progenitor cells promotes survival and function of endothelial cell. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 4213541, <https://doi.org/10.1155/2020/4213541>.
57. Labandeira-Garcia J.L., Costa-Besada M.A., Labandeira C.M., Villar-Cheda B., Rodríguez-Perez A.I. Insulin-like growth factor-1 and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 365, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00365>.
58. Wright J.W., Harding J.W. Contributions by the brain renin-angiotensin system to memory, cognition, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2019; 67(2): 469–480, <https://doi.org/10.3233/jad-181035>.
59. Stragier B., De Bundel D., Sarre S., Smolders I., Vauquelin G., Dupont A., Michotte Y., Vanderheyden P. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev* 2008; 13(3): 321–337, <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9062-x>.
60. Gard P.R. Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci* 2008; 9(Suppl 2): S15, <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-s2-s15>.
61. Zhang M.Y., Beyer C.E. Measurement of neurotransmitters from extracellular fluid in brain by in vivo microdialysis and chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40(3): 492–499, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.07.025>.
62. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. 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, <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
63. Elased K.M., Cunha T.S., Marcondes F.K., Morris M. Brain angiotensin-converting enzymes: role of angiotensin-converting enzyme 2 in processing angiotensin II in mice. *Exp Physiol* 2008; 93(5): 665–675, <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040311>.
64. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012; 2012: 256294, <https://doi.org/10.1155/2012/256294>.
65. Evans C.E., Miners J.S., Piva G., Willis C.L., Heard D.M., Kidd E.J., Good M.A., Kehoe P.G. ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2020; 139(3): 485–502, <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02098-6>.
66. Wright J.W., Kawas L.H., Harding J.W. A role for the brain RAS in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 158, <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00158>.
67. Gironacci M.M. Angiotensin-(1–7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015; 9(4): 209–216, <https://doi.org/10.1177/1753944715599875>.
68. Kehoe P.G., Wong S., Al Mulhim N., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8(1): 50, <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>.
69. Miners J.S., Ashby E., Van Helmond Z., Chalmers K.A., Palmer L.E., Love S., Kehoe P.G. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34(2): 181–193, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x>.
70. Liu S., Liu J., Miura Y., Tanabe C., Maeda T., Terayama Y., Turner A.J., Zou K., Komano H. Conversion of A β 43 to A β 40 by the successive action of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme. *J Neurosci Res* 2014; 92(9): 1178–1186, <https://doi.org/10.1002/jnr.23404>.

