

Нейрогуморальные ворота для вхождения коронавируса в центральную нервную систему через «решето» черепа



Николенко В.Н., Оганесян М.В., Ризаева Н.А., Никитина А.Т.,
Павлив М.П., Полякова А.В., Созонова Е.А., Хабибов М.Н.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Недавние исследования показали, что в головном мозге существуют различные дренажные системы. Дренаж цереброспинальной и интерстициальной жидкостей приводит к образованию внутримозговой (внутричерепной) лимфы, которая становится частью лимфатической системы. Позже лимфатическая система была разделена на пери- и параваскулярные пространства, хотя их наличие все еще не доказано. В статье представлены данные об анатомии решетчатой пластинки, ее возрастных изменениях, особенностях лимфатической системы и о теории существования лимфатических сосудов в данной области. Также мы выдвинули гипотезу, что помимо классической точки зрения, предполагающей проникновение вирусов в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер или с помощью иммунных клеток, существуют иные пути проникновения возбудителя, например посредством лимфатической системы. Рассматриваются возможные пути движения цереброспинальной и интерстициальной жидкостей по структурам нервной и других систем. Решетчатая пластинка рассматривается в качестве возможных входных ворот в ЦНС для вирусов, в частности для вируса SARS-CoV-2. В нашем обзоре мы изучили вероятные механизмы распространения SARS-CoV-2 в ЦНС, а также возможные последствия перенесенного вирусного заболевания.

Ключевые слова: решетчатая пластинка; лимфатическая система; COVID-19; обонятельный эпителий; гематоэнцефалический барьер.

Контакты: Арина Тимофеевна Никитина; arinia2000@yandex.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Оганесян МВ, Ризаева НА, Никитина АТ, Павлив МП, Полякова АВ, Созонова ЕА, Хабибов МН. Нейрогуморальные ворота для вхождения коронавируса в центральную нервную систему через «решето» черепа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-115-121

Neurohumoral gate for the entry of coronavirus into the central nervous system through the cribriform plate of the skull
Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Rizaeva N.A., Nikitina A.T., Pavliv M.P., Polyakova A.V., Sozonova E.A., Khabibov M.N.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Recent research has shown that there are different drainage systems in the brain. During the drainage of cerebrospinal and interstitial fluids, intracerebral (intracranial) lymph is formed, which becomes part of the lymphatic system. Later, the lymphatic system was subdivided into peri- and paravascular spaces, but their existence has not yet been proven. The article contains data on the anatomy of the lamina cribrosa, its age-related changes, the characteristics of the lymphatic system and the theory of the existence of lymphatic vessels in this area. We also hypothesize that in addition to the classical view, which assumes that viruses enter the central nervous system (CNS) through the blood-brain barrier or with the help of immune cells, there are other routes of pathogen entry, for example through the lymphatic system. Possible routes of movement of cerebrospinal and interstitial fluids through the structures of the nervous system and other systems are considered. The lamina cribrosa is considered a possible portal of entry for viruses into the CNS, in particular for the SARS-CoV-2 virus. In our review, we analyzed the likely mechanisms of SARS-CoV-2 spread in the central nervous system and the possible consequences of previous viral disease.

Keywords: cribriform plate; lymphatic system; COVID-19; olfactory epithelium; blood-brain barrier.

Contact: Arina Timofeyevna Nikitina; arinia2000@yandex.ru

For reference: Nikolenko VN, Oganesyanyan MV, Rizaeva NA, Nikitina AT, Pavliv MP, Polyakova AV, Sozonova EA, Khabibov MN. Neurohumoral gate for the entry of coronavirus into the central nervous system through the cribriform plate of the skull. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-115-121

С древних времен изучение анатомии мозга вызывало большой интерес. Многие исторические свидетельства описывают процесс ритуальных церемоний, таких как мумификация, с извлечением мозга через решетчатую пластинку, в первую очередь через ноздри [1].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):115–121

В дальнейших исследованиях были выяснены и описаны анатомические и функциональные структуры мозга. Сегодня ученые все еще продолжают изучать его. Еще до нашей эры греческий врач Гиппократ заметил, что между черепом и полостью носа может быть связь. По его наблю-

дениям, пациенты с энцефалитом не выздоравливали, пока гной не вышел из носа [2].

П. Маскани (P. Mascagni) в 1787 г. обратился к вопросу о наличии и развитии лимфатических сосудов и написал исследование под названием «De lymphaticis profundis capitis et colli» [3]. В дальнейшем разные ученые [4–8] подтвердили существование функционального дренажа через эти сосуды, а также описали сформированные ими маршруты.

