

# ПРОМЕНИ ЛИ COVID-19 ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ИСХЕМИЧНИЯ МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ?



проф. г-р **Димитър Масларов**, гмн

Клиника по нервни болести, Университетска ПМБАЛ „Св. Йоан Кръстител“, МУ-София

**ИНФЕКЦИЯТА** със SARS-CoV-2 е свързана с повишена честота на неврологични прояви като аносмия/ хипосмия, главоболие, мозъчно-съдови инциденти, остър трансверзален миелит, миофасциален синдром, нарушения на съня, нарушени паметови способности, „мозъчна мъгла“ (Brain fog), депресия и тревожност, Guillain-Barré Syndrome, енцефалити и енцефалопатии и др. Сред всички известни до момента синдроми, острата енцефалопатия е най-често срещаният неврологичен синдром. Четири възможни патофизиологични механизми изглежда са свързани с тромбемболизъм и инсулт при пациенти с диагноза COVID-19: имуномедирана тромбоза и хиперкоагулопатия, алтернативен път на ренин-ангиотензиновата система, кардиоемболия и свързана с COVID-19 кардиопатия, и SARS-CoV-2-медирано увреждане на невровакуларната единица.

**АСТРОЦИТИТЕ В МОЗЪКА** осигуряват трофиката на невроните и поддържат нормалната мозъчна функция. Като такива те се считат за ключови клетки, осигуряващи хомеостазата в ЦНС. Освен това астроцитите осигуряват благоприятна среда за подпомагане на репликацията на вируси, тъй като те подпомагат аеробната гликолиза. Тази специална адаптация на метаболизма е известна при бързо делящи се клетки и при клетки, подложени на пластични промени, въпреки наличието на адекватни нива на кислород. Следователно невроинфекцията допринася за патофизиологията на COVID-19 чрез нарушена астроглиална функция. Инфектираните астроцити могат да обяснят някои от неврологичните синдроми като умора, депресия и „мозъчна мъгла“.

**ПЕРИЦИТИТЕ СА КЛЕТКИ**, открити в най-малките кръвоносни съдове в човешкото тяло, включително и в мозъка. При експериментални проучвания е установено, че при заразяване със SARS-CoV-2 се блокира функцията на рецепторите, разположени върху перицитите, което причинява свиване на капилярите и намаляване на кръвоснабдяването в съответната зона. Перицитите участват в поддържането на нормалната мозъчно-съдова функция и играят важна роля в патогенезата на исхемичния инсулт.

Човешките коронавируси (CoVs) са идентифицирани за първи път в средата на 60<sup>-те</sup> години на миналия век и са наречени така заради короната от шипове по повърхността им. Новооткритият през 2019 г. тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) принадлежи към b-CoV, които също

включват SARS-CoV близоизточен респираторен синдром (MERS-CoV), човешки коронавирус OC43 и HKU1 (HCoV-OC43 и HCoV-HKU1). Основните целеви клетки за SARS-CoV-2 са епителните клетки на дихателния и стомашно-чревния тракт, които съдържат ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2), който се използва

от вируса за навлизане в клетките. Всъщност има вече немало доказателства, че SARS-CoV-2 засяга централната нервна система (ЦНС), чрез която също допринася към патофизиологията на COVID-19. Нелучайно, над 40% от пациентите с COVID-19 проявяват поне един неврологичен симптом, а почти 30% от па-

