

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Мисирова И.А.¹, Борукаева И.Х.¹, Карданова Л.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

В статье рассмотрены основные современные представления об этиологии и патогенетических механизмах развития коронавирусной инфекции COVID-19. Важную роль в патогенезе играет повышение сосудистой проницаемости мембран с развитием экссудативных процессов в результате действия вируса на интерстициальную ткань легких, что приводит к разрушению сурфактанта, коллапсу альвеол, нарушению диффузионной способности легких и развитию острого респираторного дистресс-синдрома. При коронавирусной инфекции усиливается эмиграция лимфоцитов в легочную ткань, развивается лимфопения, в результате чего снижается иммунная защита с развитием оппортунистических бактериальных и микотических инфекций бронхолегочной системы. Высокие уровни основных провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови: фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, вызывающих «цитокиновый шторм», служат причиной возникновения гипервоспалительной реакции в легких, а затем полиорганной недостаточности. Высокие уровни экспрессии IL-1 β , интерферона (ИФН- γ), белка-10 (protein-10) активизируют клеточный ответ через стимуляцию Т-хелперов 1 типа (Th1), что можно считать ключевым событием в стимуляции специфического иммунитета. У пациентов с COVID-19 также повышается уровень секретируемых Th2 цитокинов IL-4 и IL-10, обладающих противовоспалительным эффектом. Уровни цитокина IL-2 и цитокина IL-6 в сыворотке у пациентов с COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания. Репликация вируса в эпителиальных клетках дыхательных путей вызывает повышение уровня IL-1 β , запускает пироптоз, повышение сосудистой проницаемости капилляров и прогрессирование воспалительного ответа. Важным моментом повреждения тканей и органов является высвобождение митохондриальных белков (n-FP, кардиолипин) и митохондриальной ДНК, которые участвуют в образовании молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением и активирующими врожденный иммунный ответ с увеличением секреции провоспалительных цитокинов, интерферонов I типа и хемокинов. Постоянно расширяющиеся представления о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 позволяют разрабатывать новые подходы в лечении пациентов, предотвращающие развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, патогенез, иммунологический статус, цитокины, острый респираторный дистресс-синдром.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Misirova I.A.¹, Borukaeva I.Kh.¹, Kardanova L.D.¹

¹Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekova, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

In the article the main modern ideas about etiology and pathogenetic mechanisms of COVID-19 coronavirus infection are considered. An important role in the pathogenesis is played by increased vascular membrane permeability with the development of exudative processes as a result of the virus action on the interstitial lung tissue, which leads to surfactant destruction, alveolar collapse, impaired lung diffusion capacity and development of acute respiratory distress syndrome. In coronavirus infection there is increased emigration of lymphocytes into the lung tissue, lymphopenia develops, resulting in reduced immune protection with the development of opportunistic bacterial and mycotic infections of the bronchopulmonary system. High levels of major pro-inflammatory cytokines in peripheral blood plasma: tumor necrosis factor alpha (TNF- α), cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, causing a "cytokine storm", cause a hyperinflammatory reaction in the lungs and then multiple organ failure. High levels of IL-1 β , interferon (IFN- γ), and protein-10 (protein-10) expression activate the cellular response through type 1 (Th1) T-helper stimulation, which can be considered a key event in stimulating specific immunity. Patients with COVID-19 also have increased levels of the secreted Th2 cytokines IL-4 and IL-10, which have anti-inflammatory effects. Serum levels of cytokine IL-2 and cytokine IL-6 in patients with COVID-19 correlate positively with disease severity. Virus replication in airway epithelial cells causes increased levels of IL-1 β , triggers pyroptosis, increased vascular capillary permeability, and progression of the inflammatory response. An important point of tissue and organ damage is the release of mitochondrial proteins (n-FP, cardiolipin) and mitochondrial DNA, which are involved in the formation of damage-associated molecular patterns

that activate the innate immune response with increased secretion of proinflammatory cytokines, type I interferons and chemokines. Constantly expanding understanding of the pathogenesis of COVID-19 coronavirus infection allows the development of new approaches in the treatment of patients, preventing the development of severe complications.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, pathogenesis, immunological status, cytokines, acute respiratory distress syndrome.