Лимфатическая система является дополнительным путем оттока лимфы. Данная система образована ножками астроцитов и эндотелиальными клетками сосудов головного мозга. Также существуют сведения о возникновении нейродегенеративных заболеваний при поражениях этой сложной системы. Лимфа образуется за счет оттока цереброспинальной (ЦСЖ) и интерстициальной (ИСЖ) жидкости, первая вырабатывается сосудистым сплетением, вторая отводится через церебральные капилляры [9, 10].

В настоящее время дренажные пути центральной нервной системы (ЦНС) представляют интерес не только из-за их анатомического строения и физиологии, но и из-за того, что они могут быть наиболее вероятными путями распространения самого обсуждаемого вируса – SARS-CoV-2 – в ЦНС.

Одна из важнейших частей решетчатой кости – решетчатая пластинка, так как из-за своего расположения и анатомии она способствует проникновению экзогенных инфекций в мозг. Поскольку обонятельный эпителий, необходимый для передачи информации об ароматах в обонятельный центр мозга, имеет прямой контакт с окружающей средой, он уязвим для вирусной инвазии и представляет собой прямой путь к ЦНС [11, 12]. Есть свидетельства того, что SARS-CoV-2 вызывает потерю обоняния и вкуса [13]. Этот факт может способствовать подтверждению теории о нейро-трансмукозном пути проникновения вируса через периферическую нервную систему.

Анатомия «решета» черепа

Решетчатая пластинка – это верхняя часть решетчатой кости, расположенная в передней черепной ямке. Ее длина составляет примерно 20,7 мм, ширина – 3,1 мм спереди и 5,7 мм сзади [14]. На средней линии решетчатой пластинки имеется важный отросток треугольной формы – петушиный гребень (*crista galli*) высотой 13,4 мм, он служит медиальной стенкой обонятельной ямки. Если он содержит воздух, его называют синусом Палфина.

Клиницисты идентифицируют основание носа как область, где воздушные полости костей и передняя черепная ямка разделены пластиной со слизистой оболочкой и дуральным слоем, крышей которой является носовая полость [15]. А решетчатая пластинка – это центральная часть его крыши. По бокам петушиного гребня (*crista galli*) расположены две обонятельные ямки, а в их задних частях находятся обонятельные луковицы. Рядом с *crista galli* имеется несколько отверстий: маленькие круглые с боковой стороны и более крупные овального типа непосредственно рядом с ними.

На передней стороне решетчатой пластинки расположены две борозды, в одной из которых находится отросток твердой мозговой оболочки, а в другой – передние ре-

шетчатые артерия и нерв. По обе стороны от перпендикулярной пластинки, расположенной рядом с решетчатой пластиной, находятся решетчатые лабиринты, которые содержат раковины, каналы и протоки, открывающиеся в пазухи черепа и, по-видимому, являющиеся путями в полость черепа [16].

Перед петушиным гребнем находится слепое отверстие, через которое может проникать небольшая вена, приводящая к образованию нососфронтального родничка у эмбриона.

Боковая пластинка – самая тонкая часть решетчатой пластинки и всего черепа, ее ширина составляет около 0,05 мм [17]. Части лобной и решетчатой костей, называемые полуканалами, образуют орбитокраниальный канал, по которому проходят передний решетчатый нерв и сосуды.

Существует решетчатая борозда, через которую проходит передняя менингеальная артерия, оканчивающаяся передней лицевой и передней носовой артериями, которые через решетчатые отверстия достигают полости носа и образуют анастомоз с задней решетчатой артерией [17, 18].

У эмбриона хрящевая капсула носа формируется одновременно с решетчатой пластинкой, происходящей из первичной мезенхимы носовой полости, на 11–13-й стадии по классификации Carnegie [19]. Эта капсула состоит из двух пластин, расположенных сбоку сагиттально, и непарного хряща носовой перегородки в центре, образующегося после слияния вышеназванных частей с отверстиями, называемыми обонятельными фенестрами, на задней стороне [20].

Барьер между кровью и мозгом, очистка и восстановление

Общий объем отфильтрованной через эндотелий сосудов плазмы составляет 20 л в день, из них примерно 17 л возвращаются в вены, а 3 л остаются в виде ИСЖ или во внеклеточном пространстве [21]. Последние 3 л могут реабсорбироваться в кровотоки через лимфатическую систему. Ключевую роль в формировании ИСЖ играют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) внутри мозга и несжимаемое состояние черепа. Лимфатическая система включает в себя циркуляцию и обмен ЦСЖ и ИСЖ.

