

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2023. № 1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулиненко О.С., Гречина Н.Е., Кулиненко Д.О. «Физиотерапия в практике спорта». Спорт. 2020. С. 52–68.
2. Мазур А.И., Пирогова Л.А. // Актуальные проблемы спортивной медицины и реабилитации: м-лы конф. (27–28 мая 2017 г.) – Гродно: ГрГМУ 2017. С. 48.
3. Нопин С.В. Тестирование функционального состояния опорно-двигательного аппарата спортсменов циклических и ситуационных видов спорта / С.В. Нопин, Ю.В. Корягина, Г.Н. Тер-Акопов // Теория и практика физической культуры. 2020, №4. С. 25.
4. Пучко А.А., Ясюкевич А.С., Гулевич Н.П., Маслов О.В., Анализ уровня и структуры травм коленного сустава в различных видах спорта/Прикладная спортивная наука. 2019. №2. С. 65–75.
5. Пономаренко Г.Н., Абусева Г.Р. «Медицинская реабилитация». Геотар мед. 2021 Руководство к практическим занятиям. С. 31–44.
6. Ясюкевич А.С. [и др.] Рекомендации по определению степени тяжести травм у профессиональных спортсменов. // Прикладная спортивная наука. 2018. №2(8). С. 95–102.
7. Candra Kurniawan, Hari Setijono, Taufiq Hidayah, Hadi Hadi, Sugiharto Sugiharto., The effect plyometric training with active-passive recovery for 8 weeks on performance physical abilities male judo/ Pedagogy of Physical Culture and Sports. 2021. Vol. 2(10). P. 361–367.
8. Hapa O., Wijdicks C.A., LaPrade R.F., Braman J.P. Out of the ring and into a sling: acute latissimus dorsi avulsion in a professional wrestler: a case report and review of the literature. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Dec; 16(12):1146–50, doi:10.1007/s00167-008-0625-8.
9. Roos E.M. et al. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) – validation of a Swedish version // J. Med. Sci. Sports. 2015. Vol. 8. P. 439–446.

УДК:616-005.6.

COVID-19 ДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ, РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ ВА ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

АЛЯВИ А.Л., УБАЙДУЛЛАЕВ Ш.А.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ватиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ COVID-19, МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Covid-19 — это системное воспалительное заболевание, поражающее в первую очередь органы дыхательной системы. Хотя в большинстве случаев заболевание протекает легко и среднетяжело, в ряде случаев оно протекает тяжело и в патологический процесс вовлекаются все органы и ткани. В данной статье освещены патогенетические механизмы Covid-19 от попадания в организм хозяина до повреждения эндотелиальных слоев. Подробно описаны не только про тромботические и про воспалительные факторы, но и окислительный стресс и изменения в системе комплемента. Кроме того, патогенетические методы лечения и их механизмы упоминаются при Covid-19.

Ключевые слова: Covid-19, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры, эндотелиит.

SUMMARY

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19, DEVELOPMENT MECHANISMS AND TREATMENT METHODS

Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A.

Republican specialized scientific practical medical center of therapy and medical rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Covid-19 is a developing systemic inflammatory disease that primarily affects the organs of the respiratory system. Although the disease is mild and moderate in most cases, in some cases it is severe and all organs and tissues are involved in the pathological process. In this article, the pathogenetic mechanisms of Covid-19 from the entry into the host organism to damage of the endothelial foliation are highlighted. Not only

prothrombotic and proinflammatory factors, but also oxidative stress and changes in the complement system are described in detail. In addition, the disease's pathogenetic methods of treatment and their mechanisms are highlighted.

Keywords: Covid-19, endothelial dysfunction, biomarkers, endothelialitis.

ХУЛОСА

COVID-19 ДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ, РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ ВА ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ватиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Covid-19 ривожланиб борадиган тизимли яллиғланиш касаллиги бўлиб асосан нафас тизими аъзоларини жароҳатлайди. Гарчи касаллик кўпгина ҳолатларда энгил ва ўрта оғир кечсада, бир қанча ҳолатларда оғир кечиб, патологик жараёнга барча орган ва тўқималар жалб қилинади. Ушбу мақолада Covid-19 ни хўжайин организмга киришидан то эндотелий фолиятини зарарлашигача бўлган патогенетик механизмлар ёритиб берилган. Бунда нафақат протромботик ва прояллиғланиш омиллари, балки оксидатив стресс, комплимент тизимидаги ўзгаришлар ҳам батафсил баён этилган. Шу билан бир қаторда, касалликда патогенетик даво усуллари ва уларнинг механизмлари келтириб ўтилган.