Эпидемия COVID-19 внезапно вторглась в нашу жизнь и приобрела масштаб пандемии. Учитывая тяжелые медицинские и социально-экономические последствия пандемии, считаем, что изучение основных патогенетических механизмов развития этого заболевания крайне важно. Несмотря на постоянно обновляемые рекомендации по лечению коронавирусной инфекции, остается много неразрешенных вопросов по лечению больных с этой инфекцией. В начале развития пандемии лечение новой коронавирусной инфекции носило эмпирический характер, было в основном симптоматическим. Именно понимание патофизиологических механизмов развития новой коронавирусной инфекции позволит грамотно, патогенетически обоснованно проводить лечение.

Цель исследования – используя данные отечественной и зарубежной литературы, выявить основные патофизиологические механизмы развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 для проведения персонализированного, патогенетически обоснованного лечения больных с коронавирусной инфекцией с учетом развития осложнений и возможных побочных эффектов.

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, обладающее высокой контагиозностью с развитием серьезных нарушений функций органов и систем организма человека [1; 2].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представлен одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству Coronaviridae, к линии Beta-CoV В. После внедрения SARS-CoV-2 взаимодействует с клетками-мишенями, на поверхности которых располагаются рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ-2). Проникновение SARS-CoV-2 в клетку обеспечивает клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП-2), которая связывает вирус с АПФ-2 и активизирует его S-протеин, субъединица S1 которого обеспечивает первичный контакт с рецептором клетки, а субъединица S2 облегчает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной и его проникновение в клетку, а также высвобождение нуклеокапсида в её цитоплазму. Экспрессия АПФ-2 и ТСП-2 на поверхности клеток дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной систем, головного мозга и эндотелия сосудов и макрофагов способствует поражению различных органов и систем [3-6]. Важную роль во внедрении вируса в клетку играют трансмембранный гликопротеин CD147, принимающий участие в межклеточном распознавании [7], и белок нейропилин-1, продукт гена NRP1 [8].

Первым поражается альвеолярный эпителий, где начинается репликация вируса с последующей сборкой вирионов и выходом вируса экзоцитозом из клеток. Важно отметить, что экспрессия антигенов вируса на поверхность мембран происходит только после выхода вирионов из клетки, что приводит к позднему образованию антител против коронавируса и синтезу интерферонов. При действии коронавируса происходит образование синцития, что позволяет вирусу быстро распространяться в ткани [9-11].

При коронавирусной инфекции отмечается повреждение эритроцитов в результате изменения структуры гемоглобина, в результате чего усиливается их гемолиз с развитием гемической гипоксии. Также выявлено повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на красный костный мозг, вызывающее разрушение стволовых клеток и угнетение действия эритропоэтина [12].

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет повышение сосудистой проницаемости мембран с развитием экссудативных процессов в результате действия вируса на интерстициальную ткань легких и альвеол, что ведет к разрушению сурфактанта, ателектазу альвеол, нарушению диффузионной способности легких и развитию острого респираторного дистресс-синдрома [13; 14].

Возбудитель инфекционного заболевания COVID-19 – вирус SARS-CoV-2 после заражения распространяется по дыхательным путям, провоцируя выброс цитокинов и иммунный ответ организма со снижением количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов, которые устремляются в очаг воспаления, что приводит к снижению иммунной защиты с развитием оппортунистических бактериальных и микотических инфекций бронхолегочной системы [15; 16].

Наиболее распространенной формой коронавирусной инфекции COVID-19 является лёгкая и среднетяжёлая, но в 20% случаев SARS-CoV-2 вызывает тяжёлый воспалительный процесс, называемый «цитокиновым штормом», который может привести к тяжелой пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [17-19].

При COVID-19 у большинства тяжелых больных отмечена лимфопения со снижением уровней CD4+, CD8+, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток, лейкоцитоз за счет увеличения числа нейтрофилов на фоне снижения содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов. При этом у больных выявлены высокие уровни основных провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови: фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, вызывающих «цитокиновый шторм», что служит причиной гипервоспалительной реакции в легких, а затем полиорганной недостаточности и гибели больных. При этом наибольшее значение имеет повышение уровня интерлейкина-6, коррелирующего с дыхательной недостаточностью, ОРДС и осложнениями [20; 21].