Расширенный обзор современных исследований дает исчерпывающую информацию о терминологии, развитии и сущности лимфатической системы и менингеальных лимфатических сосудов, а также их роли в обмене жидкости в ЦНС [22].

ЦСЖ образуется в сосудистых сплетениях, проходит через желудочки и реабсорбируется в вены через пахионовы грануляции и паутинные ворсинки, а также через носовые лимфатические сосуды, черепные и спинномозговые нервы [9]. В решетчатой пластинке расположен один из наиболее важных каналов субарахноидальных мозговых оболочек, позволяющий иммунным клеткам проникать в носовые и шейные лимфатические узлы. В то же время ИСЖ отводится от головного мозга к шейным лимфатическим узлам через церебральные капилляры [10].

В недавнем исследовании, проведенном M. Lohrborg и соавт. [23], говорится о том, что зрительный нерв и носослезный канал являются дополнительными путями для дренажа жидкости в шейные лимфатические узлы.

Лимфатическая система, пери- и параваскулярные пространства

В середине XX в. проводились исследования лимфатических сосудов головного мозга, и наиболее ценным из них была исследовательская работа Г.Д. Бурдей [24]. Предполагается, что отток ЦСЖ происходит через венозную систему, но наряду с этим путем существует также ряд дополнительных, таких как, например, путь в лимфатическую систему через периневральные пространства [25]. Есть два неочевидных термина: пара- и периваскулярные пространства. Пространство между мягкой мозговой оболочкой и ножками астроцитов называется параваскулярным путем, или пространством Вирхова–Робина [26]. А ток жидкости в базальных мембранах между гладкомышечными клетками идет в пространстве, называемом периваскулярным [27]. Есть два варианта периваскулярных пространств, располо-

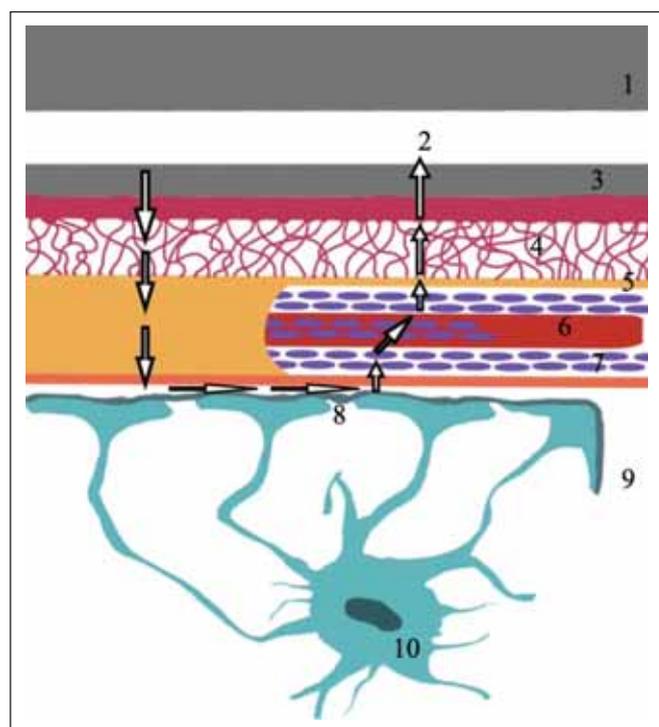


Рис. 1. Лимфатическая система. Схематическое изображение пери- и параваскулярного пространства. 1 – твердая мозговая оболочка (*dura mater*); 2 – периваскулярный ток жидкости (*perivascular flow*); 3 – паутинная оболочка (*arachnoid*); 4 – подпаутинное пространство (*subarachnoid cavity*); 5 – мягкая мозговая оболочка (*pia mater*); 6 – эндотелий сосуда (*endothelium*); 7 – гладкомышечные клетки (*smooth muscle cell*); 8 – параваскулярный ток жидкости (*parivascular flow*); 9 – паренхима мозга (*brain parenchyma*); 10 – астроцит (*astrocyte*)

Fig. 1. *Glymphatic system. Schematic image of the peri- and paravascular spaces.*

1 – *dura mater*; 2 – *perivascular fluid flow*; 3 – *arachnoid*; 4 – *subarachnoid cavity*; 5 – *pia mater*; 6 – *vascular endothelium*; 7 – *smooth muscle cells*; 8 – *paravascular fluid flow*; 9 – *brain parenchyma*; 10 – *astrocyte*

женных вдоль субарахноидальных и внутричерепных артерий: во-первых, пространство между мягкой мозговой оболочкой и адвентицией сосудов; во-вторых, пространство между средней оболочкой сосудов, медией и общей пиально-адвентициальной оболочкой при соединении пиальных мозговых оболочек и адвентиций [24].