Калит сўзлар: Covid-19, эндотелий дисфункцияси, биомаркерлар, эндотелиит.

Кириш. Коронавирус инфекциясининг янги штамми (Covid-19) 2019 йил декабрида Хитой Халқ Республикасида биринчи маротаба қайд этилиб, шиддат билан тарқалди ҳамда пандемияга сабаб бўлди. Covid-19нинг аҳолининг барча қатламларида тез тарқалиши жамоат саломатлиги, соғлиқни сақлаш тизими ҳамда глобал иқтисодиятга жиддий хавф туғдирди [1]. Ҳозирги кунга келиб ер шарининг деярли барча қисмида Covid-19 билан касалланиш қайд этилган бўлиб, миллионлаб инсонларнинг ўлимига сабаб бўлди.

Covid-19 аҳолининг турли қатламидаги қисмида инсонларнинг ёши, жинси, антропометрик кўрсаткичлари, ёндош касалликлари ва умумий иммунитетининг ҳолатига кўра энгил кўринишдан критик даражадаги оғир кўринишгача кечади. Жумладан, Jip Y. нинг маълумотларига кўра 1,2% ҳолатда асимптоматик кўринишда, 80,9% ҳолатда энгил ва ўрта оғир кўринишда, 13,8% ҳолатда оғир кўринишда, 4,7% ҳолатда ўта оғир (критик) кўринишда кечади ҳамда 2,3% ҳолатда ўлимга сабаб бўлади [2]. Шифохонага ташриф буюрган беморларнинг 40% ни юрак ва мия қон томир касалликлари мавжуд беморлар 40% ни ҳамда қандли диабет мавжуд беморлар эса 12% ҳолатни ташкил этади [3]. Беморларнинг ёши органи ҳамда касалликнинг оғирлик даражаси кучайиши билан ушбу кўрсаткич прогрессив ортиб боришини кузатишимиз мумкин. Масалан, Хитой Халқ Республикасида ўтказилган бир тадқиқотда 138 та шифохонага ётқизилган беморларнинг 31% артериал гипертония (шундан 58% интенсив давога муҳтож бўлган), 15% даюрак қон томир касалликлари (шундан 25% интенсив давога муҳтож бўлган), 10% да қандли диабет (шундан 22% интенсив давога муҳтож бўлган) мавжудлиги аниқланган [4]. Шу билан бир қаторда юрак қон томир касалликлари билан азият чекадиган беморларда Covid-19 нинг оғир кечиши ҳамда ўлим

кўрсаткичининг юқори бўлиши кузатилган. Аутопсия маълумотларига қараганда 38 та ҳолатнинг 33 тасида ўпка артериясининг кичик тармоқларида фибрин толалари ва тромбозларнинг мавжудлиги кузатилган [5]. Бундан ташқари яна бир тадқиқотда, Фогарти ва ҳаммуаллифлари 67 та кавказ беморларида касаллик патогенезининг асосий сабабларидан бири сифатида коагулопатиядаги ўзгаришларни қайд этган [6]. Ушбу маълумотларнинг барчаси Covid-19 нинг патогенези замирида эндотелий дисфункцияси муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Covid-19 нинг оғир шакллари кўпинча ёндош касалликлари мавжуд беморларда кузатилиб, уларнинг аксарияти эндотелий дисфункцияси билан узвий боғлиқдир. Covid-19 даги тромботик, миокардиал ҳамда ренал асоратларнинг барчасининг негиздаэндотелий ҳужайраларининг зарарланиши ётади. Шу нуқтаи назардан Covid-19 ва эндотелий дисфункцияси ўртасида бевосита ва билвосита боғлиқлик мавжудлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Мақсад. Ушбу тадқиқотнинг асосий мақсади Covid-19 да эндотелий дисфункциясининг аҳамиятини ўрганишдан иборат.

SARS CoV-2 ва хўжайин ҳужайралар. Коронавирус инфекцияси (SARS CoV-2) фаренгеал мукозанинг эпителий ҳужайралари, дистал бронхларнинг клубсимон ҳужайралари, ичак эпителийси, буйракларнинг тубуляр эпителийси, кардиомиоцитлар, миокард интерстициал ҳужайралари, лимфа тўқимаси, перицитлар ҳамда эндотелийни зарарлаш хусусиятига эга эканлиги маълум. Вирус зарарчалари ушбу тўқималарнинг барчасида жумладан эндотелий ҳужайраларида мавжудлиги аниқланган [7].