Нейтрофилы и моноциты, инфильтрировавшие легкие, усиливают процессы альтерации легочной ткани. Воспалительные клетки секретируют низкие уровни интерферонов (ИФН- α), являющихся ключевым естественным ответом иммунной защиты против вирусных инфекций, и высокие уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и хемокинов (C-C мотивные хемокиновые лиганды) [22]. Нарушаются механизмы регуляции цитокинами и хемокинами клеток, инфицированных SARS-CoV [22]. При быстром размножении вируса замедляется высвобождение ИФН- α , что сопровождается повышением уровня моноклеарных макрофагов, которые синтезируют такие провоспалительные цитокины, как TNF- α , IL-6, IL-1 β , и индуцибельную синтазу оксида азота, в результате чего отмечается нарастание тяжести заболевания с развитием порочного круга [22].

С повышением тяжести заболевания отмечается увеличение содержания IL-2, IL-8, IL-7, GM-CSF, MIP1- α , ИФН- γ , ИФН γ -индуцируемого белка 10 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 MCP-1, уровни которых коррелируют с тяжестью заболевания пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [23].

Высокие уровни экспрессии IL-1 β , ИФН- γ , IP-10 и MCP-1 активизируют клеточный ответ через стимуляцию Т-хелперов 1 типа (Th1). У пациентов с COVID-19 также повышается уровень секретируемых Th2 цитокинов IL-4 и IL-10, обладающих противовоспалительным эффектом. Уровни цитокина IL-2 и цитокина IL-6 в сыворотке у пациентов с COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания. Репликация вируса в эпителиальных клетках бронхолегочной системы запускает пироптоз, вызывает повышение уровня IL-1 β , повышение сосудистой проницаемости капилляров и прогрессирование воспалительного ответа [23]. Как показали исследования некоторых авторов, повышение сосудистой проницаемости и развитие отека легких может развиваться при взаимодействии экспрессированных на поверхности эндотелиоцитов легочной артерии IL-2 рецепторов с молекулой IL-2 [24].

По данным M.Z. Тау и соавт., в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 важную роль играет активация пироптоза – воспалительной формы запрограммированной гибели клеток, наблюдаемой при цитопатической вирусной инфекции. Пироптоз приводит к усиленному высвобождению IL-1 β , повышению сосудистой проницаемости и усилению воспалительного ответа. Эпителиальные клетки альвеол и макрофагов с помощью паттерн-распознающих рецепторов узнают патоген-ассоциированные молекулярные структуры, такие как вирусная РНК, АТФ, ДНК, олигомеры, которые стимулируют высвобождение в кровь провоспалительных интерлейкинов и хемокинов: IL-6, IFN γ , MCP1 и IP-10, активизирующих моноциты и Т-лимфоциты. Рекрутирования нейтрофилов при этом не отмечается. Эмиграция

иммунных клеток из системного кровотока в легочную ткань и инфильтрация бронхолегочной системы лимфоцитами может объяснить развивающуюся лимфопению у больных с COVID-19 [25].

У большинства людей эмигрировавшие лимфоциты элиминируют инфекцию в легких, с последующим стиханием воспалительного ответа и наступлением выздоровления. Однако у части пациентов развивается гиперэргический иммунный ответ, приводящий к «цитокиновому шторму», вызывающему выраженное воспаление в легочной ткани. Высокие уровни IL-2, IL-7, IL-6, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), IP-10, MCP1, макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP1 α) и фактора некроза опухоли (ФНО) в плазме крови приводят к развитию тяжелой формы COVID-19 [26].

При исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа при тяжелом течении COVID-19 выявляется массивная инфильтрация легочной ткани макрофагами FCN1+. Также у больных с тяжелым течением отмечается высокий уровень воспалительных моноцитов CD14+ и CD16+ в периферической крови, синтезирующие воспалительные цитокины, включая MCP1, IP-10 и MIP1 α , способствующие развитию «цитокинового шторма».

Хотелось бы отметить, что при поражении легких при коронавирусной инфекции COVID-19 термин «пневмония» не отражает всех патолого-морфологических признаков и изменений. Поэтому целесообразнее использование термина «вирусное поражение легких» или «микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких» [26].