Такое представление соответствует идее о структуре интраадвентициальных пространств, которые в исходном описании также называются пространствами Вирхова–Робина [26]. По направлению к капиллярам эти стенки соединяются, и периваскулярное пространство постепенно закрывается. Параартериальные пространства расположены между пиальным (пиально-адвентициальным) листком, т. е. внешней стенкой периадвентициальных пространств, и пиальным листком на поверхности мозга, за которым расположена пограничная глиальная мембрана [24]. Периадвентициальные пространства, по-видимому, изолированы от субарахноидальной ЦСЖ и субпиального пространства, хотя существование последнего не доказано [24]. Наружная поверхность стенки капилляра представляет собой базальную мембрану эндотелия; она плотно прилегает к базальной мембране ножек астроцитов как часть пограничной мембраны, являясь в свою очередь частью ГЭБ [28]. Чаще существование подобных периадвентициальных и перивенальных пространств отрицается.

Существуют пара- и периваскулярные лимфатические пути (рис. 1). Параваскулярные пути между мягкой мозговой оболочкой сосудов и граничащей с ней глиальной мембраной служат путем притока ЦСЖ в мозг для межклеточного обмена [24]. Они распространяются на венозные сосуды, на уровне которых действуют как пути оттока. Периваскулярные же пространства формируются внутри адвентиции и по ходу базальных мембран медии вдоль артериальных сосудов, замыкаясь перед капиллярами [24].

Примечательно, что субарахноидальное введение контрастных веществ сопровождается параваскулярным оттоком, а интрапаренхиматозное – периваскулярным [29].

Был сделан важный вывод [28], что пери- и параваскулярная системы работают как вместе, так и по отдельности, в зависимости от локальных функциональных состояний головного мозга.

Распространение вируса

Известно, что коронавирусы обладают четырьмя различными структурными белками в зависимости от их расположения и функции; все они кодируются на 3'-конце вирусной положительной одноцепочечной РНК: S (шип), M (мембрана), E (оболочка), N (нуклеокапсид) белков. Главная цель вируса – прикрепиться к мембране клетки-хозяина, это достигается прикреплением через рецептор S-белка. В частности, спайк-белки коронавирусов проникают через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и связываются с клетками [30]. Эти рецепторы широко распространены в организме, особенно важно упомянуть их распределение в мозжечке, оливковых и таламических ядрах [31], дорсальном комплексе блуждающего нерва (кардиореспираторном центре) [32], глиальных клетках в нейронах головного и спинного мозга [33] и особенно в стволе головного мозга [34]. Необходимо отметить, что аналог HCoV в опытах на грызунах показал возможность апоптоза нейронов у мышей [35].

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Такое расположение, к сожалению, может привести к развитию коронавирусного энцефалита. М-белок является важнейшим структурным белком, в то время как Е-белок ускоряет слияние и выход вируса, N-белок присоединяется к РНК [36].

ЦНС – хорошо защищенная структура, однако она может быть заражена вирусами, проникающими через ГЭБ, через периферические нервы, особенно обонятельные, а также посредством иммунных клеток [37–40].

Существует также альтернативный путь проникновения вируса в мозг – с помощью мембранного рецептора CD147 [41, 42].

Дендриты обонятельных нейронов заканчиваются на поверхности обонятельного эпителия, который выстилает пространство верхних дыхательных путей и уязвим для экзогенных патогенов [37–40]. Обонятельный эпителий – наиболее уязвимая часть нервной системы, поскольку он постоянно подвергается внешнему воздействию [43].

Биопсия обонятельного эпителия показывает, что у пациентов с anosmией, вызванной различными заболеваниями, имеется значительное рубцевание обонятельного

эпителия, количество обонятельных волосков в функционирующих клетках снижено или уменьшается количество обонятельных рецепторных клеток [43].

Обонятельный эпителий состоит из сенсорных нейронов и метапластического респираторного эпителия, который не является сенсорным, увеличение объема последнего возможно из-за пагубного воздействия окружающей среды, приводящего к атрофии сенсорных клеток [44]. Интересно, что люди старшего возраста более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2, хотя у них снижена экспрессия АПФ2 и меньше обонятельных рецепторов [45].

Информация о запахах передается аксонами обонятельных сенсорных нервов, проходящих через решетчатую пластинку к обонятельной луковице [46].

Таким образом, данный путь является прямой связью между окружающей средой и головным мозгом и, к сожалению, крайне уязвим для вирусов [11, 12].

