

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616.91+616-091.8

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ COVID-19

Т.И. Кузнецова, Е.В. Слесарева, К.Е. Никишин,
М.М. Гаджиарсланова, А.А. Власова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 еще совсем недавно была одной из основных проблем мирового здравоохранения. Вирус SARS-CoV-19 поражает не только дыхательную, но и другие системы органов, в т.ч. и головной мозг, вызывая инсульты, менингиты, энцефалопатии, энцефалиты и пр. Из-за многофакторности и сложности патогенеза данного заболевания изучение воздействия COVID-19 на ткани головного мозга представляется весьма актуальным.

Цель работы – изучение цитометрических показателей нейронов теменно-затылочной области коры головного мозга больных, умерших от COVID-19.

Материалы и методы. Для гистоморфологического исследования аутоптата теменно-затылочной области коры головного мозга фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы (5–6 мкм) окрашивали гематоксилин-эозином, после чего изучали гистологические препараты с помощью светового микроскопа. На снимках проводили морфометрические измерения площади ядра и цитоплазмы нейронов теменно-затылочной области коры больших полушарий, вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение. Результаты гистоморфологического исследования анализировали совместно с материалами истории болезни. Для сравнения использовали аутоптата теменно-затылочной области коры больших полушарий умерших от ишемического инфаркта головного мозга.

Результаты. Были измерены площади ядра и цитоплазмы нейронов пирамидного и ганглионарного слоев коры больших полушарий. COVID-19 в коре больших полушарий преимущественно воздействует на сосуды микроциркуляторного русла, вызывая нарушение их проницаемости и развитие геморрагий. Поражение нейронов коры больших полушарий менее выражено и не имеет какой-либо специфической патоморфологической картины, что соответствует картине длительного ишемического воздействия на серое вещество головного мозга.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, нейроны, морфометрия, ядерно-цитоплазматическое отношение.

Введение. За последние четыре года новая коронавирусная инфекция COVID-19 поразила около 676 млн чел., из которых больше 6 млн умерло. В России за этот же период переболело около 22 млн чел., из которых 396 тыс. умерло [1]. В настоящее время новая коронавирусная инфекция не исчезла совсем: в отдельных странах продолжают регистрироваться вспышки заболеваемости новыми

штаммами. В России на начало марта 2023 г. зарегистрировано около 10 тыс. случаев [1].

Несмотря на то что основным органом, который поражается вирусом SARS-CoV-19 (возбудитель COVID-19), являются легкие, в литературе описаны случаи поражения и других органов, в т.ч. и головного мозга [2–5]. Авторы многочисленных публикаций, посвященных COVID-19, утверждают, что в пато-

логический процесс вовлекаются не только паренхима головного мозга, но и сосуды, оболочки. Также отмечается поражение черепных и периферических нервов [2–7].

В остром и подостром периодах больные предъявляют, помимо основных, жалобы неврологического характера: подавленность, утомляемость, невозможность сосредоточиться, тревогу, головную боль, головокружение, расстройство обоняния и вкуса. Развитие неврологической симптоматики у больных может быть связано с острым нарушением мозгового кровообращения, регионарным воспалением, венозным застоем, отеком, гипоксией мозга, повышением интракраниального давления. Многие исследователи отмечают проникновение вируса в нервную ткань головного мозга [4–6].

Высокая летальность, многофакторность и сложный патогенетический механизм развития COVID-19 позволяют утверждать, что вирус представляет угрозу для всей нервной системы. Полное понимание патогенеза неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции все еще отсутствует, хотя база знаний продолжает пополняться.

Цель исследования. Изучить цитометрические показатели нейронов теменно-затылочной области коры головного мозга больных, умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Исследование было проведено на аутопсийном гистологическом материале головного мозга 20 пациентов, умерших от диагностированной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Средний возраст умерших составил $65,69 \pm 16,19$ года (от 39 до 88 лет). Для сравнения были взяты образцы теменно-затылочной области коры головного мозга людей, умерших от ишемического инсульта (8 чел.), средний возраст которых составил $72,30 \pm 9,78$ года.

