

## ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Хайтович А. Б., Ермачкова П. А.

*Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинская академия имени**С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия***Для корреспонденции:** Хайтович Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: [khaytovych@rambler.ru](mailto:khaytovych@rambler.ru)**For correspondence:** Aleksandr B. Khaitovich, MD, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: [khaytovych@rambler.ru](mailto:khaytovych@rambler.ru)**Information about authors:****Khaitovich A. B.**, <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>**Yermachkova P. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-8782-4007>

## РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен изучению патогенеза коронавирусной инфекции в организме человека и определению ключевых изменений, происходящих после проникновения вируса в клетку. Изучена роль генома в возникновении патогенетических изменений, а также механизм инфицирования соматических клеток вирусом SARS-CoV-2. Входными воротами для вируса являются слизистые ротовой, носовой полостей, а клетками-мишенями являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, в легких — ACE2- рецепторы, а также клетки желудочно-кишечного тракта, почек, сердца и сосудов. У большинства пациентов COVID-19 с тяжелой и средней степенью тяжести поражается дыхательная система, в частности — легкие. Нарушение микроциркуляции в капиллярах приводит к развитию отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома и/или диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Одной из характерных особенностей патогенеза коронавирусной инфекции заключается в формировании «цитокинового шторма», которое характеризуется увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в крови.

**Ключевые слова:** коронавирус; COVID-19; SARS-CoV-2; патогенез; клинические проявления коронавирусной инфекции; цитокиновый шторм.

## PATHOGENESIS OF COVID-19

Khaitovich A. B., Yermachkova P. A.

*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

## SUMMARY

The review is devoted to studying the pathogenesis of coronavirus infection in the human body and to determining the key changes that occur after the virus enters the cell. The role of the genome in the occurrence of pathogenetic changes, as well as the mechanism of infection of somatic cells with the SARS-CoV-2 virus, was studied. The entrance gates for the virus are the mucous membranes of the oral and nasal cavities, and the target cells are epithelial cells of the upper respiratory tract, in the lungs-ACE2 receptors, as well as cells of the gastrointestinal tract, kidneys, heart and blood vessels. In the majority of COVID-19 patients with severe to moderate severity disease the most affected system is the respiratory system, in particular, the lungs. Microcirculation disorder in the capillaries leads to the development of pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome and/or disseminated intravascular coagulation. One of the main features of the pathogenesis of coronavirus infection is the phenomenon of a «cytokine storm», which is characterized by an increasing amount of pro-inflammatory cytokines in the blood.

**Key words:** coronavirus; pathogenesis; COVID-19; SARS-CoV-2; clinical manifestations of coronavirus infection; cytokine storm.

Коронавирусные инфекции — это группа инфекционных заболеваний животных и у людей (зоонозы и антропозоонозы); вызываются вирусами, относящиеся к определенной таксономической группе; способны вызывать патологические процессы разнообразного клинического течения и разной степени тяжести, от бессимптомных и легких форм до крайне тяжелых форм; некоторые инфекционные заболевания вызывают эпидемические и пандемические процессы.

Коронавирусы — семейство вирусов, из которых в настоящее время 7 видов имеют медицин-

ское значение, среди которых следует выделить 2 группы коронавирусов: группу «банальных» коронавирусов человека (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1, HCoV OC43) и группу особо опасных коронавирусов человека (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2).

COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) от 12.02.2020) — опасное, эпидемическое инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (severe acute

respiratory syndrome coronavirus 2) [1; 2], обладающее высокой степенью контагиозности, вероятностью развития нарушений функции систем органов - острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений и других тяжелых осложнений.

В январе 2020 г. ВОЗ объявила вспышку коронавируса инфекции, проявившуюся в Китае чрезвычайной ситуацией, имеющую международное значение — пандемией [3]. По статистике ВОЗ на 12 января 2021 г. в мире зарегистрировано 90,7 миллионов подтвержденных случаев заболевания, в том числе количество смертей составило - 1,9 миллионов. Число зарегистрированных случаев заболевания в Российской Федерации составляет 3,4 миллионов, из которых на летальные исходы приходится 62 тысяч [4]. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации в Крыму с начала пандемии по 14.01.2021 зарегистрировано 28545 случаев заражения, в том числе 622 смертей, а в г. Севастополе выявлено 8034 человек инфицированных и 302 умерло от COVID-19.

Возбудитель SARS-CoV-2, выделенный в январе 2020 г., и COVID-19 - заболевание, которое он вызывает стали известны и описаны в том же году, т.е. прошло еще мало времени. Поэтому в настоящее время патогенетические механизмы развития COVID-19 изучены недостаточно и описываются часто как патологические процессы в различных органах, тканях с разнообразными клиническими проявлениями.

Основным путем передачи заболевания считается воздушно-капельный путь [5] и воздушно-пылевой путь передачи [6]. Некоторые авторы предполагают, что существуют также контактный и фекально-оральный механизм передачи возбудителя [5; 7].

Предметом дискуссии специалистов разных клинических специальностей являются механизмы проникновения SARS-CoV-2 в клетку человека, которые вызывают соответствующие клинические симптомы, а также предрасположенность определенных групп пациентов к развитию коронавирусного заболевания средней и тяжелой степени тяжести.

Цель работы — провести анализ, обобщить и систематизировать имеющиеся в настоящее время литературные и клинические данные по патогенетическим процессам, морфологическим изменениям в организме человека, связанные с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2.

На основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников в работе изучались и систематизировались имеющиеся публикации по патогенезу коронавирусной инфекции COVID-19.

Патогенез COVID-19 условно можно разделить на несколько этапов: воздушно-капельное (преимущественное или единственное) попадание вируса в верхние дыхательные пути; взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами клетки (с последующим проникновением вируса); репликация вириона и нарушение работы клеточных структур; реакция иммунной системы и продукция цитокинов, ведущая к патологическим процессам в различных системах организма (дисфункция микроциркуляторного русла с развитием системного васкулита, поражение легочной ткани, гиперкоагуляция, а также дерматологические, офтальмологические проявления, нарушение работы центральной и периферической нервных систем, нарушение работы выделительной системы и осложнения со стороны репродуктивной системы организма), когда нарушения работы организма приводят к полиорганной недостаточности (рис. 1).

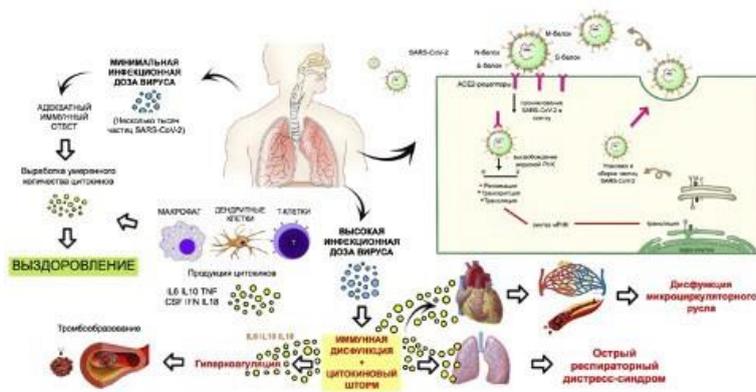


Рисунок 1. Схема патогенеза COVID-19. Автор: Ермачкова П. А.

**Взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами.**

Пусковым механизмом развития патогенеза при коронавирусной инфекции является специфическое взаимодействие вируса с соматической клеткой. На поверхности вируса расположен структурный S-белок (спайковый), содержащий субъединицу S1 и субъединицу S2 в каждом спайк-мономере на оболочке, для связывания с клеточными рецепторами. Белок S находится на поверхности HCoV и функционально его субъединицы предназначены: S1 - для связывания с рецептором, он состоит из рецептор-связывающего домена (receptor binding domain - RBD) и S2 - для слияния мембран, и включает мембрано-связывающий домен (membrane binding domain - MBD) [8 - 11]. В субъединице S1 находится область непосредственного контакта - рецептор-связывающий мотив (receptor binding motif - RBM), и включает два независимых домена: N-терминальный домен (N-terminal domain — NTD) и C-терминальный домен (C-domain - CD) [12]. Домен CD RBDS-белка HCoV распознает в качестве конкретного для каждого вида HCoV специфический рецептор клетки-хозяина, который является основной мишенью для вируснейтрализующих антител [8;9; 12]. Субъединица S2 состоит из набора белков: пептид слияния (fusion peptide - FP); гептадный повтор 1 (heptad repeat 1 - HR1); гептадный повтор 2 (heptad repeat 2 - HR2); трансмембранный домен (transmembrane domain - TM); центральная спираль (central helix - CH); коннекторный домен (connector domain - CD); цитоплазматический хвост (cytoplasmic tail - CT) [8; 9; 12].