**Ключови гumi:**

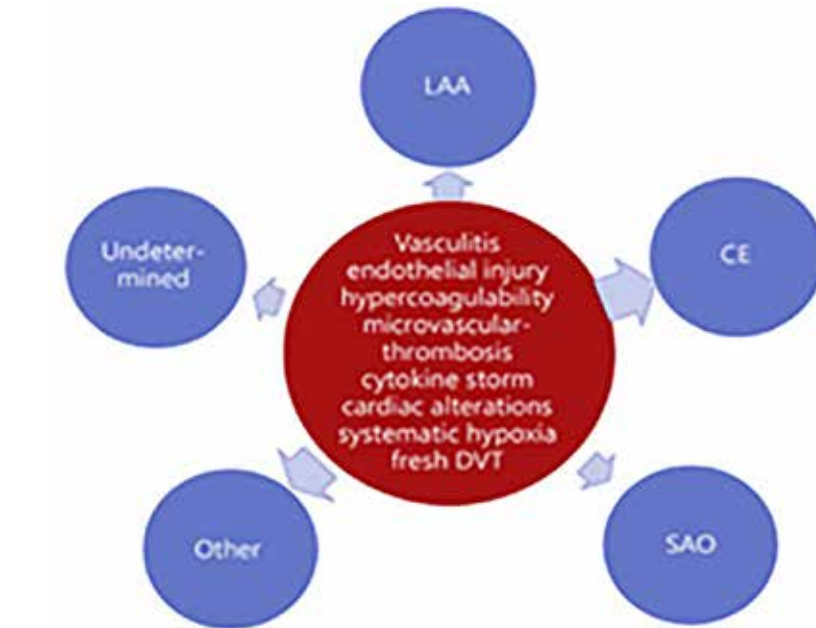
мозъчен инсулт, COVID-19, патофизиологични механизми, кръвно-мозъчна бариера, астроцити, перицити

циентите имат дълготрайни когнитивни нарушения<sup>[1]</sup>. При изследвания се установяват повишени нива на възпалителни цитокини (IL-6, CXCL8, CXCL10, TGF-β1) в ликвора седмици след инфектирането с COVID-19. Възможни допринасящи фактори за развитието на тези симптоми са: лошо качество на съня, чувство на самота и депресия, повишен стрес или безпокойство, диетични промени, намалена физическа активност или странични ефекти от някои лекарства.

Инфекцията със SARS-CoV-2 засяга човешкия организъм понякога тежко, като може да нанесе увреждания върху различни органи и системи: дихателна, сърдечно-съдова, гастроинтестинална и др. Вирусът SARS-CoV-2 е свързан и с ред неврологични прояви и усложнения, с което се повдига въпросът за директната невротропност и невропатогенност на коронавируса.

Инфекцията със SARS-CoV-2 е свързана с повишена честота на неврологични прояви като: anosmia/хипосмия, главоболие, мозъчно-съдови инциденти, остър трансверзален миелит, миофасциален синдром, нарушения на съня, нарушени паметови способности, „мозъчна мъгла“ (Brain fog), депресия и тревожност, Guillain-Barré Syndrome, енцефалити и енцефалопатии и др.

Постепенно става все по-ясно как COVID-19 уврежда мозъка. Доскоро се считаше, че кръвно-мозъчната бариера пречи на директното проникване на вируса към централната нервна система. Нови доказателства сочат, че вирусът може да атакува директно нервните клетки, да намали притока на кръв към структурите на централната нервна система или да задейства производството на имунни молекули, кои-



**Фигура 1:** Механизми за мозъчен инсулт при COVID-19<sup>[3]</sup>. (CE – сърдечен емболизъм, SAO – оклузия на малки артерии, LAA – атеросклероза на големи артерии)

то увреждат невроните.

Сред всички известни до момента синдроми, острата енцефалопатия е най-често срещаният неврологичен синдром, който се проявява при 50 до 80% от пациентите. Този процент се увеличава с възрастта и при пациенти, лекувани в условията на реанимация. Продължителният престой в интензивно отделение може да причини развитието на енцефалопатии, невропатии и миопатии. Преживелите дългосрочно лечение в интензивно отделение трябва да се оценяват за когнитивни увреди, психическа и/или физическа инвалидизация, за да се предотврати т.нар. „синдром след лечение в интензивно отделение“.

В едно проучване на Оксфордския университет върху 236 379 пациенти, публикувано в сп. *Lancet* през април 2021 г., е правен анализ на данни от “trinet x” (електронна мрежа от здравни досиета на 81 млн. пациенти) и е сравнена честотата на въз-

никналите неврологични и психиатрични заболявания с тази след грип и други респираторни инфекции<sup>[2]</sup>. Анализът на корелацията на неблагоприятните последици с тежестта на инфекцията (хоспитализация, интензивна терапия, енцефалопатия) показва, че при над 1/3 от изследваните е поставена неврологична или психиатрична диагноза.