Исследуемый материал подготавливали по стандартной гистологической методике: фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, затем заливали в парафиновые блоки с последующей окраской срезов гематоксилин-эозином. После получения результатов патологоанатомического и гистоло-

гического исследований ретроспективно анализировали материалы историй болезни.

Морфометрию проводили с помощью исследовательского микроскопа Levenhuk Med 900, фотовидеокамеры для микроскопа Levenhuk M800 Plus и программного обеспечения Levenhuk Lite. В процессе изучения гистопрепаратов измеряли площадь сечения (мкм^2) ядер и цитоплазмы нейронов пирамидного и ганглионарного слоев коры теменно-затылочной зоны; для оценки функциональной активности нейронов определяли их ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО, %).

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (USA, Statsoft.Inc.). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении, ввиду чего был использован критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Все исследуемые пациенты имели клинически подтвержденную двухстороннюю вирусную (SARS-CoV-19) пневмонию (тяжелое течение), 40,2 % пациентов (8 из 20 чел.) имели интоксикационный синдром, у отдельных пациентов отмечалась сопутствующая патология: тромбоэмболический синдром, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, синдром полиорганной недостаточности. Помимо основных, характерных для новой коронавирусной инфекции COVID-19 симптомов, все пациенты имели неврологические симптомы, такие как тревога, депрессия, нарушение когнитивных функций, тремор конечностей, нарушение обоняния, вкуса, дискоординация движений, атаксия, головная боль, снижение артериального давления в ортостазе. При усиливающейся интоксикации, гипертермии и гипоксии у пациентов наблюдались галлюцинации, бред, нарушение ориентации в пространстве.

Микроскопическая картина теменно-затылочной области коры головного мозга умерших от новой коронавирусной инфекции характеризовалась полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, единичными петехиальными кровоизлияниями, местами – диапе-

дезом эритроцитов при целостной сосудистой стенке (рис. 1). Определялись периваскулярный отек и глиальная периваскулярная инфильтрация (рис. 2). Перикарионы нейронов коры местами деформированы, ядра сморщены, вокруг – перичеллюлярный отек. В верхней части молекулярного слоя коры на некоторых участках отмечались скопления ге-

матоксилиновых шаров (рис. 1). В группе больных, умерших от ишемического инсульта, патоморфологическая картина была типична для данного вида патологии: наблюдались перичеллюлярный отек, сморщивание перикарионов, глиальная реакция. Значимых сосудистых изменений (диапедеза, кровоизлияний) не обнаружено.

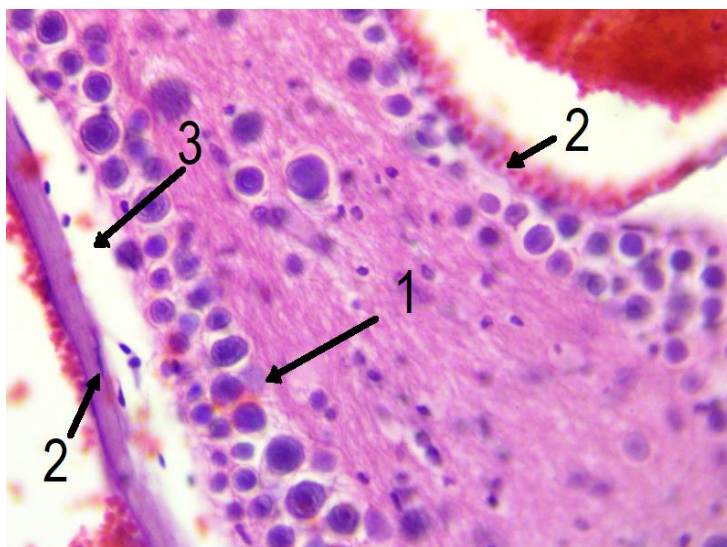


Рис. 1. Участок теменно-затылочной доли головного мозга:
1 – гематоксилиновые шары, 2 – стенка сосуда с диапедезом эритроцитов, 3 – периваскулярный отек.
Окраска гематоксилин-эозином, ×600