SARS CoV-2 ҳужайрага киришида дастлаб вируснинг S протеини хўжайин (мезбон) ҳужайралардаги ангиотензин айлантурувчи фермент-2 (ААФ-2) ре-

цепторларига ёпишади ва бошқа рецепторларнинг кўмагида S протеин конформацион ўзгаришга учраб вирус мезбон ҳужайрага кириб олади. Гарчи вирус ААФ-2 рецепторлари кўп бўлган 2 тип пневмоцитларга юқори мойилликка эга бўлсада, бошқа ҳужайралар, жумладан, эндотелий ҳужайралари ҳам вирус билан зарарланишга мойил бўлади. ААФ-2 рецепторлари организмнинг турли тўқималарининг эндотелий ва эпителий ҳужайраларида кенг тарқалган бўлиб, назал мукоза, лимфа тугунлари, талоқ, тимус, суяк кўмиги, ёғ тўқимаси, тестисда кўп миқдорда учрайди [8, 9, 10]. Шу сабабли ҳам Covid-19 дастлабки нафас органи касаллигидан тизимли касалликка айланади. Иммунофлуоресцент текширувларнинг кўрсатишича SARS CoV-2 нинг асосий қисми ААФ-2 рецепторлари кўп жойлашган ҳужайралар ҳамда CD68 ёки CD169 кўп синтезланадиган макрофагларда учрайди [11]. Вируснинг ҳужайрага кириши ААФ-2 рецептори синтези ва трансмембранар протеаза серин 2 (TMPRSS-2) ко-рецепторининг мавжудлигига боғлиқ. TMPRSS-2 синтези органлардаги микроваскуляр ва макро-васкуляр тутамларга қараб турлича кечади. Вируснинг эндотелий ҳужайраларига киришида бошқа мезбон протеинлар, жумладан HSPS5, сиал кислота-си рецептори, катепсин Б ва Л, CD147 синергик ёки алтернатив рол ўйнайди [12]. Шу муносабат билан касалликнинг оғирлиги ҳамда касалликка турли орган ва тўқималарни жалб қилиниши юқоридаги рецептор ва кофакторларнинг синтези ва миқдорига боғлиқдир.

ААФ-2 рецепторларининг артериал ва веноз қон томирларининг эндотелий ҳужайраларидаги кенг тарқалиши ҳамда уларнинг вирусни ҳужайин ҳужайрасига киришидаги аҳамиятини инобатга олиб, эндотелий ҳужайраларини Covid-19 оғирлиги ҳамда юрак қон томир касалликлари

асоратлари ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Covid-19 да эндотелий дисфункцияси. Дастлаб Covid-19 ўткир нафас етишмовчилигига олиб келадиган вирусли пневмонияга сабаб бўладиган касаллик сифатида баҳоланган бўлсада, кейинчалик лаборатор, клиник, биокимёвий ҳамда аутопсия маълумотларига биноан касаллик патофизиологиясида зараланган эндотелий фаолияти муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Турли хил аутопсия текширувларининг кўрсатишича касалликда ўпкадаги алвеолар тўқиманинг диффуз зарарланиши билан бир қаторда ангиоцентрик яллиғланиш ҳамда турли тўқималарнинг артериал ва веноз қон оқимида хилма хил тромбоцит-фибрин микро-тромблари шаклланган [13]. Covid-19 да мултифокал якка кардиомиоцитлар зарарланиши, ямоқли гепатоцеллюляр дегенерация, ўткир буйрак тубуляр зарарланиши, лимфа тўқимаси ва талоқдаги лимфоид тўқиманинг йўқолган ўчоқлари, лимфа тугунларидаги лимфоид тўқиманинг некрози, кичик томирларнинг фибриноид некрози, ўпка ва ичакдаги периваскуляр яллиғланиш ўчоғи, ўпка ва талоқдаги геморрагия ўчоқлари каби бир қанча орган ва тўқималар зарарланиши мавжудлигини эндотелий дисфункцияси билан тушунтириш мумкин. Касалликдаги эндотелий дисфункцияси микроваскуляр зарарланиш, яллиғланиш, прокоагулянт ҳолат ва орган ва тўқима етишмовчилигида ҳамда ишемиясида асосий иштирикчилардан саналади.