Всеки трети оздравял от COVID-19 развива психически проблеми (депресия или страхова невроза) до 6 месеца след преболеването. Сред цялата кохорта пациенти, диагностицирани с COVID-19, прогнозната честота на неврологична или психиатрична диагноза през следващите 6 месеца е 33.62% (46.42% за пациентите, лекувани в интензивни отделения – ИО), като 12.84% имат поставена такава диагноза за първи път<sup>[2]</sup>.

По отношение на индивидуалните диагнози в резултатите от про-

учването сред цялата кохорта с COVID-19 се отбелязват:

- 0.56% мозъчен кръвоизлив (2.66% в ИО).
- 2.10% исхемичен инсулт (6.92% за ИО).
- 0.11% Паркинсонизъм (0.26% за ИО).
- 0.67% геменция (1.74% за ИО).
- 17.39% тревожно разстройство (19.5% за ИО).
- 1.40% психотично разстройство (2.77% за ИО).

## Патофизиологични механизми

Четири възможни патофизиологични механизми изглежда са свързани с тромбемболизъм и инсулт при пациенти с диагноза COVID-19<sup>[3]</sup>:

- Имуномедирана тромбоза и хиперкоагулопатия.
- Алтернативен път на ренин-ангиотензиновата система (RAS).
- Кардиоемболия и свързана с COVID-19 кардиопатия.
- SARS-CoV-2-медирано увреждане на невровакуларната единица.

Активиране на коагулационния път с повишени D-димер и фибриноген са обща черта на много лица с тежка инфекция с COVID-19<sup>[4]</sup>. Тази коагулопатия, наречена „коагулопатия, предизвикана от сепсис“ (SIC), е свързана с индуцираното от инфекция системно възпаление и може да допринесе за повишения риск от тромбоза и инсулт. Също така, наличието на антифосфолипидни (aPL) антитела, включително IgA антикардиолипин антитела и IgA и IgG

бета 2 гликопротеин I антитела, се съобщава при тежко инфектирани пациенти с множество мозъчни инфаркти. Хиперкоагулацията може да доведе до исхемичен инсулт, венозен тромбемболизъм и парадоксална емболия, което може да обясни развитието на инсулт от запушване на голям съд при млади хора без съдови рискови фактори<sup>[5]</sup>.

COVID-19, подобно на други корона-вируси, използва рецептор на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE-2) за навлизане в клетките. Този рецептор се експресира в белите дробове, сърцето, бъбреците и съдовия ендотел. Директната вирусна инвазия на ендотелните клетки причинява възпаление – ендотелит, който е възможно да бъде една от причините за тромботичните усложнения на COVID-19<sup>[6]</sup>. Освен това, свързването на SARS-CoV-2 с ACE-2 рецептора причинява изчерпване на наличността му чрез ендоцитоза и в крайна сметка понижаване на ренин-ангиотензин системата (RAS). Това може също да доведе до увеличена симпатикова активност, нарушена авторегулация на артериалното налягане и вазоконстрикция с последваща мозъчна исхемия. Непрекъснатото и неконтролирано активиране на имунната система, причинена от вирусната инфекция, с последващо прекомерно освобождаване на цитокини, т.нар. „цитокинова буря“, е също причина за увреждане на мозъка по време на COVID-19. Цитокините/хемокините потенцират атеросклерозата и руптуриране на атеросклеротични плаки и насложена тромбоза<sup>[7]</sup>. Различни механизми водят до сърдечни аритмии и интракардиално образуване на тромби, вероятно потенцирано от хиперкоагулобилитета и нарастване на риска от кардиоем-

боличен инсулт<sup>[8]</sup>.

Някои хора с COVID-19 са особено податливи на увреждане от хипоксемията в резултат на вече съществуваща интракраниална стеноза поради несъответствие между доставката на кислород и нуждите<sup>[9]</sup>. По такъв начин вторична церебрална хипоперфузия при дисрегулация на RAS може да увеличи риска от инсулт както на голям съд, така и на малък и най-вече в зоните с гранично кръвоснабдяване (BZI).