Имеются данные о нейротрансмукозном проникновении SARS-CoV-2 через периферические нервные структуры в ЦНС назад по обонятельному тракту, что приводит к появлению таких симптомов, как изменение обоняния и нарушение вкуса [47].

Баланс между освобождением от вирусов и регенерацией тканей важен для ЦНС, поскольку разрушение нервных клеток вирусами или гранулами и перфоринами иммунных клеток может быть фатальным [37]. Интерфероны и факторы некроза опухолей способствуют выведению вируса [48–54].

В настоящее время ранние нарушения функции обонятельной системы играют решающую роль в диагностике нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Существует несколько типов обонятельной дисфункции: полная и частичная anosmia, гипосмия, дизосмия, обонятельная агнозия и гиперосмия. Поражения этой системы могут быть униполярными или биполярными.

Нарушения обоняния в первую очередь связаны с возрастом. Большинство людей старше 65 лет испытывают резкое снижение обонятельной чувствительности [55–57].

С возрастом количество обонятельных нейронов и митральных клеток в обонятельных луковицах уменьшается, также происходит окостенение и закрытие отверстий решетчатой пластинки [56, 57]. Можно предположить, что в пожилом возрасте многие поражения происходят из-за нарушений в кровоснабжении во время заболеваний и происходит неполное восстановление обонятельного эпителия после инфекций, поскольку с годами пролиферация базальных и стволовых

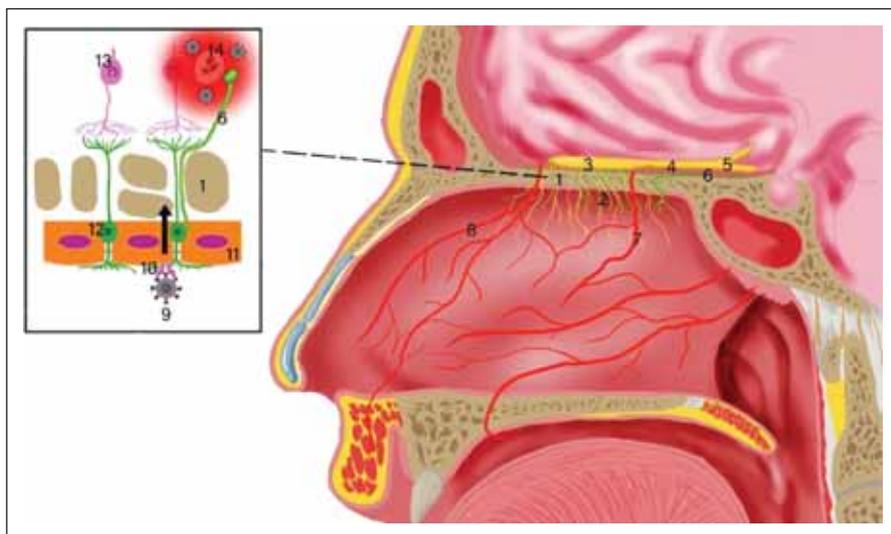


Рис. 2. Схематическое изображение пути проникновения COVID-19 в ЦНС – периневрально и по лимфатическим сосудам. Периферическое воспаление распространяется на головной мозг, поражая обонятельные луковицы.
 1 – решетчатая пластинка (*lamina cribrosa*); 2 – обонятельные нити (*fila olfactoria*); 3 – обонятельная луковица (*bulbus olfactorius*); 4 – обонятельный тракт (*tractus olfactorius*); 5 – медиальная и латеральная обонятельные полоски (*striae olfactoriae medialis et. lateralis*); 6 – лимфатический сосуд; 7 – задняя решетчатая артерия (*a. ethmoidalis posterior*); 8 – передняя решетчатая артерия (*a. ethmoidalis anterior*); 9 – SARS-CoV-2; 10 – рецептор АПФ2 (*ACE2*); 11 – обонятельный эпителий; 12 – чувствительный обонятельный нейрон; 13 – митральная клетка; 14 – участок воспаления

Fig. 2. Schematic image of the penetration of COVID-19 into the central nervous system – perineurally and via lymphatic vessels. The peripheral inflammation spreads to the brain and affects the olfactory bulbs.
 1 – lamina cribrosa; 2 – olfactory filaments (*fila olfactoria*); 3 – olfactory bulb (*bulbus olfactorius*); 4 – olfactory tract (*tractus olfactorius*); 5 – medial and lateral olfactory striae (*striae olfactoriae medialis et. lateralis*); 6 – lymphatic vessel; 7 – posterior ethmoidal artery (*a. ethmoidalis posterior*); 8 – anterior ethmoidal artery (*a. ethmoidalis anterior*); 9 – SARS-CoV-2; 10 – ACE-2 receptor (*ACE2*); 11 – olfactory epithelium; 12 – sensitive olfactory neuron; 13 – mitral cell; 14 – focus of inflammation

клеток значительно уменьшается, а стенки сосудов становятся хрупкими. Вирусные инфекции часто протекают бессимптомно и могут оставаться незамеченными. Таким образом, можно предположить, что многие случаи обонятельных расстройств неизвестной этиологии являются результатом нераспознанных вирусных инфекций [57].