Fig. 1. Parieto-occipital lobe:
1 – amylaceous corpuscles, 2 – vessel wall with erythrocyte diapedesis, 3 – perivascular edema.
H&E staining, ×600

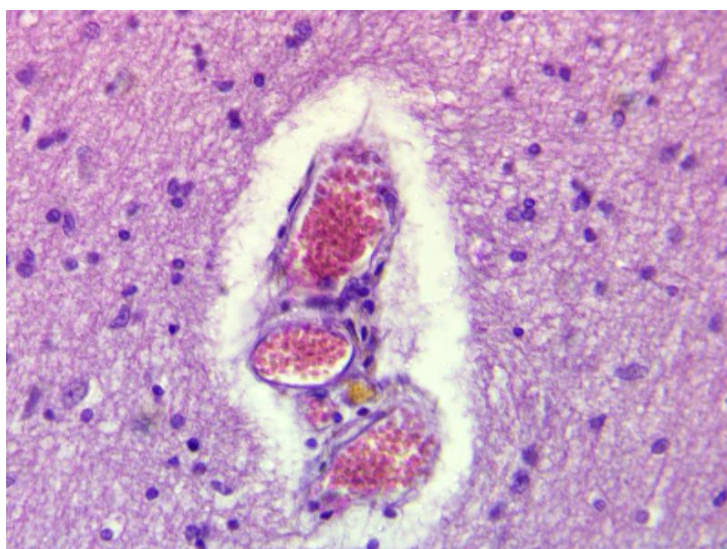


Рис. 2. Полнокровие сосудов, периваскулярный отек, глиальная периваскулярная инфильтрация.
Окраска гематоксилин-эозином, ×600

Fig. 2. Vascular congestion, perivascular edema, glial perivascular infiltration. H&E staining, ×600.

Площадь ядер нейронов пирамидного слоя коры теменно-затылочной области головного мозга умерших от COVID-19 составляла $39,10 \pm 19,81$ мкм², а площадь цитоплазмы данных нейронов – $91,67 \pm 47,72$ мкм², тогда как площадь ядер аналогичных нейронов коры умерших от ишемического инсульта была несколько меньше и составляла $31,84 \pm 3,61$ мкм², а их цитоплазма имела пло-

щадь $72,67 \pm 21,07$ мкм² (табл. 1). Несмотря на то что размеры ядер и цитоплазмы больных второй группы были меньше, эти различия не достигали статистической значимости в отличие от ЯЦО. Так, ЯЦО пирамидных нейронов больных с COVID-19 ($0,43 \pm 0,10$) было меньше, чем ЯЦО пирамидных нейронов больных с ишемическим инсультом ($0,47 \pm 0,14$) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Table 1

Цитоморфологические характеристики нейронов теменно-затылочной области коры больших полушарий пациентов, умерших от COVID-19 и умерших от ишемического инсульта

Cytomorphological characteristics of neurons in the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex in patients who died of COVID-19 or cerebral infarction

Нейроны Neurons	Показатель Parameter	Умершие от COVID-19 Died of COVID-19	Умершие от инсульта Died of cerebral infarction
Нейроны пирамидного слоя Pyramidal neurons	Площадь сечения ядра, мкм ² Nuclear cross section area, μm ²	$39,10 \pm 19,81$	$31,84 \pm 3,61$
	Площадь сечения цитоплазмы, мкм ² Cytoplasm cross section area, μm ²	$91,67 \pm 47,72$	$72,67 \pm 21,07$
	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % Nuclear-cytoplasmic ratio, %	$0,43 \pm 0,10^*$	$0,47 \pm 0,14$
Нейроны ганглионарного слоя Ganglionic neurons	Площадь сечения ядра, мкм ² Nuclear cross section area, μm ²	$33,48 \pm 11,58$	$30,60 \pm 8,41$
	Площадь сечения цитоплазмы, мкм ² Cytoplasm cross section area, μm ²	$95,70 \pm 30,66$	$93,92 \pm 37,97$
	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % Nuclear-cytoplasmic ratio, %	$0,40 \pm 0,31^*$	$0,35 \pm 0,11$