До конца не ясны механизмы угнетения интерферонового ответа при коронавирусной инфекции COVID-19, которые способствуют размножению вируса, усилению пироптоза и усилению и изменению иммунного воспалительного ответа. Усиленная эмиграция лейкоцитов и воспалительная инфильтрация приводят к усилению альтеративных процессов в легочной ткани, повреждающему действию лизосомальных ферментов, протеаз, фосфолипаз на легочную ткань и усилению свободнорадикального окисления различных клеточных структур легочной ткани. Вышеперечисленные факторы приводят к диффузному повреждению альвеолярного эпителия, интерстициальному и альвеолярному отеку легких, образованию гиалиновых мембран и постепенному развитию фиброзных изменений. В результате выявленных изменений нарушаются процессы альвеолярной вентиляции, газообмена, снижается насыщение кислородом артериальной крови с развитием альвеолярной гиповентиляции рестриктивного и обструктивного типов, способствующей активации оппортунистической инфекции.

Повышенный уровень TNF- α в крови может вызвать септический шок с повреждением миокарда, нарушением кровообращения и развитием полиорганной недостаточности [27]. У пациентов старше 60 лет и лиц с такими сопутствующими заболеваниями, как

гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, чаще развивается дисфункциональный иммунный ответ, приводящий к прогрессированию воспалительного процесса с генерализацией, что, по-видимому, связано с повышением плотности экспрессии АПФ-2 на поверхности клеток с увеличением возраста пациентов.

Также у данной категории больных нарушаются процессы нейтрализации вируса, одной из причин может быть старение микрофлоры легких, вызывающее нарушение образования дендритных клеток, миграцию в лимфоидные органы и патологическую активацию Т-клеток. У детей крайне редко развивается тяжелая форма заболевания, несмотря на высокие титры вируса [28].

В последние годы появились данные об участии митохондрий в активации иммунного ответа, хронизации воспаления. Важным моментом повреждения тканей и органов является высвобождение митохондриальных белков (n-FP, кардиолипина и др.) и митохондриальной ДНК (mtDNA), которые участвуют в образовании молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, стимулирующих врожденный иммунный ответ с увеличением секреции провоспалительных цитокинов, интерферонов I типа и хемокинов [29].

Таким образом, митохондриальная дисфункция усугубляет патофизиологическую ситуацию. Кроме этого, при коронавирусной инфекции значительно нарастают титры D-димера, запускается широкий спектр повреждений мембраны клеток эндотелия, нарушаются процессы свертывания и фибринолиза, происходит выход плазмы из кровеносных сосудов, что провоцирует тромбообразование [30-32].

Важную роль в повреждении эндотелия при коронавирусной инфекции играет специфическое вирусное, вызванное цитокинами, и аутоиммунное повреждение эндотелия, синдром гиперкоагуляции, развивающаяся тромботическая микроангиопатия сосудов легких, миокарда, головного мозга, почек и тромбоз крупных артерий и вен с риском развития тромбоэмболических осложнений [32; 33].

По данным J.M. O'Sullivan, D.M. Gonagle, S.E. Ward, при повышении степени тяжести заболевания увеличивается содержание фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF), выделяющегося из тромбоцитов и гранул Вайбелла-Палада, и снижается содержание тромбомодулина [34]. Фактор фон Виллебранда, стимулируя адгезию и агрегацию тромбоцитов, на фоне снижения экспрессии тромбомодулина, обладающего антиагрегантными и антикоагуляционными свойствами, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повреждению эндотелия и тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Вышеперечисленные механизмы, наряду с нарушением активности АПФ-рецепторов при коронавирусной инфекции, значительно повышают риск развития венозных и

артериальных тромбозов, что может привести к острому инфаркту миокарда, ишемическому и геморрагическому инсульту, тромбозу и тромбоземболии периферических артерий, тромбозу поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоземболии легочной артерии [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**5].