Структурный S-белок и его субъединица S1 через рецептор-связывающий мотив, расположенный на рецепторно-связывающем домене, взаимодействует с внеклеточным доменом ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2 или ACE2) с высокой степени аффинности [13]. Следовательно, субъединица S1 отвечает за первичный контакт с рецептором клетки-хозяина и определяет клеточный тропизм вируса. Субъединица S2, состоящая из мембрано-связывающего домена, опосредует слияние оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновение в клетку, а затем способствует высвобождению нуклеокапсида в цитоплазму [10; 11; 12; 14]. Перед взаимодействием SARS-CoV-2 с ACE2 происходит расщепление S-белка под действием фермента фурина и протеазы TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) [15]. Одним из механизмов регуляции их экспрессии является активность молекул микроРНК — коротких некодирующих РНК, одной из функций которых является посттранскрипционная негативная регуляция экспрессии генов [13]. Происходящее взаимодействие S1 с ACE2 приводит к тому, что S2 конфор-

мируется и переходит от метастабильной формы в более стабильную. Следовательно, связывание спайкового S-белка с рецептором ACE2 соматической клетки является начальным этапом для адгезии и проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени [12]. В исследованиях показано, что аффинность связывания ACE2 SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем SARS-CoV [16; 17].

Различные факторы клетки-хозяина могут как способствовать, так и препятствовать присоединению и проникновению вируса в клетку. В настоящее время изучена роль нескольких рецепторов и белков клеток, способствующих проникновению SARS-CoV-2 в клетку, однако некоторые авторы дискутируют о роли определенных рецепторов/белков. Например, до сих пор неполностью описан механизм попадания SARS-CoV-2 с помощью холестеринных рецепторов SRB1 (Scavenger receptor class B type 1). Исследователи определили, что в S-белке присутствуют аминокислоты, по структуре схожие на те, которые отвечают за соединение рецептора SRB1 с молекулами холестерина и липопротеинов. Была изучена возможность частиц коронавируса взаимодействовать с этими веществами и с самим рецептором SRB1. Однако взаимодействии S-белка вируса с рецепторами SRB1 само по себе не приводит к появлению инфекции, это происходит только при наличии молекулы ACE2 [18].

Секвенирование генома нового коронавируса показало, что основным рецептором является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2). Кроме того, определенную роль в проникновении вируса в клетку играют трансмембранный гликопротеин CD147, играющий важную роль в межклеточном распознавании [19] и белок нейропиплин-1, продукт гена NRP1 [16].

Вместе с тем выявлены вещества, которые препятствуют проникновению вируса в клетку - это интерферон-индуцируемые трансмембранные белки (IFITM), проявляющие антивирусную активность широкого спектра по отношению к РНК-вирусам [8, 10, 20].

Рецептор ACE2 — экспрессируется на различных клетках организма: альвеолярный эпителий легких, клетках органов ЖКТ, печени, почек, сердце. Выявлено, что ACE2 экспрессируется на эндотелии артериальных и венозных сосудов практически всех тканей и органов, а также гладкомышечных клеток артерий (в том числе головного мозга), в то время как на эндотелии синусоидных капилляров печени ACE2 отсутствует [21]. Установлено, что ACE2-рецептор в больших количествах выражены в полости рта, слюнных железах, миндалинах и языке [22; 23]. Показано, что ACE2-рецептор экспрессируется и на клетках конъюнктивы, лимбы, роговицы и клетках собственного

вещества [24; 25]. С помощью секвенирования и картирования РНК в отдельных клетках дыхательных путей человека *in situ* определено, что экспрессия ACE2 и TMPRSS2 более высокая в реснитчатом эпителии слизистой оболочки носа, по сравнению с реснитчатым эпителием бронхов и альвеолоцитов II типа [7].

ACE2 — белок-ингибитор, физиологически угнетающий активацию РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), и осуществляющий распад ангиотензина II до ангиотензина 1–7, ослабляет его воздействие на вазоконстрикцию, задержку натрия и процессы синтеза соединительной ткани (рубцевания). Также субстратом для ACE2 является и ангиотензин I, превращающий его в ангиотензин 1–9 [26]. Фермент отщепляет аминокислоту от ангиотензина II, и образовавшееся вещество оказывает вазоконстрикторное действие при ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) [27]. На данный момент активно обсуждается вопрос об применении ингибиторов РААС и влияние этой блокады на уровень и активность ACE2. Выдвигается альтернативная гипотеза о том, что изменения ACE2 могут быть полезны, а не вредны для пациентов с поражениями легких [26].

Экспрессия ACE2 в легких способствует выработке сурфактанта, что играет роль в защите легочной ткани от повреждения, однако при проникновении SARS-CoV-2 данный механизм нарушается вследствие связывания со спайковым белком вируса [28]. Помимо степени экспрессии, значимость роли ACE2 может различаться в зависимости от конкретной ткани или клинического состояния [26].

Проведенные исследования позволили предположить, что существенную роль в патогенезе COVID-19 играет дисбаланс ACE1/ACE2. Это происходит в результате связывания SARS-CoV-2 с ACE2, что приводит к снижению ACE2-опосредованного преобразования ангиотензина II (ANGII) в ангиотензиновые пептиды, которые блокируют патофизиологические эффекты ANGI (осуществляются через ACE1). Соответственно происходит угнетение активности ACE2 и снижение экспрессии ACE2 на зараженных клетках [27]; уменьшение активности ACE приводит к дисбалансу в сигнальных путях, которые активируются продуктами ACE1 и ACE2; дисбаланс приводит к ухудшению течения сопутствующих заболеваний [28]. Дисрегуляция ACE2 при COVID-19 может привести к снижению его кардиопротективного эффекта миокарда и аномальной легочной гемодинамики.

Существует прямая зависимость между вирусной нагрузкой и повышением концентрации ANGI: чем выше нагрузка — тем выше концентрация в крови ангиотензина II [29], что указывает

на возможность применения других подходов при лечении COVID-19 путем восстановления баланса ACE1/ACE2, а это может снизить количество осложнений и летальных исходов при COVID-19 [30]. Предполагается, что мутация в гене, кодирующей синтез и экспрессию ACE2 может как увеличивать, так и уменьшать вероятность инфицирования SARS-CoV-2 и влиять на тяжесть течения заболевания [31].

Предполагают ещё один путь проникновения вируса в клетку с помощью CD147. CD147 — басагин, металлопротеиназа, мембранный белок, продукт гена BSG, экспрессия которого обнаружена во многих тканях и клетках человека. Одной из важнейших функций является активация работы металлопротеиназ, необходимых для перераспределения внеклеточного вещества в тканях. Также CD147 участвует в процессе ангиогенеза, воспаления, прогрессирования опухолей. Дисрегуляция активности CD147 может привести к ухудшению тяжести заболевания [32]. Предполагается, что взаимодействие SARS-CoV-2 с басагином связано с белком - SP (signal peptide) [27]. При COVID-19 изучено, что SARS-CoV-2 взаимодействует также с CD147 - рецептором эритроцитов. После проникновения внутрь клетки происходит деструкция молекулы гемоглобина и высвобождение железа. В результате железо участвует в формировании активных форм кислорода и является индуктором окислительного стресса [33].

Еще одним фактором прикрепления S-белка SARS-CoV-2 на соматической клетке, кроме рецепторов ACE2 и CD147, является нейропилин-1. Нейропилин-1 — мембранный белок, являющийся ко-фактором рецептора факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Принимает участие в VEGF-индуцированном ангиогенезе, формировании пути роста аксона, миграции и пролиферации клеток. Связывание S-белка SARS-CoV-2 с нейропилинами клеточной поверхности происходит через CendR (C-end rule peptide) субъединицы S1 (инициируемый расщеплением фурином). Нейропилин-1 не влияет на прикрепление к клеточной поверхности, однако при взаимодействии вируса с рецепторами, он способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетки и ускоряет его. Показана повышенная регуляция экспрессии NRP1 и NRP2 (нейропилин-2) в легочной ткани пациентов с COVID-19 [34]. Связывание NRP1 с пептидом CendR в S1 может играть роль в повышении инфекционности SARS-CoV-2. Разработка препаратов, направленных на предупреждение адгезии — взаимодействие рецепторов вируса, рецепторов клетки и факторов, способствующих этому взаимодействию, могут способствовать лечению COVID-19 лекарственными препаратами [35].

### Репликация вириона SARS-CoV-2.

Репликацию коронавируса условно можно разделить на 6 этапов: адгезия и проникновение вируса в соматическую клетку; трансляция вирусной репликазы, транскрипция и репликация генома вируса; трансляция структурных белков вируса; сборка вириона; высвобождение вириона [9; 10].

