

УДК 612.821.7:616-036.21

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СНА, ВЫЗВАННОГО COVID-19

Саранцева Елена Ивановна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, sophora@mail.ru

Искра Татьяна Дмитриевна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, tata-isk@yandex.ru

Работа посвящена актуальным исследованиям влияния COVID-19 на сон и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Нарушения ГЭБ, связанные с COVID-19, способны приводить к проникновению воспалительных агентов в мозг, вызывая состояние, которое получило название «коронасомния». Существует гипотеза, что сон является новым биомаркером состояния ГЭБ, а анализ паттернов ЭЭГ сна может стать прорывной неинвазивной технологией для диагностики нарушений ГЭБ, вызванного COVID-19. Новые исследования показывают, что контроль гигиены и качества сна должен быть включён в реабилитацию больных COVID-19. В связи с этим открываются новые возможные перспективы профилактики нарушения ГЭБ, связанные с новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, нарушения сна, мозговые механизмы, проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)

MECHANISMS OF COVID-19 SLEEP DISORDERS

Sarantseva Elena Ivanovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Saratov National Research State University named after N. G. Chernyshevsky, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russian Federation, sophora@mail.ru;

Iskra Tatyana Dmitrievna, candidate of biological sciences, Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Saratov National Research State University named after N. G. Chernyshevsky, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russian Federation, tata-isk@yandex.ru

The article is devoted to current research on the impact of COVID-19 on sleep and the permeability of the blood-brain barrier (BBB). Disorders of the BBB associated with COVID-19 can lead to the penetration of inflammatory agents into the brain, causing a condition called coronasomnia. There is a hypothesis that sleep is a new biomarker of the BBB state, and the analysis of sleep EEG patterns may become a breakthrough non-invasive technology for diagnosing BBB disorders caused by COVID-19. New research suggests monitoring hygiene and

sleep quality should be included in the rehabilitation of COVID-19 patients. In this regard, new possible prospects for the prevention of BBB disorders associated with a new coronavirus infection open up.

Keywords: *COVID-19-sleep disorders, brain mechanisms, the blood-brain barrier permeability*

COVID-19 и феномен «коронасомнии»

Число случаев заболевания коронавирусом (COVID-19) сегодня продолжает расти во всем мире. С 31 декабря 2019 г. по 29 апреля 2021 г. было зарегистрировано 148 999 876 человек с COVID-19, из них умерли 3 140 115 человек (ВОЗ, 2021: <https://covid19.who.int>, по состоянию на 1 мая 2021 г.). SARS-CoV-2 – принципиально новый вирус, вызвавший первую серьёзную пандемию в новом тысячелетии [28]. В условиях COVID-пандемии серьёзным ограничениям стали подвергаться социальная, образовательная и развлекательная сферы, что неизбежно привело к стрессам, связанным с ограничениями и нарушениями привычного ритма жизни [14; 23]. В результате у человека всё чаще стало наблюдаться специфическое нарушение сна. Это понятие охватывает все проявления патологий сна, такие как бессонница, дефицит сна, нарушение его режима, связанное с психоэмоциональным напряжением [27]. Подобные изменения влияют на качество сна, а нарушения, связанные с этим явлением, получили название «коронасомния» [23]. Данный термин возник на основе проведённых исследований в разных странах, включая Китай [14], Францию [26], Италию [23] и США [34], где была выявлена связь между COVID-пандемией и нарушением сна.

Нарушение сна, связанное с нейровоспалением и дисфункцией гематоэнцефалического барьера

Сегодня появляется всё больше доказательств того, что основным осложнением нарушений сна является нейровоспаление, которое негативно отражается на работе ГЭБ (рис. 1).

Как оказалось, недостаток сна по продолжительности и / или качеству сопровождают инфекционные заболевания, в том числе COVID-19 [21]. Первые результаты по депривации сна и воспалению мозга были опубликованы ещё в конце 90-х годов прошлого столетия [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что системное воспаление, вызванное недосыпанием, характеризуется незначительным, но устойчивым повышением уровня периферических провоспалительных медиаторов. Хроническое нарушение сна неизбежно приводит к повышению количества в организме фактора некроза опухоли (TFN), интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-17A) и реактивного белка CRP. Повышается уровень циклооксигеназы-2 (COX-2), оксида азота (NOS), эндотелина-1 (ET-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [11, 16]. С-реактивный белок (CRP) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) также могут служить хорошими биомаркерами системного воспаления и обструктивного апноэ [20]. Например, анализ 1297 проб показал, что уровень С-реактивного белка в сыворотке крови

в группе с обструктивным апное были на 1,98 ммоль / л выше, чем в контрольной (95 % доверительный интервал: 1,39–2,58, $p < 0,01$). Точно так же уровень hs-CRP в сыворотке крови в группе с обструктивным апное были на 1,57 ммоль / л выше, чем в контрольной (95 % доверительный интервал: 0,96–2,18, $p < 0,01$) [20]. Цитокины могут играть ключевую роль в модуляции функции ГЭБ во время ограничения сна через сверхэкспрессию фактора некроза опухоли, интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-17) [53; 61], С-реактивного белка [24, 18], матриксную металлопротеиназу 9 (ММР-9) и аденозин А2А рецепторы [15].