Поражение микроциркуляторного русла при коронавирусной инфекции COVID-19 происходит по типу системного васкулита или васкулопатии с развитием деструктивно-продуктивных процессов в сосудах, что может отяготиться развитием полиорганной недостаточности [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

При инфекции COVID-19 возможно развитие вирус-индуцированного аутоиммунного миокардита, основным патогенетическим механизмом которого является прямое цитотоксическое повреждение коронавирусом миокарда [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Действие на миокард цитокинов, выделяемыми макрофагами и лимфоцитами, приводит к активации апоптоза и аутолиза кардиомиоцитов со снижением сократительной функции миокарда и развитием сердечной недостаточности. Кроме того, цитокины способствуют формированию нестабильных атеросклеротических бляшек, их тромбозу, вазоконстрикции коронарных артерий с развитием коронарной недостаточности [37; 38].

Появились данные о цитотропности коронавируса к клеткам эпителия почечных канальцев, в результате чего наблюдается нарушение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции с развитием почечной недостаточности [39].

Также следует обратить внимание на воздействие коронавирусной инфекции на нервную систему. У большинства больных отмечалась временная потеря вкуса и запаха, что, по-видимому, было связано с повреждением анализаторов на рецепторном уровне. По мере прогрессирования заболевания выявлялись признаки повышения гематоэнцефалического барьера, вызванного повреждающим действием цитокинов на сосудистый эндотелий. У пациентов развивались острые цереброваскулярные нарушения, отмечались нарушение сознания, судороги [40].

Частыми осложнениями при коронавирусной инфекции являются психические нарушения, проявляющиеся развитием депрессивных состояний, повышенной тревожностью, «синдромом запертого человека», бессонницей, посттравматическими стрессовыми и обсессивно-компульсивными расстройствами, вызванными, предположительно, прямым цитотоксическим действием коронавируса и цитокинов [41].

Заключение. Расширение представлений об основных патофизиологических механизмах развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 крайне важно, так как, несмотря на существующие рекомендации по лечению коронавирусной инфекции, необходим персонализированный подход к лечению каждого пациента. Различные патогенетические

механизмы в развитии коронавирусной инфекции могут привести к разной клинической картине COVID-19. Во-первых, нарушения могут ограничиться повреждением легочной ткани с развитием вирусного поражения легких, ангиогенного отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома. При генерализации процесса и появлении «цитокинового шторма» выявляется эндотелиальная дисфункция с генерализованным вирусным васкулитом и гиперкоагуляцией с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Дальнейшее прогрессирование заболевания может способствовать повреждению гематоэнцефалического барьера с тяжелой неврологической симптоматикой.

Как показал проведенный анализ литературы, в настоящее время постоянно расширяются представления о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19, что позволяет разрабатывать новые терапевтические подходы в лечении пациентов, предотвращающие развитие таких тяжелых осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, инсульты и инфаркты различных органов, ДВС-синдром.

Список литературы

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. №11(1). С.7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
2. Беремукова М. А. COVID-19: этиология, патогенез, лечение // Вопросы науки и образования. 2020. №36. С. 23-25.
3. Контаров Н.А., Круглов И.В., Маркушин С.Г. Актуальные проблемы современной вирусологии: коллективная монография. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2021. 204 с.
4. Бушина А. Д. Коронавирус и коронавирусная инфекция – актуальные проблемы настоящего времени // Студент года 2020. Петрозаводск: Новая Наука, 2020. С. 206-218. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
5. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В., Семенова Н.Ю., Гусев Д.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2020. № 12(2). С. 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
6. Погарская И.В. Контаров Н.А., Юминова Н.В. SARS-COV-2: этиология, патогенез, клинические проявления, тактика лечения и профилактики COVID-19 // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2020. №3. С. 32-37.
7. Wang K., Chen W., Zhang Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection

to host cells // *Signal Transduct Target Ther.* 2020. no. 5(1). P. 283. Published 2020 Dec 4. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.

8. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 // *Терапия.* 2020. №5. С. 187–194. DOI: DOI: 10.18565/therapy.2020.5.187–194.

9. Liu Y., Yang Y., Zhang C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci.* 2020. no. 63(3). P. 364-374. DOI: 10.1007/s-11427-020-1643-8.

10. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика М.: Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2020. 132 с.

11. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка.* 2020. № 15(2). С. 133-144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.

12. Рева И.В., Ямамото Т., Гордзиевская К.В., Рассказова М.Е., Вершинина С.С., Фисенко А.Ю., Коцюрбий Е.А., Тудаков В.С., Цегольник Е.С., Усов В.В., Олексенко О.М., Коробкин А.И., Слабенко Э.В., Шиндина А.Д., Рева Г.В. Патогенез коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), вызванной severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS COV-2) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020. №9. С. 23-29. DOI: 10.17513/mjpf.13122.