Депротенизация вирусной РНК происходит после проникновения в цитоплазму. Первоначально транслируются два полипептида, структурные протеины, после чего происходит репликация самого генома SARS-CoV-2. Синтезированные гликопротеины оболочки вируса встраиваются в мембрану ЭПС (эндоплазматического ретикулума) или комплекса Гольджи. Далее частицы транспортируются в промежуточный компартмент ЭПС, после чего везикулы, содержащие компоненты вируса, сливаются с плазматической мембраной клетки и выходят из инфицированной клетки [36]. Одной из возможных точек воздействия лекарственных веществ для снижения инфицирования других клеток служит процесс ингибирования и блокирования синтеза вирусной РНК SARS-CoV-2 [5].

Например, доказана высокая чувствительность SARS-CoV-2 к интерферону, при введении которого до (в качестве профилактики) и/или в начале болезни (1-3 день клинических проявлений) показано эффективное снижение уровня репликации вирусных частиц в эпителиальных клетках дыхательных путей [37 - 40].

### Роль иммунной системы.

После начала репликации SARS-CoV-2 в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток, иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма. Поэтому, следующая стадия патогенеза заключается в нескольких процессах. Происходит гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель клеток путём активации системы апоптоза.

В настоящее время врожденный иммунный ответ (естественная резистентность) организма на инфицирование новым коронавирусом изучен недостаточно. Начальной реакцией иммунного ответа на SARS-CoV-2 является распознавание вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR), которые представлены: Toll-подобными (toll-like receptor), RIG-I-подобными (RIG-I-like receptor) и другими рецепторами [41]. Внедрение вируса в клетку и его взаимодействие с Toll-подобными рецепторами стимулирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врожденного иммунитета с выбросом избыточного количества провоспалительных цитокинов, что вы-

зывает обширное повреждение тканей, эндотелия сосудов, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляцию, активацию тромбоцитов [42]. Тяжесть и продолжительность течения заболевания имеет прямую зависимость с объемом и степенью поражения микроциркуляторного русла [31; 43]. Поэтому одной из характерных особенностей патогенеза коронавирусной инфекции является «цитокиновый шторм» — неконтролируемая выработка цитокинов (IL-2, IL-6, IL-17, INF-g), которые усугубляют системную воспалительную реакцию, что мо-

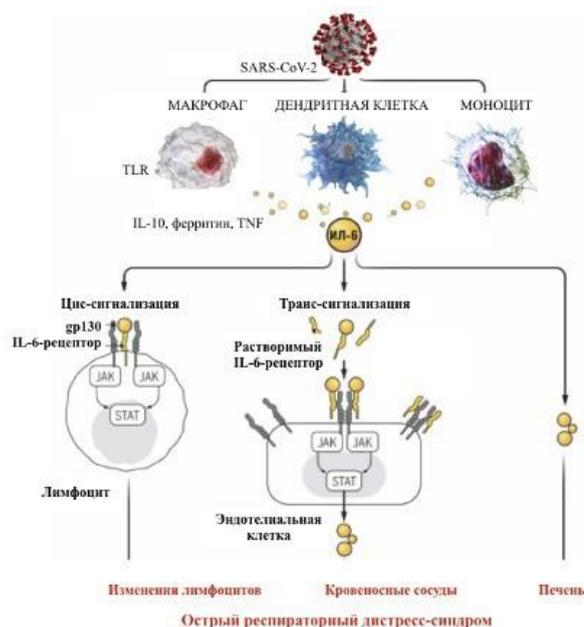


Рисунок 2. Механизм формирования цитокинового шторма [44].

жет привести к острому респираторному дистресс-синдрому (рис. 2).

При этом иммунокомпетентные клетки (CD8 и CD4 Т-лимфоциты) и иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, и т.д.) рекрутируются из крови, а также синтезируется и секретируется большое количество молекул провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF). Кроме того, имеются данные о повышенном уровне других провоспалительных цитокинов в плазме: MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IP10, PDGFB и VEGFA [45]. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [5].

Цитокины и хемокины способны активировать эффекторные иммунные клетки, обеспечивая условия для развития местного воспалительного процесса. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента, приблизительно через 7–14 дней после начала заболевания [46]. Было показано, что угнетение активности

IL-1 $\beta$  и IL-6 способствует выздоровлению больных с COVID-19, а применение IL-37 и IL-38, подавляющие IL-1 $\beta$ -ассоциированную воспалительную реакцию, могут быть эффективны при лечении больных с тяжелым течением COVID-19 [42; 46].

В настоящее время представлена патогенетическая гипотеза нарушения иммунного ответа, при которой заболевание COVID-19 сопровождается иммунной дисфункцией. В основе гипотезы находится проявление синдрома активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS). Данная патология проявляется в основном у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и ассоциируется с гипериммунным ответом [43]. Увеличение активации комплемента (антителозависимое усиление вирусной инфекции) может стать причиной постоянных вирусных нагрузок и вызвать прямое или косвенное влияние на активность ACE2 в легких [42].

В некоторых исследованиях указывается роль интерферопатий при коронавирусной инфекции, приводящие к аутовоспалительным синдромам, напрямую связанные с протеасомами. Предполагается, что они вызваны наследованными и/или приобретенными мутациями, а также утратой функции в генах, кодирующих протеасомные субъединицы. Нарушение строения любой из субъединиц приводит к изменению гомеостаза внутриклеточного белка, накоплению продуктов распада белков и индукции синтеза интерферона I типа. Данные процессы могут привести к значительному повреждению легочной ткани, а также усилению

воспалительной реакции [47]. Стоит отметить, что выживание организма-хозяина в условиях вирусной атаки зависит от функциональной активности системы интерферона. Неконтролируемый INF-ответ приводит к патологическим последствиям (аутоиммунные нарушения), что создает возможность коронавирусу уклоняться от иммунного ответа (рис. 3) [24; 38].

Реакция адаптивного (гуморального иммунитета) проявляется путём активации вирус-специфических В-клеток, и их последующее превращение в плазматические клетки, продуцирующие вначале IgM, а затем IgG, максимальное значение которых в крови наблюдается на 8-9-е сутки заболевания. Установлено, что спустя 12 недель от момента начала заболевания IgM исчезают, однако IgG сохраняются в течение длительного периода, что и определяет защиту от реинфицирования [48; 49]. Эти результаты исследований позволяют применение плазмы доноров, переболевших COVID-19 с достоверным положительным клиническим эффектом у больных с острой и тяжелой формой [50].

При инфицировании клеток организма SARS-CoV-2 активируется один из предполагаемых механизмов гибели клеток, который носит название «апоптоз» — вид программируемой некротической гибели клеток, возникающая при активации каспазы I. Это приводит к нарушению целостности строения плазматической мембраны, а также формированию пор, в результате чего содержимое клетки выходит в окружающую среду [43].

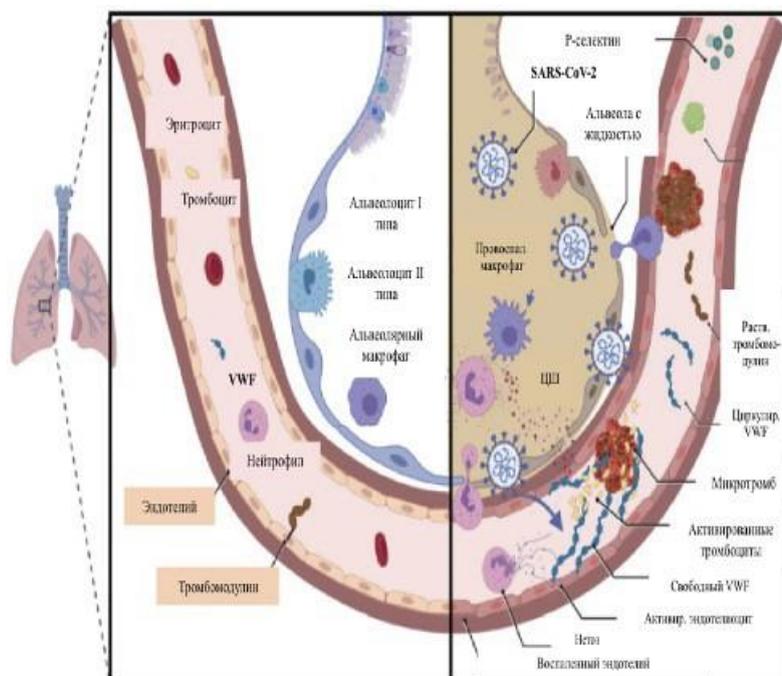


Рисунок 3. Повреждение микроциркуляторного русла и тромбообразование [68 - 70]. Условные обозначения: VWF - Von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда. ЦШ - цитокиновый шторм.