Примечание. * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

Размер ядер нейронов ганглионарного слоя коры теменно-затылочной области головного мозга умерших от COVID-19 составлял $33,48 \pm 11,58$ мкм², а среднее значение площади их цитоплазмы – $95,70 \pm 30,66$ мкм², при этом площадь ядер аналогичных нейронов коры головного мозга пациентов, умерших от ишемического инсульта, была статистически незначимо меньше и составляла $30,60 \pm 8,41$ мкм², а их цитоплазма имела площадь

$93,92 \pm 37,97$ мкм². Значения ЯЦО имели некоторые статистические различия. Так, ЯЦО ганглионарных нейронов больных COVID-19 ($0,40 \pm 0,31$) было статистически значимо ($p < 0,05$) больше по сравнению с ЯЦО ганглионарных нейронов больных с ишемическим инсультом ($0,47 \pm 0,14$). В целом цитометрические показатели нейронов ганглионарного и пирамидного слоев коры теменно-затылочной области больших полушарий мозга больных

новой коронавирусной инфекцией и пациентов с ишемическим инфарктом не показали статистически значимых различий.

К настоящему времени сформировались представления о двух направлениях повреждения головного мозга при развитии новой коронавирусной инфекции – внедрение вируса в нейроны путем ретроградного транспорта через обонятельный или блуждающий нервы или проникновение в головной мозг при повреждении эндотелия гематоэнцефалического барьера (гематогенный путь). Полученные нами данные морфометрии подтверждают путь гематогенного инфицирования нейронов, о чем свидетельствуют выявленные перивазальные инфильтраты, диапедез и петехиальные кровоизлияния. Данный механизм может реализовываться посредством взаимодействия вируса SARS-CoV с рецепторами ACE2, экспрессирующимися на эндотелии кровеносных капилляров [9–15]. В то же время некроз и апоптоз нейронов, более характерный для их вирусного повреждения, выявлялся в незначительной степени. Наличие гематоксилиновых шаров в некоторых участках молекулярного слоя коры свидетельствует о значительных гипоксических повреждениях головного мозга при развитии коронавирусной инфекции. Многие исследователи указывают на развитие эндотелиальной дисфунк-

ции при COVID-19, что в первую очередь связано с острым респираторным дистресс-синдромом и гипоксией, системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом. В свою очередь эндотелиальная дисфункция приводит к тканевой гипоксии, что и обуславливает повреждение нейронов вследствие нехватки кислорода [7, 16–19]. Выявленную тенденцию к увеличению размеров тел и ядер нейронов пирамидного и ганглионарного слоев теменно-затылочной области коры больших полушарий у больных новой коронавирусной инфекцией, по-видимому, можно объяснить некоторым набуханием перикарионов в связи с гипоксическим воздействием. Об этом же свидетельствуют и результаты исследования А.С. Бабкиной и соавт. [20].

Заключение. Изложенное выше позволяет заключить, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 в коре больших полушарий преимущественно воздействует на сосуды микроциркуляторного русла, вызывая нарушение их проницаемости и развитие геморрагий. Поражение нейронов коры больших полушарий менее выражено и не имеет какой-либо специфической патоморфологической картины, что соответствует картине длительного ишемического воздействия на серое вещество головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Слесарева Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, работа с историями болезней, клинический анализ: Никишин К.Е.

Гистологическое исследование и морфометрия: Кузнецова Т.И., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А.

Статистическая обработка данных: Кузнецова Т.И., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А.

Анализ и интерпретация данных: Слесарева Е.В.

Написание и редактирование текста: Кузнецова Т.И., Слесарева Е.В.