Мозъчните хеморагии, свързани с COVID-19, са много по-рядко срещани от исхемичните удари<sup>[10]</sup>. Някои механизми, спомагащи за повишен риск от исхемичен инсулт при пациенти с COVID-19, също може да играе роля в развитие на хеморагия. Афинитетът на SARS-CoV-2 към ACE2 рецепторите може да позволи на вируса да увреди директно интракраниалните артерии, което води до разкъсване на съдовата стена. Също така, понижаване на RAS може да повиши кръвното налягане и съответно риска от хеморагичен инсулт при хипертоници. Целостта на BBB може да бъде нарушена от масивното освобождаване на цитокини и протеази, което съпровожда имунния отговор към SARS-CoV-2 инфекция. Така могат да се обяснят и случаите на хеморагична задна обратима енцефалопатия синдром (PRES) и хеморагична трансформация на исхемичните инсулти, които са докладвани при пациенти с COVID-19.

Според няколко проучвания преобладава оклузия на големи съдове (LVO). Инфекцията със SARS-CoV-2 е свързана с протромботично състояние, причиняващо венозен и артериален тромбоемболизъм и повишени нива на D-димер. В допълнение към хиперкоагулацията са предложени и

два други механизма – включително васкулит и кардиомиопатия, причиняващи различни подтипове на исхемичен инсулт<sup>[11]</sup>. Трябва да се отбележи, че при COVID-19 много оклузии на големи артерии може да не се дължат на атеросклероза, а на емболизация. Васкулитът на ЦНС, дължащ се на COVID-19, е описан като рядка причина за множество исхемични инсулти с нормален коагулационен статус при млади пациенти. Експресията на ACE2 рецептора в неврони и мозъчни ендотелни клетки показва по-високо ниво на инвазивност за SARS-CoV-2 в сравнение с други коронавируси (SARS и блискоизточен респираторен синдром). *Varga et al.*<sup>[9]</sup> са доказали директна вирусна инфекция на ендотелните клетки и дифузно ендотелно възпаление. Тази ендотелна дисфункция може да доведе до вазоконстрикция и разрушаване на кръвно-мозъчната бариера с церебрална исхемия и възпаление. Резултатите от невроизобразяващи изследвания предполагат възможността за увреждане на малките интракраниални съдове при разпределението на дисталните перфориращи артерии. Асоциацията на исхемични и хеморагични лезии предполага васкулит. Септично-подобната коагулопатия допълнително може да доведе до церебрална венозна тромбоза (CVT), белодробна емболия и в крайна сметка дисеминирана интравазална коагулопатия при пациенти с COVID-19.

Астроцитите в мозъка осигуряват трофиката на невроните и поддържат нормалната мозъчна функция. Като такива те се считат за ключови клетки, осигуряващи хомеостазата в ЦНС<sup>[12]</sup>. Освен това астроцитите осигуряват благоприятна среда за подпомагане на репликацията на вируси, тъй като те подпомагат

аеробната гликолиза. Тази специална адаптация на метаболизма е известна при бързоделещи се клетки и при клетки, подложени на пластични промени, въпреки наличието на адекватни нива на кислород. Явлението е известно като „ефект на Warburg“, описан при раковите клетки. Следователно невруинфекцията допринася за патофизиологията на COVID-19 чрез нарушена астроглиална функция. Инфектираните астроцити могат да обяснят някои от неврологичните синдроми като умора, депресия и „мозъчна мъгла“. Астроцитите вероятно функционират неправилно в резултат от засягане на генната експресия.

Друг аспект, който трябва да бъде изяснен в бъдещи проучвания, е дали активирането на астроцитите, което евентуално настъпва след SARS-CoV-2 инфекция, засяга целостта на BBB. Астроцитите са структурно и функционално важни за функцията на BBB, тъй като те обвиват мозъчните капилляри и осигуряват необходими разтворими сигнални фактори за образуване на тесни връзки<sup>[13,14]</sup>. Възможно е астроцитна инфекция и/или активиране да водят до нарушаване на тази бариера, което води до инвазия на токсични молекули и имунни клетки в мозъка.