**Влияние на эритроциты.**

Существует мнение, что неструктурные белки SARS-CoV-2 способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что ведет к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение концентрации ферритина. В совокупности такие взаимодействия приводят к усилению воспалительных процессов, гипоксии, гипоксемии, развитию ОРДС, оксидативному стрессу и снижению функциональной активности систем органов [28]. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [41]. Данные исследований показали, что SARS-CoV-2 способен проникать в красный костный мозг, воздействовать на него и повреждать эритроциты, а также препятствовать эритропоэзу, что приводит к повреждению нейронов и эндотелиоцитов вследствие гипоксии. Предполагается, что SARS-CoV-2 может негативно воздействовать и на селезенку, в которой происходит пролиферация и созревание клеток иммунной системы (Т- / В-лимфоцитов) [51].

**Роль брадикинина в патогенезе.**

В настоящее время предполагают, что при COVID-19 большую роль также играет калликреин-кининовая система. После каскадной активации и образования промежуточных метаболитов высвобождается брадикинин, который после связывания с B2-рецептором на эндотелиальных клетках, приводит к повышению проницаемости сосудов и, следовательно, ангионевротическому отеку [52; 53].

Обсуждая роль рецепторов SARS-CoV-2, репликации SARS-CoV-2, естественной резистентности и адаптивного иммунитета, взаимодействия с эритроцитами, образования брадикинина в развитии патологических процессов в организме человека при COVID-19 следует указать, что в патогенезе COVID-19 можно выделить несколько путей развития заболевания, из которых основным является: поражение легочной ткани с развитием вирусной пневмонии, ангиогенного отека легких, ОРДС; затем патологический процесс может сопровождаться одним из вариантов - дисфункция микроциркуляторного русла и развитие генерализованного вирусного васкулита и/или повышением внутрисосудистого свертывания крови (гиперкоагуляция), развитие ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и последующее тромбообразование.

**Поражение легочной ткани.**

Следует отметить, что поражение ткани легких является ведущим и неотъемлемым признаком COVID-19 и отмечается у пациентов с средней и тяжелой степенью заболевания, что связано с первичной адгезией вируса. В результате проникновения SARS-CoV-2 в клетку происходит взаимодей-

ствии и разрушение ACE2 на поверхности клетки, способствуя хронической потере легочной функции и усилению фиброза тканей [13; 54]. После поражения ACE2-рецепторов происходит повышение концентрации АТ2 (ангиотензин 2). Дальнейшая гиперактивация рецепторов АТ1а (ангиотензиновые рецепторы подтипа 1а) приводит к увеличению проницаемости, нарушению микроциркуляции в капиллярах (из-за эндотелиальной дисфункции) и развитию отека легких. Активируется процесс апоптоза, возникает обширная воспалительная реакция [55]. Активность вируса в клетке повышает проницаемость мембран, увеличивает транспорт жидкости с высоким содержанием альбумина в интерстиций легких, в просвет альвеол. Происходит негативное воздействие на сурфактант, разрушение которого и приводит к коллапсу альвеол. Этот процесс является ключевым в нарушении газообмена и в развитии ОРДС [43]. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта. Секретируемые макрофагами провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) повышают активность гиалуронансинтазы 2 в альвеолярном эпителии, эндотелиальных клетках и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуронової кислоты и заполнению альвеол жидкостью. Медикаментозное воздействие на данные процессы может способствовать улучшению состояния больного, увеличению площади поверхности газообмена. Морфологически COVID-19 можно охарактеризовать ранней (экссудативной) и поздней (пролиферативной) стадиями ОРДС [43, 56, 57]. Известно, что определенные провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , активные формы кислорода) и хемокины (CCL-2, CCL-5, INF $\gamma$ -индуцированный протеин 10 (IP-10), CCL3) вносят негативный вклад в возникновении ОРДС [58].

Определенную роль играет и наличие микронутриентов: витамина С и витамина D. Функция витамина С при ОРДС, вызванный сепсисом, заключается в защитном действии высоких доз при внутривенном введении. Это связано с тем, что витамин С способствует поддержанию эпителиального барьера альвеол и транскрипционно активирует белковые каналы (аквапорин-5 и Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФаза), регулируя альвеолярный клиренс. Витамин D уменьшает силу иммунного ответа и способствует регенерации эндотелиальной выстилки сосудов. Это может быть необходимым для минимизации повреждения альвеол при ОРДС [59].

Следовательно, после проникновения вируса в клетку и развития иммуноопосредованной атаки цитотоксическими лимфоцитами происходят значительные изменения структуры и свойств альве-

олярной стенки (десквамируются и погибают эпителиальные клетки легочной ткани, повреждаются эндотелиоциты). Совокупность указанных факторов создает предпосылки к просачиванию богатой альбуминами жидкости из кровеносных сосудов в просвет альвеол. В процессе дыхания происходит преципитация белков на стенке альвеол, которые в последствии формируют гиалиновые мембраны. Описанная фаза экссудации длится от 10 до 14 дней [16; 60]. Повреждение легочной ткани приводит к развитию системной гипоксии. При тяжелом течении COVID-19 происходит диффузное поражение альвеол; формируются гиалиновые мембраны; воспалительные инфильтраты; развивается интерстициальный фиброз с обширными микротромбами фибрина; очагами выраженной десквамацией и гиперплазией альвеолоцитов II типа, что наблюдается при гистологическом исследовании аутопсийного материала [61; 62].

Существует мнение, что при определении поражения легких вследствие COVID-19, термин «пневмония» не отражает все морфологические и патологические признаки и изменения. Поэтому предлагается использовать термин «вирусное поражение легких» или «микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких» [50].

#### **Дисфункция микроциркуляторного русла.**

Главная причина нарушения микроциркуляции заключается в наличии ACE2-рецепторов на поверхности эндотелиоцитов и гладкомышечных клетках, а также и на мембране перицитов, что способствует развитию сосудистых нарушений [21; 63]. SARS-CoV-2 вызывает различные эффекты в клетках эндотелия, особенно в легочном микрососудистом русле. Главными факторами, активирующие эндотелиальные клетки сосудов, являются: синтез цитокинов и их циркуляция в крови и миграция клеток иммунной системы (преимущественно мононуклеаров) [64].

У многих пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, описывается наличие вирусных включений в эндотелиоцитах различных органов, включая почки, легкие, сердце, органов пищеварения и печень, вызывая, к примеру, лимфоцитарный эндотелиит сосудов подслизистой оболочки толстой кишки [65]. Также наблюдались воспалительный процесс, рекрутирование нейтрофилов и мононуклеаров в области инфицированной клетки. В легочных артериях определено наличие цитоплазматической вакуолизации вирусных частиц с последующим отслоением инфицированных клеток [66].

В исследовании было показано, что эндотелиоциты легочной артерии экспрессируют IL-2-рецепторы на своей поверхности, и при их связывании с молекулой IL-2 возможно развитие отека легких [67]. Провоспалительные цитокины, в частности IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , концентрации которых

повышены у пациентов с COVID-19, вызывают нарушение антитромботических и противовоспалительных свойств эндотелия [64].

Полученные результаты указывают на инфицирование эндотелия кровеносных сосудов и взаимодействие с ACE2-рецепторами приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия, что может привести к тромбообразованию [68 - 70].

#### **Коагулопатия (гиперкоагуляция) и тромбообразование.**

Одной из характерных патологий у больных COVID-19 является нарушение реологических свойств крови, а именно гиперкоагуляция. Существующие исследования показали, что при тяжелом течении коронавирусной инфекции происходит активация системы коагуляции, приводящая к генерализованной васкулопатии [71; 72].

Это обусловлено чрезмерной воспалительной реакцией, а также прогрессирующим оксидативным стрессом, повреждающие митохондрии клеток. Нарушение работы клеток приводит к их гибели, а в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток, которые, действуя как молекулярные паттерны повреждения, пролонгируют острое воспаление вплоть до хронического процесса и ДВС-синдрома. Синдром сопровождается повреждением эндотелиальных клеток сосудов, потерей межклеточных контактов, апоптозом нарушением системы свертывания крови. При этом у больных отмечается наличие распространенных микротромбов, преобладающих в сосудистой системе легких [73]. Прогрессирование этих нарушений приводит к расстройствам центральной нервной системы, почечной и печеночной недостаточности и, наконец, к полиорганной недостаточности [74].

При проведении клинических исследований больных с тяжелой степенью тяжести заболевания установлено, что у пациентов происходит повышение концентрации фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF), который синтезируется в эндотелии, после чего выбрасывается в плазму или может накапливаться в тромбоцитах или в органеллах клетки — Вайбелла-Палада (рис.3). Секреция VWF происходит после активации эндотелиоцитов [75].