Литература

1. Статистика ВОЗ о новой коронавирусной инфекции COVID-19 по миру. URL: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 29.03.2023).
2. *Niraj Kumar Jha, Shreesh Ojha, Saurabh Kumar Jha, Harish Dureja, Sachin Kumar Singh, Shakti D. Shukla, Dinesh Kumar Chellappan, Gaurav Gupta, Shanu Bhardwaj, Neeraj Kumar, Madhan Jeyaraman, Rashmi Jain, Sathish Muthu, Rohan Kar, Dhruv Kumar, Vineet Kumar Goswami, Janne Ruoko-*

- lainen, Kavindra Kumar Kesari, Sandeep Kumar Singh, Kamal Dua.* Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209.
3. *Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E.* Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1-2): 51–64.
 4. *Arbour N.* Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000; 74 (19): 8913–8921.
 5. *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.
 6. *Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18–22.
 7. *Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y.* Multiplay organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (3): 415–424.
 8. *Wang R., Pan., Zhang X., Fan X., Han M., Zhao F.* Epidemiological and clinical features of 125 hospitalised patients with COVID-19 in Fuyang Anhui China. *J. Infect Dis.* 2020; 95: 421–428.
 9. *Guo J.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (7): e016219.
 10. *Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19 associated anosmia. *SciAdv.* 2020; 6 (31): 1–28.
 11. *Bryce C., Grimes Z., Pujadas E.* Pathophysiology of Sars-CoV-2: targeting of the endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *MedRxiv.* 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1> (дата обращения: 29.03.2023).
 12. *Channappa R., Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infection: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathology.* 2017; 39: 529–539.
 13. *Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoeeni S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzadegan F., Mahmoud Puormand S.* Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.* 2021; 11 (5): e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025.
 14. *Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T.* Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7 (3): e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121.
 15. *Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A.* COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116.
 16. *Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Korolnik I.J.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (11): 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210.
 17. *Xia H., Lazartigues E.* Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008; 107 (6): 1482–1494.
 18. *Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slytsky A.S.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Invasive Care Med.* 2020; 46: 586–590.
 19. *Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A.* Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681.
 20. *Бабкина А.С., Голубев А.М., Острова И.В., Волков А.В., Кузовлев А.Н.* Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-izmeneniya-golovnogo-mozga-pri-covid-19> (дата обращения: 29.03.2023).

Поступила в редакцию 12.04.2023; принята 26.05.2023.

Авторский коллектив

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической морфологии ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Никишин Кирилл Евгеньевич – ординатор факультета последипломного и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kirill.nikishin93@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>.

Гаджиарсланова Маликат Магомедалиевна – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: maligarlanova@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0036-3287>.

Власова Алина Алексеевна – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: vlasovaaa@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0298-5431>.

Образец цитирования

Кузнецова Т.И., Слесарева Е.В., Никишин К.Е., Гаджиарсланова М.М., Власова А.А. Цитометрические параметры нейронов коры больших полушарий головного мозга при COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 122–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130.

**CYTOMETRIC PARAMETERS OF CEREBRAL CORTEX NEURONS
IN COVID-19****T.I. Kuznetsova, E.V. Slesareva, K.E. Nikishin, M.M. Gadzharslanova, A.A. Vlasova**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

COVID-19 has recently been one of the greatest challenges of public health services worldwide. SARS-CoV-19 affects not only the respiratory, but also other systems, including the brain. It causes strokes, meningitis, encephalopathy, encephalitis, etc. Due to the multifactorial nature and complexity of COVID-19 pathogenesis, studying its impact on brain tissue is relevant.

The aim of the work is to study the cytometric parameters of neurons in the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex in patients who died due to COVID-19.