Подобно на други вируси (напр. грипен вирус, ХИВ и херпес симплекс вирус тип 1), които нахлуват в ЦНС и се активират възпалителни и имунни отговори<sup>[15,16]</sup>, инфекцията със SARS-CoV-2 сама по себе си може да бъде експозом фактор (т.е. всички негенетични експозиции на индивида през целия му живот), допринасящ за риска за развитие на неврологични разстройства. Външните фактори, като замърсяване на въздуха, диетата с високо съдържание на мазнини,

консумация на рафинирани въглехидрати, консумацията на никотин и някои лекарства, се предполага, че оказват влияние върху хода на заболяването при COVID-19 чрез нивото на ACE2 експресия и възпаление в специфични тъкани<sup>[17,18]</sup>. По аналогия, COVID-19 може да бъде известна степен да бъде свързан с чревната микробиота и механизмите на врождения имунитет. При стареене и различни патологични астроцитите претърпяват морфофункционално ремоделиране, включително атрофия, астения и загуба на функция<sup>[19-21]</sup>.

Перицитите са клетки, открити в най-малките кръвоносни съдове в човешкото тяло, включително и в мозъка. При експериментални проучвания е установено, че при заразяване със SARS-CoV-2 се блокира функцията на рецепторите, разположени върху перицитите, което причинява свиване на капиллярите и намаляване на кръвоснабдяването в съответната зона. Перицитите участват в поддържането на нормалната мозъчно-съдова функция и играят важна роля в патогенезата на исхемичния инсулт. Терапевтични стратегии, насочени към перицитите, биха могли да бъдат ефективни при лечение на исхемичен инсулт.

Протеинът RGS5, който регулира съдовото развитие, беше идентифициран като биомаркер на перицитите<sup>[22]</sup>. *Ozen et al.*<sup>[23]</sup> установяват, че броят на перицитите се увеличава и щетите на BBB са намалели значително след като RGS5 генът е блокиран в експериментални модели на мозъчен инсулт.

Акваторин-4 AQP4 е протеин на водния канал, експресиран върху астроцитите и играе важна роля за целостта на BBB. Tight junction proteins (TJs) имат важна роля в



поддържането на BBB, и техните уникалната експресия в мозъка корелира с BBB пропускливостта. При остър инсулт има разграждане на TJs, което води до загуба на съдова цялост. По този начин насочването към RGS5 може да бъде потенциална терапевтична стратегия за лечение на исхемичен инсулт.

Sun M. et al.<sup>[24]</sup> установяват, че делецията на сентрин/SUMO-специфична протеаза 1 (SENP1) в пероцитите намаляват размера на инфаркта и дъвигателната дисфункция след мозъчна исхемия, но няма ефект върху когнитивните функции. Те също установяват, че нокдаунът на SENP1 в пероцитите активира апоптозата и разрушава целостта на клетъчна бариера in vitro. Тези констатации предполагат, че насочването SENP1 в пероцитите може да бъде нов терапевтичен метод за исхемичен инсулт<sup>[24]</sup>.

Друго проучване установява, че намаляването на церебровентрикуларен плейотропин PTN (невротрофичен растежен фактор), извлечен от пероцит, прави невроните уязвими към исхемично увреждане. Това проучване показва, че загубата на пероцити е тясно свързана с остър циркулаторен колапс и загуба на PTN. Тези констатации предполагат, че прилагането на PTN може да бъде потенциален терапевтичен метод<sup>[25]</sup>.

Shibahara, T. et al.<sup>[26]</sup> демонстрират, че чрез тромбозитно-свързания растежен факторен рецептор (PDGFR) може да се подпомогне функционалното възстановяване след остър исхемичен инсулт чрез засилване на образуването на перинфарктни олигодендроцити и астроцити пролиферация.

Освен това, пероцитите развиват

мултипотентност след експериментална исхемия при мишки, и тези индуцирани от исхемия мултипотентни стволови клетки (iSCs) може да допринесат за процеса на невrogenеза. Това свойство на пероцитите обещава голям потенциал в лечението на мозъчно-съдовите заболявания<sup>[27]</sup>. Пероцити от индуцирани плурипотентни стволови клетки (iPSC) също се очаква да бъдат използвани в автотрансплантационна терапия при исхемичен инсулт<sup>[28,29]</sup>. Въпреки че е постигнат значителен напредък в идентифициране функцията на пероцитите в патогенезата на исхемичен инсулт, доста ключови въпроси остават. Понастоящем все още няма пероцит-специфични маркери. Освен това пероцитите са разнообразни популации и различните видове пероцити могат да играят различни роли при мозъчна исхемия.