13. Милехина С. А. COVID-19. Обзор литературы // *Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей StudNet.* 2020. №. С. 509-519. DOI: 10.24411/2658-4964-2020-10086.

14. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H., Xiao-Hong L., Zhao N., Cheung T., Chee H.N. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform // *Int. J Biol. Sci.* 2020. no. 16 (10). P. 1741–1744. DOI: 10.7150/ijbs.45072.

15. Ye Q., Wang B., Ma J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect.* 2020. no. 80(6). P. 607-613. DOI: 10.1016/j. jinf.2020.03.037.

16. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T., Parmentier E., Duburcq Th., Poissy J., Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection // *Intensive Care Med.* 2020. no. 46(6). P. 1124-1126. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8.

17. Singh V.K., Mishra A., Singh S. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19 // *Pathogens.* 2020. no. 9(6). P. 501. DOI: 10.3390/ pathogens9060501.

18. Хамитов Р.Ф., Андреичева Е.Н., Хайруллина А.Р., Мингалеева Г.Ф. Обоснование лечения и возможные исходы тяжёлого COVID-19 // *Казанский медицинский журнал.* 2021.

№6. С. 934-939. DOI: 10.17816/KMJ2021-934.

19. Старшинова А.А., Кушнарёва Е.Е., Малков А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. 2020. №19. С. 123-131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105.

20. Law W.H.K., Cheung Ch.Y., Ng H.Y., Sia S.F., Chan Y.O., Luk W., Nicholls J.M., Peiris J.S.M., Lau Y.L. Chemokine up-regulation in sar-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells // Blood. 2005. vol. 106. no. 7. С. 2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166.

21. Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G., Cummins E.P. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cell // J. Clin. Invest. 2016. no. 126(10). P. 3716–3724. DOI: 10.1172/JCI84433.

22. Channappanava R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., David K., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // Cell host & microbe. 2016. vol. 19. no. 2. С. 181-193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007.

23. Jiang Y., Xu J., Zhou Ch. Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome // American journal of respiratory and critical care medicine. 2005. vol. 171. no. 8. С. 850-857. DOI: 10.1164/rccm.200407-857OC.

24. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb Res. 2020. no. 191. P. 9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

25. Tay M.Z., Poh Ch.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nature Reviews Immunology. 2020. no. 20. P 363–374.

26. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // Consilium Medicum. 2020. №. 22(11). С. 16. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200 520.

27. Chinazzi M., Davis J.T., Ajelli M., Gioannini G., Litvinova M., Merler S., Piontti A.P.Y., Mu K., Rossi L., Sun K., Viboud C., Xiong X., Yu H., Halloran M.E., Longini J.I.M., Vespignani A. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak // Science. 2020. no. 6489. P. 395-400. DOI: 10.1126/science.aba9757.

28. Ёюкота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. №9(4). С. 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

29. Лобов А.В., Иванова П.И., Погодина Е.А., Шубина И.Ж. Оценка клеточного звена иммунитета при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Российский биотерапевтический журнал. 2021. №4. С. 10-17. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-10-17.
30. Guo T., Fan Y., Chen M. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. no. 5(7). P. 751-753. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
31. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective // Eur. Respir. J. 2020. no. 55(4). P. 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
32. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // JAMA Cardiol. 2020. no. 5(7). P. 831-840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
33. Wang K., Chen W., Zhang Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target // Ther. 2020. no. 5(1). P. 283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.
34. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy // Lancet Haematol. 2020. no. 7(8). P. 553-e555. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
35. Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения // Клиническая медицина. 2020. № 98(5). С. 325-333. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333.
36. Неъматзода О., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз // Вестник Авиценны. 2021. №1. С. 85-94. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94.
37. Windyga J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy // Med. Prakt. 2020. no. 7-8. P. 59–68.
38. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac Involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. no. 5(7). P. 819-824. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096.
39. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. № 6(2). С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
40. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. no. 77(6). P. 683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
41. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav Immun. 2020. no. 89. P. 594-600. DOI:

10.1016/j. bbi.2020.07.037.