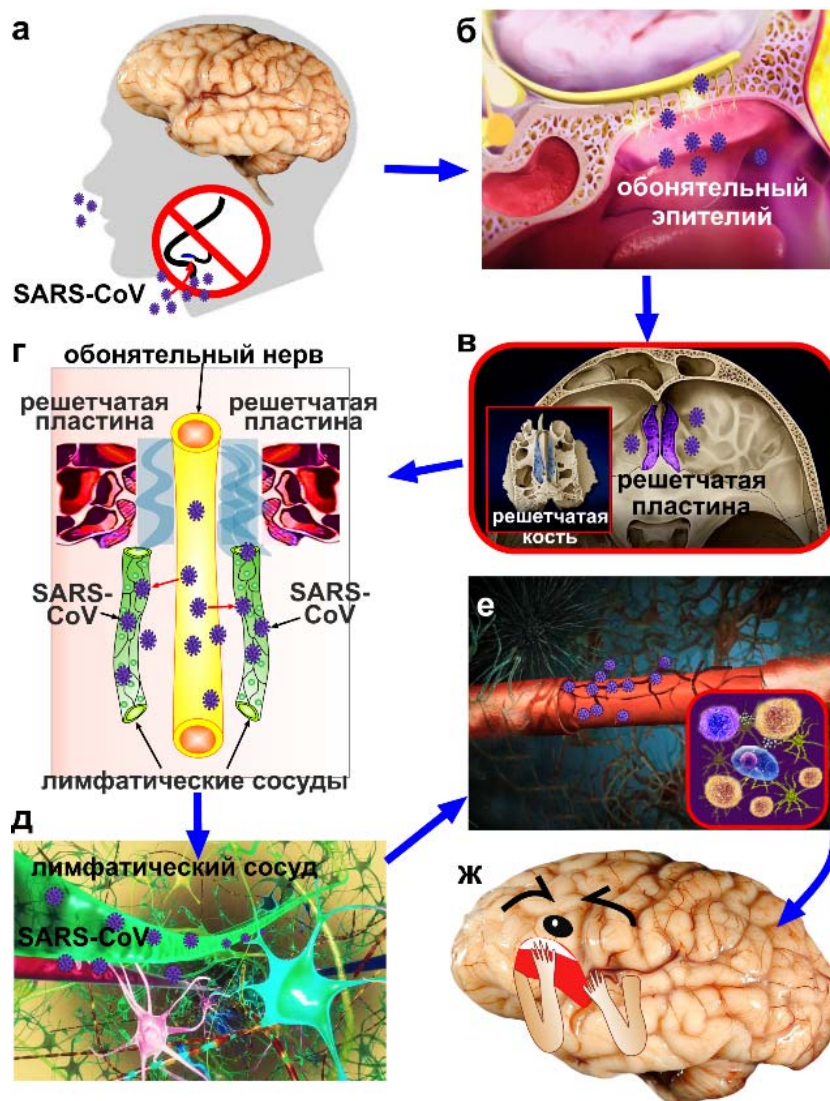


Рис. 1. Мозговые механизмы нарушения сна, вызванного COVID-19: а – в возможный путь проникновения вируса через обонятельный эпителий и решетчатую пластину; решетчатая пластина (в) является центром лимфатического пути метаболического клиренса и соединяет спинномозговую жидкость и лимфатическую систему; г – вирус может проникать в мозг через анатомическую связь между менингеальными оболочками через лимфатические сосуды, расположенные вдоль обонятельного нерва; д–ж – вирус способен проникать в ткани мозга, индуцируя цитокины и провоцируя эндотелиальное воспаление, которое нарушает целостность ГЭБ, способствуя нарушением сна (ж)

Лишение сна вызывает системное воспаление, характеризующееся высвобождением воспалительных молекул (цитокины, хемокины и белки острой фазы), которые способствуют негативным изменениям в структуре ГЭБ [16].