Телемедицината има нарастваща роля в оценката и лечението на острия инсулт в настоящата пандемична обстановка – в оценката на инсульта в амбулаторно и стационарно ниво, при проследяване на пациенти с тежки неврологични дефицити или дори при включване на пациенти с инсулт в изследователски проучвания. Въпреки това тя никога няма да замени клиничния преглед и непосредствения контакт пациент-лекар. Ролята на телемедицината в ерата на пандемията от COVID-19 ще разкрие обаче важни бъдещи перспективи за преоткриване на грижите за инсулт в световен мащаб.

Вече знаем, че SARS-CoV-2 може да бъде свързан с повишен риск от остър инсулт, най-често исхемичен<sup>[30]</sup>. *И все пак, какви подтипове исхемичен инсулт са по-чести при пациенти с инфекция с COVID-19? Ако полу-*

чим отговор на този въпрос, може да успеем да предприемем допълнителни стъпки към целенасочено лечение на исхемичен инсулт при COVID-19 и да поговорим прогностичрането на резултатите, което е важно в настоящата и бъдещи епидемични ситуации. ■

#### КНИГОПУС:

1. Busdon A. E. MD. The hidden long-term cognitive effects of COVID-19, Harvard University, Author at Harvard Health Blog, October 08, 2020, updated March 04, 2021.
2. Taquet M., J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, P.J. Harrison. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. Open Access Published April 06, 2021. DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
3. Spence J.D., G.R. de Freitas, L.C. Pettigrew, D.S. Liebeskind et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020 Jul 20; 49(4):451-458.
4. Weirne D. J. et al. Characteristics of ischemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* Published Online First: 30 April 2020. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586 https://jnnp.bmj.com/content/early/2020/04/30/jnnp-2020-323586.
5. Jeffrey M. Katz, MD; Richard B. Libman, MD; Jason J. Wang, PhD; Pina Sanelli, MD; Christopher G. Filippi, MD; Michele Gribko, DNP; Steven V. Pacia, MD; Ruben I. Kuzniyev, MD; Souheil Najjar, MD; Salman Azhar, MD. *Cerebrovascular Complications of COVID-19*. https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.120.031265.
6. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;0(0).
7. David Spence J., Gabriel R. de Freitas, L. Creed Pettigrew, Hakan Ay, David S. Liebeskind, Carlos S. Kase, Oscar H. Del Brutto, Graeme J. Hankey, Narayanaswamy Venkatasubramanian. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. DOI: 10.1159/000509581.
8. Harafi R., P.-A. Roger, B. Perin, G. Kucharski, N. Deleval, F. Dallery, D. Michel, L. Hacein-Bey, J.-P. Pruvo, O. Outteryck, and J.-M. Constans. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol* 41:1384-87 Aug 2020 www.ajnr.org.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;617:36-9-20.
10. Cavalanti D.D., E. Raz, M. Shapiro, S. Dehkharghani, S. Yaghi, K. Lillemoe, E. Nossek, J. Torres, R. Jain, H.A. Rina, A. Radmanesh, and P.K. Nelson. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *Cavalanti Aug 2020 www.ajnr.org*.
11. Klein D. E., Richard Libman, Claudia Kirsch, COVID-19 in the Young. *Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases* (2020). doi:https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989.
12. Venkhrassky, A., Augusto-Oliveira, M., Pivori unas, A., Popov, A., Brazhe, A., and Semyanov, A. (2020). Astroglial asthenia and loss of function, rather than reactivity, contribute to the ageing of the brain. *PLoS One*. [Online ahead of print]. doi: 10.1007/s00424-020-02465-3.
13. Cabezas, R., Avila, M., Gonzalez, J., El-Bachá, R. S., Báez, E., Garcia-Segura, L. M., et al. (2014). Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 8:211. doi: 10.3389/fncel.2014.00211.
14. Colombo, E., and Farina, C. (2016). Astrocytes: key Regulators of Neuroinflammation. *Trends Immunol.* 37, 608-620. doi: 10.1016/j.it.2016.06.006