71. Liu S., Ando F., Fujita Y., Liu J., Maeda T., Shen X., Kikuchi K., Matsumoto A., Yokomori M., Tanabe-Fujimura C., Shimokata H., Michikawa M., Komano H., Zou K. A clinical dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and heterozygous ACE deletion exacerbate Alzheimer's disease pathology in mice. *J Biol Chem* 2019; 294(25): 9760–9770, <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006420>.
72. Chappell M.C., Marshall A.C., Alzayadneh E.M., Shaltout H.A., Diz D.I. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 4: 201, <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00201>.
73. Wilson B.A., Nautiyal M., Gwathmey T.M., Rose J.C., Chappell M.C. Evidence for a mitochondrial angiotensin-(1-7) system in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310(7): 637–645, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00479.2015>.
74. Yu C., Tang W., Wang Y., Shen Q., Wang B., Cai C., Meng X., Zou F. Downregulation of ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry. *Cancer Lett* 2016; 376(2): 268–277, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.006>.
75. Li Z., Mo N., Li L., Cao Y., Wang W., Liang Y., Deng H., Xing R., Yang L., Ni C., Chui D., Guo X. Surgery-induced hippocampal angiotensin II elevation causes blood-brain barrier disruption via MMP/TIMP in aged rats. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 105, <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00105>.
76. Xu J., Sriramula S., Lazartigues E. Excessive glutamate stimulation impairs ACE2 activity through adam17-mediated shedding in cultured cortical neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2018; 38(6): 1235–1243, <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0591-8>.
77. Mo J., Enkhjargal B., Travis Z.D., Zhou K., Wu P., Zhang G., Zhu Q., Zhang T., Peng J., Xu W., Ocak U., Chen Y., Tang J., Zhang J., Zhang J.H. AVE 0991 attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis via Mas/PKA/CREB/UCP-2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats. *Redox Biol* 2019; 20: 75–86, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.022>.
78. Cao X., Lu X.M., Tuo X., Liu J.Y., Zhang Y.C., Song L.N., Cheng Z.Q., Yang J.K., Xin Z. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial function to preserve skeletal muscle lipid metabolism. *Lipids Health Dis* 2019; 18(1): 207, <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1145-x>.
79. Arroja M.M.C., Reid E., Roy L.A., Vallatos A.V., Holmes W.M., Nicklin S.A., Work L.M., McCabe C. Assessing the effects of Ang-(1-7) therapy following transient middle cerebral artery occlusion. *Sci Rep* 2019; 9(1): 3154, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39102-8>.
80. Grass G.D., Toole B.P. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep* 2015; 36(1): e00283, <https://doi.org/10.1042/bsr20150256>.
81. Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Семьячкина-Глушковская О.В., Малиновская Н.А. CD147 как новая молекула-мишень для фармакотерапии в онкологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(3): 36–44, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44>.
- Uspenskaya Yu.A., Morgun A.V., Osipova E.D., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Malinovskaya N.A. Glycoprotein CD147 as a new molecular target for pharmacotherapy in oncology. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(3): 36–44, <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44>.
82. Kaushik D.K., Hahn J.N., Yong V.W. EMMPRIN, an upstream regulator of MMPs, in CNS biology. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 138–146, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.018>.
83. Agrawal S.M., Silva C., Tourtellotte W.W., Yong V.W. EMMPRIN: a novel regulator of leukocyte transmigration into the CNS in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 2011; 31(2): 669–677, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3659-10.2011>.
84. Kanyenda L.J., Verdile G., Boulous S., Krishnaswamy S., Taddei K., Meloni B.P., Mastaglia F.L., Martins R.N. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology. *J Alzheimers Dis* 2011; 26(4): 593–605, <https://doi.org/10.3233/jad-2011-110584>.
85. Nahalkova J., Volkmann I., Aoki M., Winblad B., Bogdanovic N., Tjernberg L.O., Behbahani H. CD147, a γ -secretase associated protein is upregulated in Alzheimer's disease brain and its cellular trafficking is affected by presenilin-2. *Neurochem Int* 2010; 56(1): 67–76, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.09.003>.
86. Zhou S., Zhou H., Walian P.J., Jap B.K. Regulation of γ -secretase activity in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 2007; 46(10): 2553–2563, <https://doi.org/10.1021/bi602509c>.
87. Zhou S., Zhou H., Walian P.J., Jap B.K. CD147 is a regulatory subunit of the gamma-secretase complex in Alzheimer's disease amyloid β -peptide production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(21): 7499–7504, <https://doi.org/10.1073/pnas.0502768102>.
88. Satoh J., Tabunoki H., Ishida T., Saito Y., Arima K. Immunohistochemical characterization of γ -secretase activating protein expression in Alzheimer's disease brains. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38(2): 132–141, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01206.x>.
89. Xie J., Li X., Zhou Y., Wu J., Tan Y., Ma X., Zhao Y., Liu X., Zhao Y. Resveratrol abrogates hypoxia-induced up-regulation of exosomal amyloid- β partially by inhibiting CD147. *Neurochem Res* 2019; 44(5): 1113–1126, <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02742-3>.
90. Muri L., Leppert D., Grandgirard D., Leib S.L. MMPs and ADAMs in neurological infectious diseases and multiple sclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(16): 3097–3116, <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03174-6>.
91. Rosenberg G.A., Estrada E.Y., Mobashery S. Effect of synthetic matrix metalloproteinase inhibitors on lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier opening in rodents: differences in response based on strains and solvents. *Brain Research* 2007; 1133(1): 186–192, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.041>.
92. Salmina A.B., Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Komleva Yu.K., Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Gorina Y.V., Taranushenko T.E., Petrova L.L. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 64: 174–184, <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.005>.
93. Curtin K.D., Meinertzhagen I.A., Wyman R.J. Basigin (EMMPRIN/CD147) interacts with integrin to affect cellular architecture. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 12): 2649–2660, <https://doi.org/10.1242/jcs.02408>.
94. Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y., Hashii M., Yokoyama S., Koizumi K., Jin D., Liu H.X., Lopatina O., Amina S., Islam M.S., Huang J.J., Noda M. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in

the nervous system. *Neurochem Int* 2007; 51(2–4): 192–199, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.023>.

95. Buckley C., Wilson C., McCarron J.G. FK506 regulates Ca²⁺ release evoked by inositol 1,4,5-trisphosphate independently of FK-binding protein in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2020; 177(5): 1131–1149, <https://doi.org/10.1111/bph.14905>.

96. Liu S., Jin R., Xiao A.Y., Zhong W., Li G. Inhibition of CD147 improves oligodendrogenesis and promotes white matter integrity and functional recovery in mice after ischemic stroke. *Brain Behav Immun* 2019; 82: 13–24, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.027>.

97. Kim M.S., Lee G.H., Kim Y.M., Lee B.W., Nam H.Y., Sim U.C., Choo S.J., Yu S.W., Kim J.J., Kim Kwon Y., Who Kim S. Angiotensin II causes apoptosis of adult hippocampal neural stem cells and memory impairment through the action on AMPK-PGC1 α signaling in heart failure. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(6): 1491–1503, <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0382>.

98. Jin Z.G., Melaragno M.G., Liao D.F., Yan C., Haendeler J., Suh Y.A., Lambeth J.D., Berk B.C. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ Res* 2000; 87(9): 789–796, <https://doi.org/10.1161/01.res.87.9.789>.

99. Bell R.D., Winkler E.A., Singh I., Sagare A.P., Deane R., Wu Z., Holtzman D.M., Betsholtz C., Armulik A., Sallstrom J., Berk B.C., Zlokovic B.V. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012; 485(7399): 512–516, <https://doi.org/10.1038/nature11087>.

100. Halliday M.R., Rege S.V., Ma Q., Zhao Z., Miller C.A., Winkler E.A., Zlokovic B.V. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(1): 216–227, <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.44>.

101. Halliday M.R., Pomara N., Sagare A.P., Mack W.J., Frangione B., Zlokovic B.V. Relationship between cyclophilin A levels and matrix metalloproteinase 9 activity in cerebrospinal fluid of cognitively normal apolipoprotein e4 carriers and blood-brain barrier breakdown. *JAMA Neurol* 2013; 70(9): 1198–1200, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3841>.

102. Tohidpour A., Morgun A.V., Boitsova E.B., Malinovskaya N.A., Martynova G.P., Khilazheva E.D., Kopylevich N.V., Gertsog G.E., Salmina A.B. Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 276, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00276>.