Пути инфицирования SARS-CoV-2

Основная цель коронавируса — проникнуть в респираторный, а затем и в нейрональный эпителий. В экспериментах на грызунах процесс нейроинвазии происходит путем ретроградного распространения по периферическим нервам, и длится он 7 дней [33]. Кроме того, вирус может достигать мозга, проникая через ГЭБ.

Предполагается, что слизистая оболочка носа может быть местом скопления и размножения вируса (рис. 2). Инфекция COVID-19 может быть связана с острой дыхательной недостаточностью и неврологическими симптомами: тошнотой, головной болью и рвотой. Он может передаваться через аксоны от хеморецепторов и механорецепторов легкого в кардиореспираторный центр в продолговатом мозге. Недавно открытая глимфатическая система может играть важную роль в качестве входных ворот для SARS-CoV-2 в ЦНС вследствие ее широко распространенных связей с головным мозгом и шейными или обонятельными лимфатическими дренажными сосудами. Эта точка зрения подтверждается тем фактом, что некоторые пациенты с COVID-19 страдают синуситами околоносовых пазух носа из-за закупорки местных лимфатических сосудов [9].

Примечательно, что имеются данные о существовании лимфатических сосудов внутри решетчатой пластинки, связанных со слизистой оболочкой носа. Кроме того, A. Aspelund и соавт. [8] подтверждают наличие лимфатических сосудов, вступающих в решетчатую пластинку.

Также по обе стороны от решетчатой пластинки проходят лимфатические сосуды из черепа к слизистой оболочке носа [8].

Предполагается, что в этих сосудах происходит очищение ЦСЖ в области решетчатой пластинки через оболочку обонятельного нерва [7, 8].

Примечательно, что при заражении ковидом неврологические симптомы возникают раньше гастроинтестинальных. Этот факт может служить подтверждением связи между пищеварительной системой и ЦНС через периферические лимфатические сосуды и глимфатическую систему мозга. В некоторых зарегистрированных случаях было установлено, что этот вирус может распространяться в пищеварительной системе организма, а затем проникать в ЦНС через кишечные нервы и лимфатические сосуды. Таким образом, существует корреляция между желудочно-кишечными и неврологическими симптомами из-за лимфатических сосудов.

Заключение

Таким образом, ненейрональный путь является не менее значимым, чем другие, хорошо изученные ранее пути распространения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС. Вирусная инвазия может происходить через решетчатую пластинку — выступающую часть решетчатой кости. Особенности строения решетчатой пластинки, а именно — большое количество отверстий, способствуют проникновению вируса в головной мозг. Однако, как было показано, с возрастом размеры и количество этих отверстий уменьшаются. В будущем исследователям только предстоит определить молекулярные и клеточные механизмы проникновения вируса через обонятельную слизистую оболочку, пери- и параваскулярные пространства в головной мозг. Пока все еще недостаточно данных о дренажных системах ЦНС и их роли в распространении вируса, но имеющиеся в настоящее время данные литературы позволяют ученым проводить на их основе дальнейшие исследования. Полное понимание путей распространения вируса поможет в будущем улучшить имеющиеся на данный момент методы диагностики и лечения COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jackowski C, Bolliger S, Thali MJ. Common and unexpected findings in mummies from ancient Egypt and South America as revealed by CT. *Radiographics*. 2008 Sep-Oct;28(5):1477-92. doi: 10.1148/rg.285075112
- Viale GL, Deseri S, Gennaro S, Sehrbunt E. A craniocerebral infectious disease: case report on the traces of Hippocrates. *Neurosurgery*. 2002 Jun;50(6):1376-8; discussion 1378-9. doi: 10.1097/00006123-200206000-00034
- Bucchieri F, Farina F, Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? *J Anat*. 2015 Nov;227(5):702-3. doi: 10.1111/joa.12381. Epub 2015 Sep 18.
- Schwalbe G. Der Arachnoidalraum, ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit dem Perichoroidalraum. *Zentralblatt für medizinische Wissenschaft*. 1869;7:465-7.
- Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berl)*. 1987;175(3):289-301. doi: 10.1007/BF00309843
- Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today*. 1992 Dec;13(12):507-12. doi: 10.1016/0167-5699(92)90027-5
- Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993 Dec;19(6):480-8. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00476.x
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015 Jun 29;212(7):991-9. doi: 10.1084/jem.20142290. Epub 2015 Jun 15.
- Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Kurths J. Blood-Brain Barrier, Lymphatic Clearance, and Recovery: Ariadne's Thread in Labyrinths of Hypotheses. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 30;19(12):3818. doi: 10.3390/ijms19123818
- Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2016 Sep;132(3):317-38. doi: 10.1007/s00401-016-1606-5. Epub 2016 Aug 13.
- Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015 Jan;235(2):277-87. doi: 10.1002/path.4461
- Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol*. 2005 Apr;11(2):129-37. doi: 10.1080/13550280590922793
- Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Aug 6;49(1):56. doi: 10.1186/s40463-020-00449-y