Недавно было обнаружено, что лишение сна увеличивает проницаемость ГЭБ к медиаторам воспаления, иммунным клеткам и экзогенным факторам и у людей, и у грызунов [10; 15; 17]. В частности, Hurtado-Alvarado с соавт. утверждают, что у мышей C57BL/6 с депривацией сна проницаемость ГЭБ имела тенденцию к увеличению для Na-фторесцеина, декстранов (10 кДа) и *Evans blue* в сравнении с контрольными группами без депривации. Кроме того, наблюдалось накопление индикаторов в паренхиме коры и гиппокампе у мышей с ограниченным сном [15], а *Evans blue* (65,8 кДа) проходил через ГЭБ [31] и обнаруживался преимущественно в гиппокампе. Интересно, что короткие периоды сна (от 40 до 120 мин.) способствовали постепенному восстановлению проницаемости ГЭБ в большинстве изученных областей мозга, за исключением гиппокампа и мозжечка. В последующем исследовании мыши были подвергнуты ограничению сна в течение 6 дней. Ограничение вызвало депривацию REM-сна в первые 3 дня с последующим частичным восстановлением [10].

Нарушения сна увеличивают проницаемость ГЭБ и у людей [3]. Действительно, острое лишение сна вызывает повышение уровня нейрон-специфической энолазы и кальций-связывающего белка В S100 (S-100B) в сыворотке крови у здоровых молодых мужчин [3]. Обструктивное апноэ является фактором риска, вызывающим нейровоспаление и окислительно-нитрозативный стресс. Это, в свою очередь, снижает уровень оксида азота и усиливает выработку эндотелина, отложение β -амилоида и нарушение ГЭБ [7]. Voïgin A. C. с соавторами исследовал эндотелиальные клетки (HVEC-5i) на человеческой модели ГЭБ *in vitro* с сыворотками пациентов с синдромом обструктивного апноэ и без него [38]. Он продемонстрировал, что обструктивное апноэ сопровождается нарушением ГЭБ и снижением экспрессии белков плотных соединений (Occludin-1 и Claudin-5).

Хроническое ограничение сна нарушает межэндотелиальные плотные контакты в гиппокампе, снижает плотность межэндотелиальных соединений, вызывает нарушение ГЭБ [17]. Депривация сна приводит к увеличению межклеточной проницаемости ГЭБ для флуоресцеина, натрия и биотина, что сопровождается снижением экспрессии эндотелиальной и индуцибельной NOS, эндотелина 1, переносчика глюкозы в церебральный эндотелий и снижает захват 2-дезоксиглюкозы мозгом [10]. Ограничение сна на 6 дней достаточно, чтобы нарушить структуру и функцию ГЭБ, хотя увеличение межклеточной проницаемости возвращается к исходному уровню после 24 ч восстановительного сна [10].

Таким образом, недосыпание вызывает воспаление головного мозга, что приводит к ослаблению плотных контактов ГЭБ и частично объясняет коронасомнию. Действительно, расстройства сна, связанные со стрессом

в период пандемии, могут способствовать открытию ГЭБ, что способствует проникновению COVID-19 в мозг с дальнейшим гипервоспалением ЦНС.

Влияние COVID-19 на целостность гематоэнцефалического барьера

SARS-CoV-2 может распространяться на органы и ткани с церебральным кровотоком. Однако вирус не способен просто мигрировать через капилляры в мозг через эндотелиальные клетки ГЭБ. В результате ГЭБ является ключевым ограничивающим фактором, регулирующим проникновение антигенов в ЦНС. Так, чтобы проникнуть в мозг гематогенным путём, вирус должен сначала пройти через ГЭБ. Проникновению в организм способствуют два поверхностных мембранных рецептора – ангиотензин-1-превращающий фермент-2 (ACE2) и трансмембранная протеаза серин 2 [13]. Нейропилин-1 (NRP-1) из семейства сигнальных белков также служит фактором проникновению и потенцирует инфекционность SARS-CoV-2 [22].