Важнейшая функция VWF заключается в связывании с другими белками (в частности, фактор свертывания крови VIII) для прикрепления тромбоцитов и лейкоцитов в месте повреждения сосуда. Соединение фактора VIII и VWF разрушается под действием тромбина. Соответственно, недостаток или дисфункция VWF повышает вероятность кровотечений или наоборот, способствует гиперкоа-

гуляции. Концентрация фактора фон Виллебранда пропорциональна тяжести течения COVID-19 [75; 76]. Патологический процесс обусловлен формированием полимеров фактора фон Виллебранда, при накоплении которых происходит развитие тромботической микроагнииопатии, микрососудистой окклюзии и нарушение ангиогенеза [75].

Плазменные концентрации Р-селектина (необходим для миграции лейкоцитов в участок повреждения) значительно повышены у тяжелобольных пациентов. Следует отметить о влиянии тромбомодулина на образование патологических тромбов. Тромбомодулин — рецептор, который экспрессируется на поверхности клеток эндотелия, обеспечивает антикоагуляционную и антифибринолитическую активность. Его механизм влияния на эндотелий заключается в переключении тромбина в сторону активации протеина С, предотвращающий фибринолиз. При коронавирусной инфекции экспрессия тромбомодулина снижается из-за повреждения эндотелия. Выброс тромбомодулина может увеличиваться под действием провоспалительных цитокинов, что объясняет наличие патологии при COVID-19 [77].

Инфицирование эндотелия кровеносных сосудов и взаимодействие с ACE2-рецепторами приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия и может привести к тромбообразованию.

#### **Системный вирусный васкулит.**

Патологические изменения в сосудах микроциркуляции можно рассматривать в рамках системного васкулита или васкулопатии [78]. COVID-19 является генерализованным вирусным васкулитом с патогенетически значимым поражением артериол, а повышение концентрации VWF — один из факторов патогенеза COVID-19-ассоциированной васкулопатии [76]. Наряду с тяжелым прогрессирующим поражением легких у пациентов с COVID-19 может присутствовать полиорганная недостаточность, вызванная системным васкулитом [78].

Для патогенеза COVID-19 характерно развитие васкулита мелких веточек легочной артерии. В основе механизма лежит повреждение эндотелия капилляров вследствие цитопатического действия вируса и повреждения цитокинами. Генерализованность васкулита проявляется в различных органах и тканях, например, формирование деструктивно-продуктивного васкулита мелких веточек коронарных артерий при коронавирусном миокардите [53].

Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне развития генерализованной васкулопатии в сочетании с коагулопатией возможно также развитие инфаркта, инсульта, острого коронарного

синдрома, аритмии, сердечной недостаточности, а нарушение активности ACE2-рецепторов — к артериальной гипертензии (особенно у больных с сахарным диабетом) из-за избыточной продукции накопления ангиотензина II [78] и главным образом — из-за сочетания значительного системного воспалительного ответа и локализованного воспаления сосудистой стенки [79]. У больных COVID-19 повышенный риск развития венозной артериальной тромбоэмболий. Венозная тромбоэмболия включает в себя тромбоз глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии. Артериальная тромбоэмболия проявляется как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз эмболию периферических артерий [80]. При обследовании больных COVID-19 уровни маркеров повреждения миокарда повышались и продолжали нарастать при ухудшении течения заболевания и перед смертью [26].

В основе воспалительного процесса при миокардите лежит вирус-индуцированная иммунная реакция организма. Установлено, что коронавирус обладает тропностью к миокарду, и после его инвазии оказывает прямое цитопатогенное действие и включение неспецифических механизмов противовирусной защиты [80]. Активация макрофагов и других клеток иммунной системы и продукция цитокинов являются главными звеньями в повреждении и дисфункции миокарда во время острой фазы COVID-19. Запускается механизм апоптоза кардиомиоцитов с дальнейшей систолической дисфункцией миокарда [81; 82]. Синтез и циркуляция цитокинов на фоне инфекции может вызывать снижение коронарного кровотока, транспорта кислорода, дестабилизацию атеросклеротических бляшек и микротромбообразование [83].

Следует отметить, что указанные патологии не являются единственными при COVID-19.

Предполагается, что механизмы, приводящие к острой почечной недостаточности при COVID-19 могут включать как прямое цитопатическое действие вируса на эпителиальные клетки канальцев почек и эндотелиальные клетки, так и опосредованное повреждение вследствие цитокинового шторма, локальным нарушением РААС [53].

По мере выявления инфицированных коронавирусом наблюдаются нарушение работы центральной и периферической нервных систем. Большинство неврологических проявлений наблюдалось на ранних стадиях заболевания (1-2 день). Неврологические проявления разделяются на 3 этапа: первый - ограничен клетками эпителия носа и рта, и основные симптомы включают временную потерю вкуса и запаха; второй — сопровождается потоком воспалений (цитокиновый шторм), который начинается в легких и проходит по кровеносным сосудам через все органы тела и

приводит к образованию кровяных тромбов, вызывающие малые или обширные инсульты головного мозга; третий – вызывает взрывной уровень цитокинового шторма где повреждается гематоэнцефалический барьер — защитный изолирующий слой в кровеносных сосудах головного мозга и содержимое крови, маркеры воспаления и вирусные частицы проникают в мозг, и у пациентов появляются приступы, спутанность сознания, кома или энцефалопатия [84]. В основном пациенты с более тяжелым течением заболевания страдали острыми цереброваскулярными болезнями (ишемический инсульт), отмечалось нарушение сознания, повреждение скелетных мышц, судороги [84]. Кроме того, в единичных случаях описаны COVID-19 ассоциированные болезнь Паркинсона, демиелинизация ЦНС [85 - 87]. Около 50% больных указывают на потерю обоняния. Ассоциация между COVID-19 инфекцией и anosmией (потерей обоняния) может отражать экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в субэпителиальных клетках, которые поддерживают целостность обонятельных сенсорных нейронов. Обонятельные эпителиальные клетки также экспрессируют NRP1 (нейропилин 1) и могут обеспечить прямой путь попадания в ЦНС [7].

Неврологические поражения могут сочетаться с психиатрическими последствиями, т.к. предполагается, что SARS-CoV-2 может индуцировать психопатологические осложнения путем прямой вирусной инфекции ЦНС или косвенно через иммунный ответ. Например, среди COVID-19 пациентов наблюдалась патология психики, при этом предполагается, что пациенты с COVID-19 могут испытывать делирий, депрессию, тревогу, хроническую усталость, синдром запертого человека и бессонницу; при этом наблюдалось усугубление течения депрессии, посттравматического стрессового (ПТСР) и обсессивно-компульсивного расстройств [88]. Полученные наблюдения позволяют предположить, что пациенты, переболевшие COVID-19, склонны к более высокой степени заболеваемости ПТСР, депрессии и тревожностью.

Отмечены случаи внезапной потери слуха SARS-CoV-2-положительных пациентов. Несколько исследований предполагают связь между сенсоневральной тугоухостью и инфицированием коронавирусом [89, 90]. Возможное объяснение заключается в том, что при исследовании органов слуха мышей обнаружили рецептор ACE2 на эпителиальных клетках среднего уха, а также сосудистой полоски и спирального ганглия у мышей [91].

Выяснение механизма передачи SARS-CoV-2 через слизистую оболочку поверхности глаза играет важную роль не только для развития офтальмологических поражений, но и для понимания путей проникновения вируса в организм человека. Пути проникновения SARS-CoV-2 в слезную жидкость

недостаточно изучены, при этом предполагается воздушно-капельный путь и вероятная возможность заражения из слезной железы. До пандемии в 2020 г. случаи коронавирусного конъюнктивита были зарегистрированы ещё в 2004 г. у ребенка, инфицированного HCoV-NL63 [92]. В настоящее время описаны местные проявления инфекции — конъюнктивит, глаукома, хемоз и двустороннее покраснение глаз с ощущением инородного тела и слезотечением. При этом проверка биоматериалов с поверхности конъюнктивы на SARS-CoV-2 часто могут давать отрицательный результат [24; 25; 92].

Несмотря на то, что кожная патология до настоящего времени не включена в клинические проявления коронавирусной инфекции проведенные исследования отмечают кожные проявления болезни [93]. Большинство дерматологических проявлений возникают в позднем периоде болезни, чаще после выписки из стационара. Поражение кожи чаще всего располагаются на туловище и сопровождаются небольшим зудом, который исчезает в течение нескольких дней. Отмечается появление экзантемы, эритематозной сыпи, распространенной крапивницы и везикул, сходных с проявлениями ветряной оспы. Для COVID-19 характерны «ковидные пальцы», клинически напоминающие обморожение, наблюдается чаще у детей, молодых, а в течение нескольких дней пропадают. Иногда среди клинических проявлений наблюдаются папуло-везикулезные высыпания, похожие на потницу: часто отмечают кореподобные высыпания, токсидермии как предвестника начала COVID-19 указывают на крапивницу. Учитывая процесс микротромбозирования сосудов возникают ангииты [93; 94].