14. Vasvari G, Reisch R, Patonay L. Surgical anatomy of the cribriform plate and adjacent areas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005 Feb;48(1):25-33. doi: 10.1055/s-2004-830180
15. Kawahara G, Matsuda M, Sugiyama K, et al. [Studies on the Japanese lamina cribrosa – statistical observation on its shape, number of pores and area]. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku.* 1968 Mar;26(1):185-94 (In Jap.).
16. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. *Gray's Anatomy.* 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995.
17. Kainz J, Stammberger H. The Roof of the Anterior Ethmoid: A Place of Least Resistance in the Skull Base. *Am J Rhinol.* 1989 Sep 1;3(4):191-9.
18. Stieda L. Über den Sulcus ethmoidalis der Lamina cribrosa des Siebbeins. *Anat Anz.* 1891;8:232-7.
19. Mihalkovics G. Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In: *Handbuch der Laryngologie und Rhinologie.* Wien; 1896.
20. Wolfgruber H. Über die Lamina cribrosa des Ethmoides. *Z Laryngol Rhinol Otol Ihre Grenzgeb.* 1968;47:522-9.
21. Lauralee S. *Human Physiology from Cells to Systems.* 8th ed. Scarborough, Canada: Nelson Education; 2015.
22. Nikolenko VN, Oganesyana MV, Vovkogan AD, et al. Current Understanding of Central Nervous System Drainage Systems: Implications in the Context of Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1054-63. doi: 10.2174/1570159X17666191113103850
23. Lohrborg M, Wilting J. The lymphatic vascular system of the mouse head. *Cell Tissue Res.* 2016 Dec;366(3):667-77. doi: 10.1007/s00441-016-2493-8. Epub 2016 Sep 6.
24. Бурдей ГД. Об изменчивости сосцевидных выпускников и яремных отверстий. В сб.: Труды Кафедры нормальной анатомии Саратовского государственного медицинского института. Вып. 1. Вопросы изменчивости костной и сосудистой систем человека. Саратов; 1955. С. 23-36. [Burdey GD. On the variability of mastoid graduates and jugular foramina. In: *Trudy Kafedry normal'noy anatomii Saratovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta. Вып. 1. Voprosy izmenchivosti kostnoy i sosudistoy sistem cheloveka* [Proceedings of the Department of Normal Anatomy of the Saratov State Medical Institute. Vol. 1. Issues of variability of human bone and vascular systems]. Saratov; 1955. P. 23-36 (In Russ.)].
25. Должиков АА, Бобынцев ИИ, Белых АЕ и др. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(1):43-57. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06 [Dolzhikov AA, Bobyntsev II, Belykh AE, et al. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(1):43-57. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06 (In Russ.)].
26. Лобзин ВЮ, Колмакова КА, Емелин АЮ, Лапина АВ. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019;1(65):230-6. [Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Lapina AV. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2019;1(65):230-6 (In Russ.)].
27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
28. Николенько ВН, Оганесян МВ, Яхно НН и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100 [Nikolenko VN, Oganesyana MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100 (In Russ.)].
29. Bedussi B, van der Wel NN, de Vos J, et al. Paravascular channels, cisterns, and the sub-arachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Apr;37(4):1374-85. doi: 10.1177/0271678X16655550. Epub 2016 Jan 1.
30. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
31. Allen AM et al. Neuronal angiotensin. In: Squire LR, ed. *Encyclopedia of Neuroscience.* New York: Academic Press; 2009. P. 697-702.
32. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1329-37. doi: 10.1007/s10072-020-04469-4. Epub 2020 May 18.
33. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6.
34. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
35. Chen BP, Lane TE. Lack of nitric oxide synthase type 2 (NOS2) results in reduced neuronal apoptosis and mortality following mouse hepatitis virus infection of the central nervous system. *J Neurovirol.* 2002 Feb;8(1):58-63. doi: 10.1080/135502802317247820
36. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr;26(2):143-8. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5. Epub 2020 May 23.
37. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015 Apr;11:44-54. doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.009. Epub 2015 Feb 12.
38. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018 Aug 9;379(6):557-66. doi: 10.1056/NEJMr1708714
39. Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Nov;19(11):655-71. doi: 10.1038/s41583-018-0070-8
40. McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2011 May;11(5):318-29. doi: 10.1038/nri2971
41. Grass GD, Toole BP. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep.* 2015 Nov 24;36(1):e00283. doi: 10.1042/BSR20150256
42. Kanyenda LJ, Verdile G, Boulos S, et al. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(4):593-605. doi: 10.3233/JAD-2011-110584
43. Murphy C, Doty RL, Duncan HJ. Clinical disorders of olfaction. In: *Handbook of Olfaction and Gustation.* New York; Basel: Dekker; 2003. P. 461-78.
44. Вознесенская АЕ, Ключникова МА, Родионова ЕИ, Вознесенская ВВ. Расстройство обоняния и их связь с нейродегенеративными заболеваниями. *Сенсорные системы.* 2011;25(1):17-31. [Voznesenskaya AE, Klyuchnikova MA, Rodionova EI, Voznessenskaya VV. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Sensornie sistemi.* 2011;25(1):17-31 (In Russ.)].
45. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-13. doi: 10.2174/1389450117666160727142401
46. Barrios AW, Nunez G, Sanchez Quinteiro P, Salazar I. Anatomy, histochemistry, and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice. *Front Neuroanat.* 2014 Jul 14;8:63. doi: 10.3389/fnana.2014.00063
47. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Comment on "The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):703-4. doi: 10.1002/jmv.25960. Epub 2020 May 22.