Рецепторы ACE2 [15], NRP1 [39] и эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга (BMVEC) могут служить потенциальными мишенями для SARSCoV-2. Paniz-Mondolfi с соавторами провёл исследование мозга пациента, умершего от COVID-19, с помощью просвечивающей электронной микроскопии на наличие вирусоподобных белков внутри BMVEC в лобной доле [26]. Эти исследования послужили прямым доказательством того, что SARS-CoV-2 может проникать через ГЭБ [5]. В литературе встречаются единичные данные о влиянии других типов коронавирусов на ГЭБ. Лабораторные исследования на животных показали, что коронавирус мышинного гепатита (MHV) вызывает ослабление защитных свойств ГЭБ, регулируемое белками плотных контактов Occludens и Zonule Occludens 1. Снижение эффективности межклеточных взаимодействий приводит к проникновению инфекции в ЦНС [4]. Например, у мирикины, или ночной обезьяны (*Aotus trivirgatus*), заражение мышинным коронавирусом (штамм JHM) (MHV-JHM) в сочетании с геном белка наружной мембраны (OMP1) (JHM OMP1) внутримозговое, интраназальное или внутривенное заражение привело к инфицированию ЦНС, о чём свидетельствует обнаружение вирусных частиц в мозге животных, преимущественно в кровеносных сосудах и периваскулярных пространствах [5]. Это говорит о том, что коронавирус может инфицировать и размножаться в эндотелиальных клетках в обход ГЭБ. Более того, исследования *in vitro* показали, что коронавирус JHM OMP1 может инфицировать культивированные эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга (BMVECs), выделенные от человека и макаки резуса [5], что даёт дополнительные доказательства того, что некоторые коронавирусы могут инфицировать эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга.

Новые данные показывают, что SARS-CoV-2 способствует нарушению функций ГЭБ у человека (рис. 2).

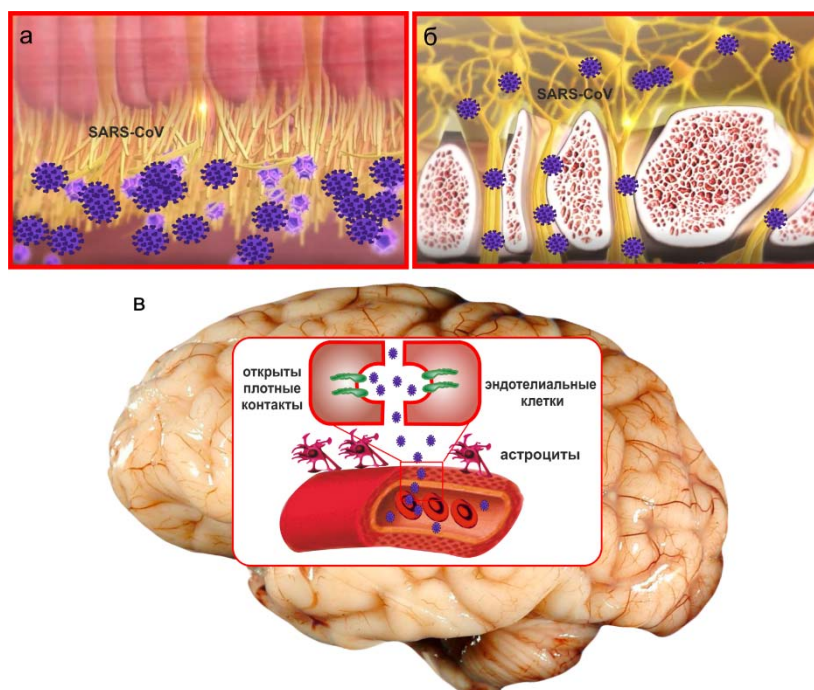


Рис. 2. Открытие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вызванного нарушениями сна: а – проникновение SARS-CoV-2 через слизистую носовой полости; б – путь проникновения вируса в мозг через лимфатические сосуды, расположенные рядом с обонятельными нервами; в – повреждённые церебральные кровеносные сосуды, ведущие к открытию ГЭБ, что делает возможным проникновение SARS-CoV-2 в мозг

Bellon с соавторами недавно сообщили, что из 31 пациента с COVID-19 с неврологическими проявлениями у 58 % наблюдалось увеличение проницаемости ГЭБ [2]. Однако остаётся невыясненным, было ли нарушение ГЭБ прямым результатом проникновения SARS-CoV-2 или это связано с вторичной реакцией на нейровоспаление. Известен факт, что вирус может инфицировать макрофаги, астроглию и микроглию. Цитокиновый шторм, связанный с инфекцией SARS-CoV-2, приводит к повышенной секреции провоспалительных агентов, таких как IL-6, TNF, макрофаги, воспалительный белок 1-альфа, IP-10 и гранулоцит-колониестимулирующий фактор, а также С-реактивный белок и ферритин. Эти наблюдения свидетельствуют о повышенной концентрации цитокинов, а системное воспаление напрямую может быть связано с тяжестью заболевания. Цитокины и хемокины могут контактировать со специфическими рецепторами эндотелия микрососудов головного мозга, что приводит к разрушению ГЭБ, нейровоспалению и энцефалиту. Утрата целостности барьера может ослабить плотные соединения между эндотелиальными клетками, открывая путь для параклеточного прохождения SARS-CoV-2 в ЦНС [1]. Из-за потери целостности ГЭБ нарушаются эндотелиальные клетки, перициты и астроциты, способные предотвращать проникновение иммунных клеток в мозг. Возникающий в результате нейровоспалительный процесс может привести к тяжёлому нарушению его функций [37].