В настоящее время показано, что SARS-CoV-2 также может поражать структуры и органы половой системы — в частности, семенники. Это обусловлено обширной экспрессией ACE2-рецепторов и TMPRSS2 на их клетках. Так как андрогены посредством андроген-рецепторов являются промоторами транскрипции гена TMPRSS2, то предполагается, что высокая концентрация гормонов может способствовать проникновению вируса в ткань яичек [95; 96]. Преодолевая гистогематический барьер, SARS-CoV-2 вызывает вирусный орхит, приводящий к бесплодию и опухолевым процессам [96].

Многие исследования и наблюдения показали, что клинически COVID-19 протекает разнообразно с полиорганной патологией и с разной степенью тяжести у некоторых групп людей.

Проведенные исследования показали, что снижение показателя pH интерстициальной жидкости у пациентов с такими заболеваниями как ожирение, ХОБЛ, сахарный диабет, а также пожилого возраста позволяет отнести их к группе риска инфицирования. Низкий показатель pH интерстици-

альной жидкости отрицательно влияет на течение коронавирусной инфекции, так как, во-первых, повышенная кислотность увеличивает вероятность проникновения вируса в клетку путем формирования эндосомы, что приведет к размножению вируса; во-вторых, низкий pH стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, усугубляя течение COVID-19 у таких пациентов [97].

Коронавирусная инфекция представляет особую опасность для людей пожилого возраста, особенно имеющих хронические заболевания. К числу основных сопутствующих заболеваний относятся артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), иммунодефицит [46, 97, 98], что связано с повышением плотности экспрессии ACE2 на поверхности клеток (также как у курящих пациентов). Статистически доказано, что медианный возраст пациентов с COVID-19 составлял 47 лет [97, 99]. В группе лиц моложе 14 лет COVID-19 клинические проявления легкие или инфицирование протекает бессимптомно, т.к. у пациентов этой возрастной группы уровень экспрессии ACE2 слабый [98]. Однако это предположение является спорным, т.к. существуют разногласия между разными группами исследователей.

Кроме того, была выдвинута гипотеза различных проявлений COVID-19 у лиц разного расового происхождения. Выявлено, что у пациентов-доноров из Азии более высокая плотность ACE2, чем у лиц европеоидной расы и афроамериканцев, что может объяснять более высокую чувствительность жителей Азии к вирусу SARS-CoV-2 [97].

Наблюдается зависимость, при которой уровень смертности лиц мужского пола выше, чем у женского (соотношение числа умерших мужчин к числу женщин составляет 1,7:1). Кроме того, уровень смертности возрастает при наличии сопутствующих, хронических заболеваний [3].

Немаловажная особенность понимания патогенеза COVID-19 заключается и в изучении влияния SARS-CoV-2 на организм ребенка. Проведенные исследования показывают, что дети заражаются коронавирусом значительно реже взрослых. А при проникновении вируса в организм тяжелое течение заболевания наблюдается редко. Заражение новорожденных происходит либо непосредственно после контакта с инфицированным человеком, либо путем вертикальной передачи от матери к плоду. При этом передавать коронавирус окружающим дети могут в той же степени, что и остальные заразившиеся. У некоторых заболевших детей развивается посткоронавирусный воспалительный синдром — гиперактивация иммунной системы, клинически напоминающее синдром Кавасаки. У новорожденных коронави

рус проявляется лихорадкой, плохим аппетитом, рвотой и ринитом [99; 100].

Таким образом, в развитии патологического процесса участвует несколько групп взаимосвязанных факторов, участвующих в развитии патологического порочного круга: первый фактор - цитопатическое действие вируса на тропные клетки (альтерация); второй фактор - формирование цитокинового шторма, повреждающий сосуды, ткани, а также вызывающий воспалительный процесс и последующую за ним коагулопатию (в очаг повреждения эмигрируют лейкоциты, макрофаги и другие лимфоидные клетки); третий фактор, является следствием второго, — образование множественных микротромбов, нарушение коагуляции крови из-за патологического изменения сосудов реологических свойств крови в месте очага; четвертый фактор, который непосредственно связан с предыдущими, — генерализованное повреждение сосудов вследствие развития системного васкулита органов и тканей.

В совокупности факторы, способствующие развитию повреждений органов, систем организма и течению патогенеза приводят к полиорганной недостаточности, сепсису, шоку и в некоторых случаях к смерти.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и вызывающий развитие заболевания COVID-19 с разными клиническими проявлениями, во многом определяется ролью вируса: структурой, геномом, репликацией, мутациями в геноме, генотипами, формированием иммунного ответа и т.д., во взаимодействии с различными тканями, органами и системами, в развитии патологических процессов в организме человека при COVID-19. При этом следует указать, что в этом процессе можно выделить несколько путей развития заболевания, из которых основным является: поражение легочной ткани с развитием вирусной пневмонии, ангиогенного отека легких, ОРДС; затем патологический процесс может сопровождаться одним из вариантов - дисфункция микроциркуляторного русла и развитие генерализованного вирусного васкулита и/или повышением внутрисосудистого свертывания крови (гиперкоагуляция); и/или развитие ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и последующее тромбообразование. В развитии патологического процесса участвует несколько групп взаимосвязанных факторов, участвующих в развитии патологического порочного круга: цитопатическое действие вируса на тропные клетки (альтерация); формирование цитокинового шторма, повреждающий сосуды, ткани, а также вызывающий воспалительный процесс и последующую

за ним коагулопатию (в очаг повреждения эмигрируют лейкоциты, макрофаги и другие лимфоидные клетки); образование множественных микротромбов, нарушение коагуляции крови из-за патологического изменения сосудов реологических свойств крови в месте очага; генерализованное повреждение сосудов вследствие развития системного васкулита органов и тканей. В совокупности факторы, способствующие развитию повреждений органов, систем организма и течению патогенеза приводят к полиорганной недостаточности, сепсису, шоку и в некоторых случаях к смерти.

Изучение патогенеза COVID-19, молекулярно-го механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с иммунными и соматическими клетками, позволяет не только понять развитие патологических процессов в организме человека, но и способствует созданию и совершенствованию лекарственных и профилактических средств, направленные на предотвращение осложнений от новой коронавирусной инфекции и летальных исходов. В результате понимания реакции врожденной и адаптивной иммунной системы организма на инфицирование SARS-CoV-2, возможна разработка новых терапевтических стратегий, направленных на снижение вероятности развития тяжелых осложнений COVID-19, а именно острого респираторного дистресс-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого синдрома, инфарктов, инсультов и других патологических процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic (2020). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. World Health Organization. COVID-19. Situation Report (12 February 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4).
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report (21 January 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update (12 January 2021). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-12-january-2021>.
5. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез COVID-19. *Здоровье Ребенка*. 2020;15(2):133-144. doi:10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.
6. 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):7–20. doi:10.17816/clinpract26339.
7. Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?. *Science*. 2020;369(6503):510–511. doi:10.1126/science.abc6156.
8. Graham R.L., Baric R.S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*. 2010;84(7):3134–3146. doi:10.1128/JVI.01394-09.
9. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic. *Nat Rev Microbiol*. March 2009;7(3):226–236. doi:10.1038/nrmicro2090.
10. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5.
11. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309(5742):1864–1868. doi: 10.1126/science.1116480.
12. Хайтович А. Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса). *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2020;10(3):69–75. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81.
13. Нерсисян С. А., Шкурников М. Ю., Оси-пьянц А. И., Вечорко В. И. Роль регуляции генов АПФ2/TMPRSS2 изоформами микроРНК кишечника в патогенезе COVID-19. *Вестник РГМУ. Вирусология*. 2020;2:17–19. doi: 10.24075/vrgmu.2020.024.
14. de Haan, C. A., Te Lintelo E., Li Z., Raaben M., Wurdinger T., Bosch B. J., Rottier P.J. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and extended host range. *J. Virol*. 2006;80:10909–10918. doi: 10.1128/JVI.00950-06.
15. Daly J. L., Simonetti B., Klein K. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861–865. doi:10.1126/science.abd3072.
16. Шулькин А. В., Филимонова А. А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020;5:187–194. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>.
17. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.