48. Patterson CE, Lawrence DM, Echols LA, Rall GF. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent. *J Virol.* 2002 May;76(9):4497-506. doi: 10.1128/jvi.76.9.4497-4506.2002
49. Tishon A, Lewicki H, Andaya A, et. al. CD4 T cell control primary measles virus infection of the CNS: Regulation is dependent on combined activity with either CD8 T cells or with B cells: CD4, CD8 or B cells alone are ineffective. *J Virol.* 2006 Mar; 30;347(1):234-45. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.050
50. Liu T, Khanna KM, Carriere BN, Hendricks RL. Gamma interferon can prevent herpes simplex virus type 1 reactivation from latency in sensory neurons. *J Virol.* 2001 Nov;75(22):11178-84. doi: 10.1128/JVI.75.22.11178-11184.2001
51. Cantin EM, Hinton DR, Chen J, Openshaw H. Gamma interferon expression during acute and latent nervous system infection by herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 1995 Aug;69(8):4898-905. doi: 10.1128/JVI.69.8.4898-4905.1995
52. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:65-91. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.65
53. Gilles PN, Fey G, Chisari FV. Tumor necrosis factor alpha negatively regulates hepatitis B virus gene expression in transgenic mice. *J Virol.* 1992 Jun;66(6):3955-60. doi: 10.1128/JVI.66.6.3955-3960.1992
54. Lauterbach H, Zuniga EI, Truong P, et al. Adoptive immunotherapy induces CNS dendritic cell recruitment and antigen presentation during clearance of a persistent viral infection. *J Exp Med.* 2006 Aug 7;203(8):1963-75. doi: 10.1084/jem.20060039. Epub 2006 Jul 17.
55. Stevens JC, Dadarwala AD. Variability of olfactory threshold and its role in assessment of aging. *Percept Psychophys.* 1993 Sep;54(3):296-302. doi: 10.3758/bf03205264. Erratum in: *Percept Psychophys.* 1993 Oct;54(4):562.
56. Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:423-52. doi: 10.1146/annurev.psych.52.1.423
57. Kalmey JK, Thewissen JG, Dluzen DE. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat Rec.* 1998 Jul;251(3):326-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199807)251:3<326::AID-AR7>3.0.CO;2-T

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2023/18.11.2023/20.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Ризаева Н.А. <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Никитина А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-9338-8168>

Павлив М.П. <https://orcid.org/0000-0002-7829-0031>

Полякова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0729-6575>

Созонова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5224-5294>

Хабибов М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4317-7001>