Таким образом, нарушения сна приводят к нейровоспалению, что сопровождается нарушением барьерных функций мозга, являющихся частыми симптомами коронасомнии.

Перспективные стратегии профилактики заболеваний ГЭБ, связанных с COVID-19

Расстройства сна, связанные с COVID-19, тесно связаны с нарушением работы ГЭБ. Поэтому интерес к разработке методов его оценки в клинической практике значительно увеличился за последнее время [11]. Эффективным методом оценки сегодня является компьютерная томография, которая используется для получения информации о целостности и структуре ГЭБ [30]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее оптимальной при оценке патологий головного мозга, которые сопровождаются открытием ГЭБ [11]. Однако МРТ не всегда удобно использовать в определённых случаях. К тому же эта процедура дорогостоящая и выполняется с контрастными токсичными веществами [19]. Это ограничивает его повсеместное применение и использование, особенно у детей и пациентов с патологией почек [8]. Следовательно, разработка новых перспективных технологий в реальном времени, прикроватных, неинвазивных, экономичных и легко применимых методов имеют первостепенное значение [11]. Можно предположить, что анализ моделей сна с использованием ЭЭГ может применяться для предварительного анализа состояния ГЭБ и в перспективе стать революционной неинвазивной технологией диагностики больных с COVID-19. Мы не можем достоверно утверждать, что связывает сон и работу ГЭБ. Однако есть веские доказательства того, что во время сна наблюдается активация выведения макромолекул и токсинов через ГЭБ, что может сопровождаться изменениями неврологической активности головного мозга [32]. Сигналы, генерируемые ГЭБ, возникают из-за трансэндотелиального сопротивления между кровью и тканями мозга. Это напряжение представляет собой мембранный потенциал эндотелиальных клеток, образующих ГЭБ [35]. При открытии ГЭБ изменяется напряжение эндотелиальных клеток, вызывая деполяризацию их мембран. Эти изменения клеточного потенциала вызывают сдвиги уровня мВ у человека [6]. Несколько экспериментальных [29] и клинических [12] исследований предполагают, что открытие ГЭБ сопровождается специфическими изменениями на ЭЭГ. Существует гипотеза, что паттерны ЭЭГ в дельта-диапазоне являют собой медленноволновую активность во время сна, что и фиксирует ЭЭГ. Анализ данных ЭЭГ поможет получить новую информацию о состоянии ГЭБ [33].

Таким образом, пандемия COVID-19 сопровождается нарушением сна, известного как «коронасомния». Одно из последствий нарушения сна – это нарушение ГЭБ, когда вирусы, бактерии и токсины могут проникать в мозг и вызывать нейровоспаление ЦНС. Следовательно, контроль гигиены и качества сна должны применяться в рутинной клинической практике лечения пациентов с COVID-19. Необходимо учитывать данные исследований 2020–2021 гг., анализ динамики ЭЭГ сна, которые являются революционным шагом в оценке проницаемости ГЭБ, вызванным COVID-19. Терапия, предотвращающая повреждение ГЭБ, может быть эффективной при лечении пациентов с нарушениями сна, связанными с COVID-19.