- Science. 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
18. Wei C., Wan L., Yan Q. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat Metab.* 2020;2(12):1391-1400. doi:10.1038/s42255-020-00324-0.
19. 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;5(1):283. Published 2020 Dec 4. doi:10.1038/s41392-020-00426-x.
20. Bailey C. C., Zhong G., Huang I. C., Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol.* 2014;1:261-283. doi:10.1146/annurev-virology-031413-085537.
21. Петрищев Н. Н., Халепо О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):90–98. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
22. Huang N., Perez P., Kato T., Mikami Y., Okuda K. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. *MedRxiv.* 2020;1:12-14. doi:10.1101/2020.10.26.20219089.
23. Hou Y. J., Okuda K., Edwards C. E. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429-446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042.
24. Lu C. W., Liu X. F., Jia Z. F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
25. Li J. O., Lam D. C., Chen Y., Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297–278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
26. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2005760.
27. Сизова Е. Н., Шмакова Л. Н., Викидякина Е. В. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2020;3(67):98-101. doi:10.24411/2220-7880-2020-10115.
28. De Haan A., Kuo L., Masters P.S., Vennema H., Rottier P. J. M. Coronavirus particle assembly primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* 1998;72(8):6838–6850. doi:10.1128/JVI.72.8.6838-6850.
29. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267.
30. Sriram K., Insel P. A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825-4844. doi:10.1111/bph.15082.
31. 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;63(3):364-374. doi:10.1007/s-11427-020-1643-8.
32. Успенская Ю. А., Моргун А. В., Осипова Е. Д., Семьякина-Глушкова О. В., Малиновская Н. А. CD147 как новая молекула-мишень для фармакотерапии в онкологии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(3):36-44. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44.
33. Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. Инфекционные болезни. 2020;2:97–102. doi:10.20953/1729-9225-2020-2-97-102.
34. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303-309. doi:10.1038/s41586-020-2157-4. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32214235.
35. Lau S. Y., Wang P., Mok B. W. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):837-842. doi:10.1080/22221751.2020.1756700.
36. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
37. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect. Genet. and Evol.* 2020;81:104272-104277. doi:10.1016/j.meegid.2020.104272.
38. Viswanathan T., Arya S., Chan S.H. et al. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3718. Published 2020 Jul 24. doi:10.1038/s41467-020-17496-8.
39. Bosch B. J., Bartelink W., Rottier P. J. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008;82(17):8887-8890. doi:10.1128/JVI.00415-08.
40. Huang I. C., Bailey C. C., Weyer J. L. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2011;7(1):100-258. Published 2011 Jan 6. doi:10.1371/journal.ppat.1001258.
41. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

42. Heldin P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100–117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.
43. Забозлаев Ф. Г., Кравченко Э. В., Галлямова А. Р., Летуновский Н. Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
44. Singh V. K., Mishra A., Singh S. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19. *Pathogens.* 2020;9(6):501. doi:10.3390/pathogens9060501.
45. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
46. Милехина С. А. COVID-19. Обзор литературы. *Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей StudNet.* 2020;7:509-519. doi: 10.24411/2658-4964-2020-10086.
47. Ebstein F., Poli Harlowe M. C., Studencka-Turski M., Krüger E. Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol.* 2019;10:2756. doi:10.3389/fimmu.2019.02756.
48. Li Z., Yi Y., Luo X. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-1524. doi:10.1002/jmv.25727
49. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479–490. doi:10.1002/jmv.25707.
50. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):16. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520.
51. Reva I., Yamamoto T., Rasskazova M., Lemeshko T., Usov V. Erythrocytes as a target of SARS CoV-2 in pathogenesis of COVID-19. *Archiv Euromedic.* 2020;10(3):5-10. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.
52. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17-L31. doi:10.1152/ajplung.00498.2016.
53. 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):8–30. doi:10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
54. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
55. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801-1803. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
56. Bell T. J., Brand O. J., Morgan D. J. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019;80:14–28. doi:10.1016/j.matbio.2018.06.006.
57. 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):5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
59. Kakodkar P., Kaka N., Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.
60. Деев Р. В. Клеточная трансплантация в программе лечения COVID-19: пересадка стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток. *Гены и Клетки.* 2020;2:9–17. doi: 10.23868/202004012.
61. Barth R. F., Xu X., Buja L. M. A Call to Action: The Need for Autopsies to Determine the Full Extent of Organ Involvement Associated With COVID-19. *Chest.* 2020;158(1):43-44. doi:10.1016/j.chest.2020.03.060
62. Hanley B., Lucas S.B., Youd E. et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020;73(5):239-42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
63. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
64. Pons S., Arnaud M., Loisel M., Arrii E., Azoulay E., Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):401-413. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.001.
65. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in

- COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
66. Copin M. C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124-1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8.
67. 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;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
68. Arachchilage D. R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia J. *Thromb. Haemost*. 2020;18(5):1233-4. doi:10.1111/jth.14768.
69. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30082-7. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
70. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
71. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5): 844–47. doi: 10.1111/jth.14820.
72. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(6):1044–1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
73. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:437–459. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
74. Ёюкота Ш., Куройва Е., Нишиюка К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокинный шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
75. 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;7(8):e553-e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
76. Peter J. Lenting, Olivier D., Christophe V., Denis C. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13). 2019-2028. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406.
77. Loghmani H., Conway E. M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148-158. doi:10.1182/blood-2017-12-768994.
78. Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):325-333. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333.
79. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
80. Ларина В. Н., Головки М. Г., Ларин В. Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник РГМУ*. 2020;2:5-13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020.
81. Windyga J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt*. 2020;7-8:59–68.
82. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
83. 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;5(7):751-753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
84. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
85. Cohen M. K., Eichel R., Steiner-Birmanns D. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):804-805 doi:10.1016/S1474-4422(20)30305-7.
86. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
87. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240.
88. 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;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
89. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102473. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473.
90. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19

- pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1801–1803. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.034.
91. Uranka T., Kashio A., Ueha R. et al. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1002/lary.29324.
  92. Онуфрийчук О. Н., Газизова И. Р., Малюгин Б. Э., Куроедов А. В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы. *Офтальмохирургия.* 2020;3:70–79. doi:10.25276/0235-4160-2020-3-70-79.
  93. Хрянин А. А., Стуров В. Г., Надеев А. П., Бочарова В. К. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Обзор литературы и клинические наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96(3):50–58. doi:10.25208/vdv1141.
  94. Дворников А. С., Силин А. А., Гайдина Т. А. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6):422–429. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.
  95. Achua J. K., Chu K. Y., Ibrahim E. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health.* 2021;39(1):65–74. doi:10.5534/wjmh.200170.
  96. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;S2352-462. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4.
  97. Shevel E. Conditions favoring increased COVID-19 morbidity and mortality: their common denominator and treatment. *IMAJ.* 2020;22:680.
  98. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
  99. Muus C, Luecken M. D., Eraslan G., Waghray A., Heimberg G., Sikkema L. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv.* 2020;04(19):049254. doi: 10.1101/2020.04.19.049254.
  100. Kim D., Lee J.-Y., Yang J.-S., Kim J. W., Kim V. N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* May 2020;181(4):914–921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.
- REFERENCES
1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic (2020). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
  2. World Health Organization. COVID-19. Situation Report (12 February 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4).
  3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report (21 January 2020). URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-cov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).
  4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update (12 January 2021). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-12-january-2021>.
  5. Abaturov A. E., Agafonova E. A., Krivusha E. L., Nikulina A. A. Pathogenesis of COVID-19. *Child's health.* 2020;15(2):133–144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598. (In Russ).
  6. Baklayshev V. P., Kylemsin S. B., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Usabalieva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical practice.* 2020;11(1):7–20. doi: 10.17816/clinpract26339. (In Russ).
  7. Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?. *Science.* 2020;369(6503):510–511. doi:10.1126/science.abc6156.
  8. Graham R. L., Baric R. S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010;84(7):3134–3146. doi:10.1128/JVI.01394-09.
  9. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic. *Nat Rev Microbiol.* March 2009;7(3):226–236. doi:10.1038/nrmicro2090.
  10. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
  11. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005;309(5742):1864–1868. doi: 10.1126/science.1116480.
  12. Khaitovich A. B. Coronaviruses (taxonomy, virus structure). *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020;10(3):69–75. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81. (In Russ).
  13. Nersisyan S.A., Shkurnikov M.Y., Osipyants A.I., Vechorko V.I. The role of regulation of ACE 2/ TMPRSS2 genes by intestinal microRNA isoforms in the pathogenesis of COVID-19. *Bulletin of RSMU. Virology.* 2020;2:17–19. doi: 10.24075/vrgmu.2020.024. (In Russ).
  14. de Haan, C.A., Te Lintelo E., Li Z., Raaben M., Wurdinger T., Bosch B.J., Rottier P.J. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and