15. De Chiara, G., Marocci, M. E., Sgarbanti, R., Civitelli, L., Ripoli, C., Piacentini, R., et al. (2012). Infectious agents and neurodegeneration. *Mol. Neurobiol.* 45, 614-638. doi: 10.1007/s12035-012-8320-7.
16. Zhou, L., Miranda-Saksena, M., and Saksena, N. K. (2013). Viruses and neurodegeneration. *Virology*. 10:172. doi: 10.1186/1743-422x-10-172.
17. Naughton, S. X., Rawal, U., Harary, J. M., and Pasinetti, G. M. (2020). The role of the exposome in promoting resilience or susceptibility after SARS-CoV-2 infection. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 30, 776-777. doi: 10.1038/s41370-020-0232-4.
18. Hu, H., Zheng, Y., Wen, X., Smith, S. S., Nizomov, J., Frishe, J., et al. (2021). An external exposome-wide association study of COVID-19 mortality in the United States. *Sci. Total Environ.* 768, 144832-144832. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144832.
19. Piata, A., Lebedeva, A., Denisov, P., Nosova, O., Poshnikova, T. Y., Pimashkin, A., et al. (2018). Astrocytic Atrophy Following Status Epilepticus Parallels Reduced Ca<sup>2+</sup> Activity and Impaired Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 11:215. doi: 10.3389/fnmol.2018.00215.
20. Venkhrassky, A., Parpura, V., Rodriguez-Arellano, J. J., and Zorec, R. (2019). Astroglia in Alzheimer's Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1175, 273-324.
21. Venkhrassky, A., Parpura, V., Vardjan, N., and Zorec, R. (2019). Physiology of Astroglia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1175, 45-91.
22. Bondjers, C., Kalén, M., Hellström, M., Scheidel, S. J., Abramsson, A., Renner, O., et al. (2003). Transcription profiling of platelet-derived growth factor-Bdeficient mouse embryos identifies RGS5 as a novel marker for pericytes and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Pathol.* 162, 721-729. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63868-0.
23. Özen, I., Deierborg, T., Miharada, K., Padel, T., Englund, E., Genové, G., et al. (2014). Brain pericytes acquire a microglial phenotype after stroke. *Acta Neuropathol.* 128, 381-396. doi: 10.1007/s00401-014-1295-x.
24. Sun, M., Chen, X., Yin, Y. X., Gao, Y., Zhang, L., Chen, B., et al. (2020). Role of pericyte-derived SENP1 in neuronal injury after brain ischemia. *CNS Neurosci. Ther.* 26, 815-828. doi: 10.1111/cns.13398.
25. Nikolakopoulou, A. M., Montagne, A., Kisler, K., Dai, Z., Wang, Y., Huuskonen, M. T., et al. (2019). Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss. *Nat. Neurosci.* 22, 1089-1098. doi: 10.1038/s41593-019-0434-z.
26. Shibahara, T., Ago, T., Nakamura, K., Tachibana, M., Yoshikawa, Y., Komori, M., et al. (2020). Pericyte-mediated tissue repair through PDGFRβ promotes peri-infarct astroglial oligodendrogenesis and functional recovery after acute ischemic stroke. *eNeuro* 7:ENEURO.0474-19.2020.
27. Geranmayeh, M. H., Rahbarghazi, R., and Farhudi, M. (2019). Targeting pericytes for neurovascular regeneration. *Cell Commun. Signal.* 17:26.
28. Faal, T., Phan, D. T. T., Davyan, H., Scarfone, V. M., Varady, E., Blurton-Jones, M., et al. (2019). Induction of mesoderm and neural crest-derived pericytes from human pluripotent stem cells to study blood-brain barrier interactions. *Stem Cell Rep.* 12, 451-460. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.01.005.
29. Stebbins, M. J., Gasfriend, B. D., Canfield, S. G., Lee, M.-S., Richards, D., Fabian, M. G., et al. (2019). Human pluripotent stem cell-derived brain pericyte-like cells induce blood-brain barrier properties. *Sci. Adv.* 5:eau3735. doi: 10.1126/sciadv.aau3735.
30. Namroni, S., Rosa de Groot, Steven Bell and Hugh S Markus. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, 2021, Vol. 16(2) 137-149.