Список литературы

1. Alam, S. B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. / S. B. Alam, S. Willows, M. Kulka, J. K. Sandhu // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – № 27. – P. 2348–2360.
2. Bellon, M. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. / M. Bellon, C. Schweblin, N. Lambeng et al. C. // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – cial1165.
3. Benedict, C. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men / C. Benedict, J. Cedernaes, V. Giedraitis et al. // *Sleep.* – 2014. – № 37. – P. 195–198.
4. Bleau, C. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells / C. Bleau, A. Filliol, M. Samson et al. // *J. Virol.* – 2015. – № 89. – P. 9896–9908.
5. Burks, S. M. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? / S. M. Burks, H. Rosas-Hernandez, M. Alenjandro Ramirez-Lee et al. // *Brain Behav. Immun.* – 2021. – № 95. – P. 7–14.
6. Callies, C. Membrane potential depolarization decreases the stiffness of vascular endothelial cells / C. Callies, J. Fels, I. Liashkovich et al. // *J. Cell Sci.* – 2011. – № 124. – P. 1936–1942.
7. Daulatzai, M. A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease / M. A. Daulatzai // *J. Neurosci. Res.* – 2017. – № 95. – P. 943–972.
8. Elbeshlawi, I. Safety of gadolinium administration in children / I. Elbeshlawi, M. S. AbdelBaki // *Pediatr. Neurol.* – 2018. – № 86. – P. 27–32.
9. Hamming, W. T. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / W. T. Hamming, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely et al. // *J. Pathol.* – 2004. – № 203. – P. 631–637.
10. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. / J. He, H. Hsuchou, Y. He et al. // *W. J. Neurosci.* – 2014. – № 34. – P. 14697–14706.
11. Heye, A. K. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review / A. K. Heye, R. D. Culling, M. C. Valdes Hernandez et al. // *NeuroImage Clin.* – 2014. – № 6. – P. 262–274.
12. Hiltunen, T. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI / T. Hiltunen, J. Kantola, A. Abou Elseoud, P. Lepola, K. Suominen, T. Starck, J. Nikkinen, J. Remes, O. Tervonen, S. Palva et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – № 34. – P. 356–362.
13. Hoffmann, M. A multibasic cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pohlmann // *Mol. Cell.* – 2020. – № 78. – P. 1–6.
14. Huang, Y. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: A web-based cross-sectional survey / Y. Huang, N. Zhao // *Psychiatry Res.* – 2020. – № 288. – P. 112954.
15. Hurtado-Alvarado, G. The yin/yang of inflammatory status: Blood-brain barrier regulation during sleep / G. Hurtado-Alvarado, E. Becerril-Villanueva, O. A. Contis-Montes et al. // *Brain Behav. Immun.* – 2018. – № 69. – P. 154–166.
16. Hurtado-Alvarado, G. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: Low-grade inflammation may be the link / G. Hurtado-Alvarado, E. Dominguez-Salazar, L. Pavon et al. // *J. Immunol. Res.* – 2016. – P. 4576012.
17. Hurtado-Alvarado, G. Chronic sleep restriction disrupts interendothelial tight junctions in the hippocampus and increases blood-brain barrier permeability / G. Hurtado-Alvarado, J. Velazquez-Moctezuma, B. Gomez-Gonzalez // *J. Microsc.* – 2017. – № 268. – P. 28–31.

18. Jahrami, H. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: A systematic review and meta-analysis / H. Jahrami, A. S. BaHammam, N. L. Bragazzi et al. // *J. Clin. Sleep Med.* – 2021. – № 17. – P. 299–313.
19. Kaller, M. O. Contrast Agent Toxicity / M. O. Kaller, J. An. – 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537159/> (дата обращения: 10.05.2021).
20. Li, K. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? / K. Li, P. Wei, Y. Qin, Y. Wei // *Medicine.* – 2017. – № 96. – e6850.
21. Martinez-de-Quel, O. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study / O. Martinez-de-Quel, D. Suarez-Iglesias, M. Lopez-Flores, C. A. Perez // *Appetite.* – 2021. – № 158. – P. 105019.
22. Mayi, B. S. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. / B. S. Mayi, J. A. Leibowitz, A. T. Woods et al. // *PLoS Pathog.* – 2021. – № 17. – e1009153.
23. Mazza, C. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the covid-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors / C. Mazza, E. Ricci, Biondi S. et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – № 17. – P. 3165.
24. Okun, M. L. Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women / M. L. Okun, M. Coussons-Read, M. Hall // *Brain Behav. Immun.* – 2009. – № 23. – P. 351–354.
25. Pan, W. TNFalpha transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice / W. Pan, A. J. Kastin // *Exp. Neurol.* – 2002. – P. 193–200.
26. Paniz-Mondolfi, A. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes, et al. // *J. Med. Virol.* – 2020. – № 92. – P. 699–702.
27. Partinen, M. *Epidemiology: Principles and application in sleep medicine* / M. Partinen, E.: Kronholm, E. Springer // *Sleep Disorders Medicine: Basic Science. Technical Considerations and Clinical Aspects*, / ed. S. Chokroverty. – 4th ed. – New York, NY, USA : Springer, 2017. – P. 485–521.
28. Peiris, J. S. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J. S. Peiris, S. T. Lai, L. L. Poon et al. // *Lancet.* – 2003. – № 361. – P. 1319–1325.
29. Revest, P. A. Transendothelial electrical potential across pial vessels in anaesthetised rats: A study of ion permeability and transport at the blood-brain barrier / P. A. Revest, H. C. Jones, N. J. Abbott // *Brain Res.* – 1994. – № 652. – P. 76–82.
30. Roman-Goldstein, S. Osmotic blood-brain barrier disruption: CT and radionuclide imaging / S. Roman-Goldstein, D. Clunie, D. Stevens et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1994. – № 15. – P. 581–590.
31. Saunders, N. R. Markers for blood-brain barrier integrity: How appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives / N. R. Saunders, K. M. Dziegielewska, K. Mollgard, M. D. Habgood // *Front. Neurosci.* – 2015. – № 9. – P. 385.
32. Semyachkina-Glushkovskaya, O. Phenomenon of music-induced opening of the blood-brain barrier in healthy mice / O. Semyachkina-Glushkovskaya, A. Esmat, D. Bragin et al. // *Proc. R. Soc. B.* – 2020. – № 287. – 20202337.
33. Semyachkina-Glushkovskaya, O. Sleep as a novel biomarker and a promising therapeutic target for cerebral small vessel disease: A review focusing on Alzheimer's disease and the blood-brain barrier / O. Semyachkina-Glushkovskaya, D. Postnov, T. Penzel, J. Kurths // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21. – P. 6293. [[CrossRef](#)].
34. Shokri-Kojori, E. B-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation / E. Shokri-Kojori, G. J. Wang, Wiers et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – № 115. – P. 4483–4488.
35. Shuvaev, A. The role of ion channels expressed in cerebral endothelial cells in the functional integrity of the blood-brain barrier (Review) / A. Shuvaev, N. Kuvacheva, A. Morgun et al. // *Sovrem. Tehnol. V Med.* – 2016. – № 8. – P. 241–250.