- extended host range. *J. Virol.* 2006;80:10909–10918. doi: 10.1128/JVI.00950-06.
15. Daly J. L., Simonetti B., Klein K. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861–865. doi:10.1126/science.abd3072.
  16. Shchulkin A. V., Filimonova A. A. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in the pathogenesis of COVID-19. *Therapy.* 2020;5:187–194. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
  17. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
  18. Wei C., Wan L., Yan Q. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat Metab.* 2020;2(12):1391–1400. doi:10.1038/s42255-020-00324-0.
  19. 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;5(1):283. Published 2020 Dec 4. doi:10.1038/s41392-020-00426-x.
  20. Bailey C. C., Zhong G., Huang I. C., Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol.* 2014;1:261–283. doi:10.1146/annurev-virology-031413-085537.
  21. Petrishchev N. N., Halepo O. V., Vavilenkova Y. A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(3):90–98. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
  22. Huang N., Perez P., Kato T., Mikami Y., Okuda K. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. *MedRxiv.* 2020;1:12-14. doi: 10.1101/2020.10.26.20219089.
  23. Hou Y. J., Okuda K., Edwards C.E. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429–446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042.
  24. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
  25. Li J.O., Lam D.C., Chen Y., Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297–278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
  26. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. V., Pfeffer M. A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi:10.1056/NEJMSr2005760.
  27. Sizova E. N., Shmakova L. N., Vickydyakina E. V. Medical ecology of SARS-CoV-2 (literature review). *Vyatsky Medical Bulletin.* 2020;3(67):98–101. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10115. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
  28. De Haan A., Kuo L., Masters P. S., Vennema H., Rottier P. J. M. Coronavirus particle assembly primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* 1998;72(8):6838–6850. doi: 10.1128/JVI.72.8.6838-6850.
  29. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267.
  30. Sriram K., Insel P. A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825–4844. doi:10.1111/bph.15082.
  31. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s-11427-020-1643-8.
  32. Uspenskaya Y. A., Morgun A. V., Osipova E. D., Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Malinovskaya N. A. CD147 as a new target molecule for pharmacotherapy in oncology. *Experimental and clinical pharmacology.* 2019;82(3):36–44. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44. (In Russ).
  33. Voronina T.A. Antioxidants / antihypoxants – the missing puzzle of effective pathogenetic therapy of patients with COVID-19. *Infectious diseases.* 2020;2:97–102. doi:10.20953/1729-9225-2020-2-97-102. (In Russ).
  34. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303–309. doi: 10.1038/s41586-020-2157-4. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32214235.
  35. Lau S. Y., Wang P., Mok B. W. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):837–842. doi:10.1080/22221751.2020.1756700.
  36. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.

37. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect. Genet. and Evol.* 2020;81:104272-104277. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104272.
38. Viswanathan T., Arya S., Chan S. H. Structural basis of RNA cap modification by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3718. Published 2020 Jul 24. doi:10.1038/s41467-020-17496-8.
39. Bosch B. J., Bartelink W., Rottier P. J. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008;82(17):8887-8890. doi:10.1128/JVI.00415-08.
40. Huang I. C., Bailey C. C., Weyer J. L. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2011;7(1):100-258. Published 2011 Jan 6. doi:10.1371/journal.ppat.1001258.
41. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
42. Heldin P., Lin C. Y., Kolliopoulos C., Chen Y. H., Skandalis S. S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.
43. Zabozaev F. G., Kravchenko E. V., Gallyamova A. R., Letunovsky N.N. Pathological anatomy of the lungs in new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Clinical practice.* 2020;11(2):21-37. doi: 10.17816/clinpract34849. (In Russ).
44. Singh V. K., Mishra A., Singh S. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19. *Pathogens.* 2020;9(6):501. doi:10.3390/pathogens9060501. (In Russ).
45. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
46. Milekhina S. A. COVID-19. A review of the literature. *Scientific and educational journal for students and teachers StudNet.* 2020;7:509-519. doi: 10.24411/2658-4964-2020-10086. (In Russ).
47. Ebstein F., Poli Harlowe M.C., Studencka-Turski M., Krüger E. Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol.* 2019;10:2756. doi:10.3389/fimmu.2019.02756.
48. Li Z., Yi Y., Luo X. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-1524. doi:10.1002/jmv.25727
49. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-490. doi:10.1002/jmv.25707.
50. Zaitsev A. A., Chernov S. A., Stets V. V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital. *Methodological recommendations. Consilium Medicum.* 2020;22(11):16. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520. (In Russ).
51. Reva I., Yamamoto T., Rasskazova M., Lemeshko T., Usov V. Erythrocytes as a target of SARS CoV-2 in pathogenesis of COVID-19. *Archiv Euromedic.* 2020;10(3):5-10. doi:10.35630/2199-885X/2020/10/3.1.
52. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17-L31. doi:10.1152/ajplung.00498.2016.
53. Kogan E. A., Berezovsky Y. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E.V., Nekrasova T.P., Paramonova N.B. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Forensic medicine.* 2020;6(2):8-30. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30. (In Russ).
54. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
55. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801-1803. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
56. Bell T. J., Brand O. J., Morgan D. J. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019;80:14-28. doi:10.1016/j.matbio.2018.06.006.
57. Tsinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasilyeva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Y. V., Semenova N. Y., Gusev D. A. Questions of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Infectology.* 2020;12(2):5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. (In Russ).
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
59. Kakodkar P., Kaka N., Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.

60. Deev R. V. Cell transplantation in the COVID-19 treatment program: stem stromal (mesenchymal) cell transplantation. *Genes and Cells*. 2020;2:9–17. doi: 10.23868/202004012. (In Russ).
61. Barth R. F., Xu X., Buja L. M. A Call to Action: The Need for Autopsies to Determine the Full Extent of Organ Involvement Associated With COVID-19. *Chest*. 2020;158(1):43–44. doi:10.1016/j.chest.2020.03.060
62. Hanley B., Lucas S. B., Youd E. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020;73(5):239–42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
63. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
64. Pons S., Arnaud M., Loisele M., Arrii E., Azoulay E., Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):401–413. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.001.
65. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
66. Copin M. C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124–1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8.
67. 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;191:9–14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
68. Arachchilage D. R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1233–4. doi: 10.1111/jth.14768.
69. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30082-7. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
70. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
71. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5): 844–47. doi: 10.1111/jth.14820.
72. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(6):1044–1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
73. McGonagle D., O'Donnell JS., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:437–459. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
74. Yokota S., Kuroiwa E., Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and the «cytokine storm». Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020;9(4):13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
75. 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;7(8):e553–e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
76. Peter J. Lenting, Olivier D., Christophe V., Denis C. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. *Enherited bleeding disorders*. 2015;125:(13). 2019–2028. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406.
77. Loghmani H., Conway E. M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148–158. doi:10.1182/blood-2017-12-768994.
78. Beketova T. V., Nasonov E. V. Vasculopathy in patients with severe COVID-19. *Clinical medicine*. 2020;98(5):325–333. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333. (In Russ).
79. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
80. Larina V. N., Golovko M. G., Larin V.G. Influence of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of RSMU*. 2020;2:5–13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020. (In Russ).
81. Windyga J. COVID19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt*. 2020;7-8:59–68.
82. Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
83. 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;5(7):751–753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
84. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.

85. Cohen M. K., Eichel R., Steiner-Birmanns D. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):804-805. doi:10.1016/S1474-4422(20)30305-7.
86. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
87. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. doi:10.1093/brain/awaa240.
88. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
89. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102473. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473.
90. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1801-1803. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.034.
91. Uranaka T., Kashio A., Ueha R. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1002/lary.29324.
92. Onufriychuk O. N., Gazizova I. R., Malyugin B. E., Kuroedov A. V. Coronavirus infection (CAVID-19): ophthalmological problems. A review of the literature. *Ophthalmic Surgery*. 2020;3:70-79. doi:10.25276/0235-4160-2020-3-70-79. (In Russ).
93. Khryanin A. A., Sturov V. G., Nadeev A. P., Bocharova V. K. Skin manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. A review of the literature and clinical observations. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2020; 96(3):50-58. doi:10.25208/vdv1141. (In Russ).
94. Dvornikov A. S., Silin A. A., Gaidina T. A. Skin manifestations in coronavirus disease2019 (COVID-19). *Archive of Internal Medicine*. 2020;10(6):422-429. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429. (In Russ).
95. Achua J. K., Chu K. Y., Ibrahim E. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health*. 2021;39(1):65-74. doi:10.5534/wjmh.200170.
96. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;S2352-462. doi:10.1016/S2352-4642(20)30342-4.
97. Shevel E. Conditions favoring increased COVID-19 morbidity and mortality: their common denominator and treatment. *IMAJ*. 2020;22:680.
98. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
99. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*. 2020.;04(19):049254. doi: 10.1101/2020.04.19.049254.
100. Kim D., Lee J-Y., Yang J-S., Kim J.W., Kim V.N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*. May 2020;181(4):914-921.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011.