Materials and Methods. For histomorphological examination, autopsies of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex were fixed in 10 % neutral formalin and embedded in paraffin. Cross sections (5–6 μm) were stained with hematoxylin-eosin. Histologic specimens were studied under a light microscope. Morphometric measurements of the nucleus and cytoplasm area of neurons of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex were performed on the images. The nuclear-cytoplasmic ratio was calculated. The results of the histomorphological study were analyzed along with the medical history. For comparison, autopsies of the parietal-occipital lobe of the cerebral cortex from patients who died from cerebral infarction were used. Results. Nucleus and cytoplasm areas of neurons in the pyramidal and ganglionic layers of the cerebral cortex were measured. In the cerebral cortex, COVID-19 mainly affects the microvasculature vessels, disrupting their permeability and causing hemorrhages. Damage to the neurons of the cerebral cortex is less pronounced and does not have any specific pathomorphological picture, which corresponds to the pattern of long-term ischemic effects on the gray matter.

Key words: COVID-19, neurons, morphometry, nuclear-cytoplasmic ratio.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Slesareva E.V.

Literature search, participation in the research study, medical history and clinical analysis: Nikishin K.E.

Histological examination and morphometry: Kuznetsova T.I., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A.

Statistical data processing: Kuznetsova T.I., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A.

Data analysis and interpretation: Slesareva E.V.

Text writing and editing Kuznetsova T.I., Slesareva E.V.

References

1. *Statistika VOZ o novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 po miru* [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard]. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed: March 29, 2023).
2. Niraj Kumar Jha, Shreesh Ojha, Saurabh Kumar Jha, Harish Dureja, Sachin Kumar Singh, Shakti D. Shukla, Dinesh Kumar Chellappan, Gaurav Gupta, Shanu Bhardwaj, Neeraj Kumar, Madhan Jeyaraman, Rashmi Jain, Sathish Muthu, Rohan Kar, Dhruv Kumar, Vineet Kumar Goswami, Janne Ruokolainen, Kavindra Kumar Kesari, Sandeep Kumar Singh, Kamal Dua. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209.
3. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1-2): 51–64.
4. Arbour N. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000; 74 (19): 8913–8921.
5. 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.
6. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18–22.
7. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. Multiplay organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (3): 415–424.
8. Wang R., Pan., Zhang X., Fan X., Han M., Zhao F. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalised patients with COVID-19 in Fuyang Anhui China. *J. Infect Dis.* 2020; 95: 421–428.
9. Guo J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (7): e016219.
10. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19 associated anosmia. *SciAdv.* 2020; 6 (31): 1–28.
11. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. Pathophysiology of Sars-CoV-2: targeting of the endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *MedRxiv.* 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1> (accessed: March 29, 2023).
12. Channappa R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infection: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathology.* 2017; 39: 529–539.
13. Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoeeeni S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzagdegan F., Mahmoud Puormand S. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.* 2021; 11 (5): e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025.
14. Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7 (3): e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121.
15. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 198: 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116.
16. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koralnik I.J. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (11): 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210.

17. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008; 107 (6): 1482–1494.
18. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slytsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Invasive Care Med.* 2020; 46: 586–590.
19. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681.
20. Babkina A.S., Golubev A.M., Ostrova I.V., Volkov A.V., Kuzovlev A.N. Morfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri COVID-19 [Brain morphological changes in COVID-19]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2021; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-izmeneniya-golovnogogo-mozga-pri-covid-19> (accessed: March 29, 2023) (in Russian).

Received April 12, 2023; accepted May 26, 2023.

Information about the authors

Kuznetsova Tat'yana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Slesareva Elena Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of General and Clinical Morphology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Nikishin Kirill Evgen'evich, Resident, Department of Postgraduate and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kirill.nikishin93@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>.

Gadzharslanova Malikat Magomedaliyevna, Medical Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: maligarlanova@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0036-3287>.

Vlasova Alina Alekseevna, Medical Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: vlasovaaa@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0298-5431>.

For citation

Kuznetsova T.I., Slesareva E.V., Nikishin K.E., Gadzharslanova M.M., Vlasova A.A. Tsitometricheskie parametry neyronov kory bol'shikh polushariy golovnogo mozga pri COVID-19 [Cytometric parameters of cerebral cortex neurons in COVID-19]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 3: 122–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-122-130 (in Russian).