36. Straub, R. How the immune system puts the brain to sleep / R. Straub, D. Mannel // *Nat. Med.* – 1999. – № 5. – P. 877–879.
37. Varatharaj, A. The blood-brain barrier in systemic inflammation / A. Varatharaj, I. Galea // *Brain Behav. Immun.* – 2017. – № 60. – P. 1–12.
38. Voirin, A. C. Sera of elderly obstructive sleep apnea patients alter blood-brain barrier integrity in vitro: A pilot study / A. C. Voirin, S. Celle, N. Perek, F. Roche // *Sci. Rep.* – 2020. – № 10. – P. 11309.
39. Wang, Y. Neuropilin-1 modulates interferon-gamma-stimulated signaling in brain microvascular endothelial cells / Y. Wang, Y. Cao, A.K. Mangalam et al. // *J. Cell Sci.* – 2016. – № 129. – P. 3911–3921.
40. Zielinski, M. R. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression / M. R. Zielinski, Y. Kim, S.A. Karpova et al. // *Neurosci. Lett.* – 2014. – № 580. – P. 27–31.

References

1. Alam, S. B., Willows, S., Kulka, M., Sandhu, J. K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.*, 2020, no 27, pp. 2348–2360.
2. Bellon, M., Schwebelin, C., Lambeng, N. et al. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, cial1165.
3. Benedict, C., Cedernaes, J., Giedraitis, V. et al. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men. *Sleep*, 2014, no 37, pp. 195–198.
4. Bleau, C., Filliol, A., Samson, M. et al. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *J. Virol.*, 2015, no 89, pp. 9896–9908.
5. Burks, S. M., Rosas-Hernandez, H., Alenjandro Ramirez-Lee, M. et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? *Brain Behav. Immun.*, 2021, no 95, pp. 7–14.
6. Callies, C., Fels, J., Liashkovich, I. et al. Membrane potential depolarization decreases the stiffness of vascular endothelial cells. *J. Cell Sci.*, 2011, no 124, pp. 1936–1942.
7. Daulatzai, M. A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2017, no 95, pp. 943–972.
8. Elbeshlawi, I., AbdelBaki, M. S. Safety of gadolinium administration in children. *Pediatr. Neurol.*, 2018, no 86, pp. 27–32.
9. Hamming, W. T., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, no 203, pp. 631–637.
10. He, J., Hsuchou, H., He, Y. et al. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J. Neurosci.*, 2014, no 34, pp. 14697–14706.
11. Heye, A. K., Culling, R. D., Valdes Hernandez, M. C. et al. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage Clin.*, 2014, no 6, pp. 262–274.
12. Hiltunen, T., Kantola, J., Abou Elseoud, A., Lepola, P., Suominen, K., Starck, T., Nikkinen, J., Remes, J., Tervonen, O., Palva, S. et al. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *J. Neurosci.*, 2014, no 34, pp. 356–362.
13. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Pohlmann, S. A multibasic cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol. Cell.*, 2020, no 78, pp. 1–6.

14. Huang, Y., Zhao, N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: A web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.*, 2020, no 288, p. 112954.
15. Hurtado-Alvarado, G., Becerril-Villanueva, E., Contis-Montes, O. A. et al. The yin/yang of inflammatory status: Blood-brain barrier regulation during sleep. *Brain Behav. Immun.*, 2018, no 69, pp. 154–166.
16. Hurtado-Alvarado, G., Dominguez-Salazar, E., Pavon, L. et al. B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: Low-grade inflammation may be the link. *J. Immunol. Res.*, 2016, p. 4576012.
17. Hurtado-Alvarado, G., Velazquez-Moctezuma, J., Gomez-Gonzalez, B. Chronic sleep restriction disrupts interendothelial tight junctions in the hippocampus and increases blood-brain barrier permeability. *J. Microsc.*, 2017, no 268, p. 28–31.
18. Jahrami, H., BaHamam, A. S., Bragazzi, N. L. et al. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2021, no 17, pp. 299–313.
19. Kaller, M. O., An, J. *Contrast Agent Toxicity*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537159/> (accessed: 10.05.2021).
20. Li, K., Wei, P., Qin, Y., Wei, Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? *Medicine*, 2017, no 96, e6850.
21. Martinez-de-Quel, O., Suarez-Iglesias, D., Lopez-Flores, M., Perez, C. A. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Appetite*, 2021, no 158, p. 105019.
22. Mayi, B. S., Leibowitz, J. A., Woods, A. T. et al. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, no 17, e1009153.
23. Mazza, C., Ricci, E., Biondi, S. et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the covid-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, no 17, 3165.
24. Okun, M. L., Coussons-Read, M., Hall, M. Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women. *Brain Behav. Immun.*, 2009, no 23, pp. 351–354.
25. Pan, W., Kastin, A. J. TNFalpha transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice. *Exp. Neurol.*, 2002, pp. 193–200.
26. Paniz-Mondolfi, A., Bryce, C., Grimes, Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.*, 2020, no 92, pp. 699–702.
27. Partinen, M., Kronholm, E. *Epidemiology: Principles and application in sleep medicine. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*. Ed. by S. Chokroverty. New York, NY, USA: Springer, 2017, 4th ed., pp. 485–521.
28. Peiris, J. S., Lai, S. T., Poon, L. L. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003, no 361, pp. 1319–1325.
29. Revest, P. A., Jones, H. C., Abbott, N. J. Transendothelial electrical potential across pial vessels in anaesthetised rats: A study of ion permeability and transport at the blood-brain barrier. *Brain Res.*, 1994, no 652, pp. 76–82.
30. Roman-Goldstein, S., Clunie, D., Stevens, D. et al. Osmotic blood-brain barrier disruption: CT and radionuclide imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1994, no 15, pp. 581–590.
31. Saunders, N. R., Dziegielewska, K. M., Mollgard, K., Habgood, M. D. Markers for blood-brain barrier integrity: How appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives. *Front. Neurosci.*, 2015, no 9, p. 385.
32. Semyachkina-Glushkovskaya, O., Esmat, A., Bragin, D. et al. Phenomenon of music-induced opening of the blood-brain barrier in healthy mice. *Proc. R. Soc. B*, 2020, no 287, 20202337.
33. Semyachkina-Glushkovskaya, O., Postnov, D., Penzel, T., Kurths, J. Sleep as a novel biomarker and a promising therapeutic target for cerebral small vessel disease: A review

focusing on Alzheimer's disease and the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, no 21, p. 6293. [[CrossRef](#)].

34. Shokri-Kojori, E., Wang, G. J., Wiers et al. B-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, no 115, pp. 4483–4488.

35. Shuvaev, A., Kuvacheva, N., Morgun, A. et al. The role of ion channels expressed in cerebral endothelial cells in the functional integrity of the blood-brain barrier (Review). *Sovrem. Tehnol. v Med.*, 2016, no 8, pp. 241–250.

36. Straub, R., Mannel, D. How the immune system puts the brain to sleep. *Nat. Med.*, 1999, no 5, pp. 877–879.

37. Varatharaj, A., Galea, I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav. Immun.*, 2017, no 60, pp. 1–12.

38. Voirin, A. C., Celle, S., Perek, N., Roche, F. Sera of elderly obstructive sleep apnea patients alter blood-brain barrier integrity in vitro: A pilot study. *Sci. Rep.*, 2020, no 10, p. 11309.

39. Wang, Y., Cao, Y., Mangalam, A. K. et al. Neuropilin-1 modulates interferon-gamma-stimulated signaling in brain microvascular endothelial cells. *J. Cell Sci.*, 2016, no 129, pp. 3911–3921.

40. Zielinski, M. R., Kim, Y., Karpova, S. A. et al. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neurosci. Lett.*, 2014, no 580, pp. 27–31.