Covid-19 да эндотелий дисфункцияси ривожланиш механизмлари. Эндотелий дисфункциясининг патогенезини цитокин ажралиши билан кузатиладиган вируснинг тўғридан тўғри таъсири, оксидатив стресс, коагуляцион бузилиш ҳамда иммун ҳужайралар жавоби орқали таснифлаш мумкин (1-расм).



1-расм. Covid-19 да эндотелий дисфункциясинингпатофизиологияси.

Covid-19 да эндотелий дисфункцияси ва юрак қон томир касалликлари. Гарчи Covid-19 ўткир респиратор касаллик сифатида намоён бўлсада, миокард инфаркти, аритмия, миокардитлар, эпикардитлар, перикардитлар, инсульт, буйрақларнинг ўткир тубуляр некрози, васкулитлар ва Кавасак касаллиги каби бир қатор юрак қон томир касалликлари билан ҳам намоён бўлади [14]. Дастлабки аутопсия текширув натижалари ушбу касалликни ўткир респиратор дистресс синдром билан боғлиқ васкуляр ўзгаришлар билан изоҳлаган бўлса, сўнги аутопсия натижаларига кўра ушбу патологик жараён мултиорган зарарланиши билан кечадиган ҳамда артериал тромбоцит фибрин тромблари, геморрагияси ҳамда эндотелитлари кузатиладиган патологик жараён эканлиги аён бўлди [15]. Шу билан бир қаторда аутопсияда ушбу касалликда кўп яллиғланишсиз бир қанча ўчоқли миокарднинг ишемик жароҳатланиши кузатилиши аниқланди [16]. Лаборатор натижаларга кўра қонда Д димер миқдорининг ортиши фибрин миқдорининг юқори бўлиши ҳамда тромбоцитлар сонининг нормада эканлиги билан кузатиладиган гиперкоагуляция кузатилишини кўрсатди, бу эса ушбу патологик жараёнга эндотелийнинг фаолиятини бузилганлигидан дарак беради [17].

Бир қаватли эндотелий қон қуюлиши, қон томир тонуси, иммун ва яллиғланиш жараёнларининг асосий регулятори саналади. Эндотелий дисфункциясида кичик артериялардаги эндотелий ҳужайралари ўзининг нормал фаолиятини амалга оширолмайди. Инфекциялар эндотелий дисфункциясининг асосий сабабларидан биридир. Ёндош касалликлар, жумладан, юрак қон томир касалликлари, қандли диабет, гиперлипидемия, чекиш, алкогольизм, ўтrock ҳаёт тарзи кабилар эндотелий дисфункциясини янада кучайтириб юборади. Инфекцион омилларга микроциркулятор жавобнинг бузилиши прокоагулянт ҳамда мулти орган етишмовчилигига сабаб бўлади.

Ванг ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича ўткир миокард жароҳатланишида юрак қон томир асоратлари 21%, аритмиялар 10,4% ва юрак етишмовчилиги эса 17,4% ҳолатда кузатилади. Ушбу асоратлар юрак қон томир касалликлари хавф омиллари, қандли диабет ҳамда оғир Covid-19 мавжуд ёши кекса инсонларда кўпроқ кузатилади. Вируснинг тўғридан тўғри юракка токсик таъсири, тизимли гипер яллиғланиш, тромбогенез, атеросклеротик пиллакчанинг ёрилиши каби бир қанча патогенетик йўллар таклиф этилган. Шу билан бир қаторда эндотелий дисфункцияси кўпинча миокард инфаркти, Кавасаки синдроми, юрак етишмовчилиги, ўпка фибрози ҳамда буйрақ дисфункцияси кўринишида кечган касалликдан кейинги пост ковид синдромда ҳам сақланиб қолиши кузатилган.

Covid-19 да эндотелий дисфункциясини даволаш тамойиллари. Covid-19 мулти тизимли яллиғланиш билан кечадиган пандемик касаллик бўлиб, асосан ўпка ва юрак зарарланиши билан кечадиган ва бир қанча ҳолатларда оғир

касалланишга олиб келадиган цитокинлар ажралиши, тромбо-эмболик феномен ва микроциркулятор дисфункция билан характерланади. Кенг тарқалган эндотелий дисфункцияси беморларда Covid-19 нинг оғир ва ўта оғир ҳолатларда кечишида муҳим аҳамиятга эга. Covid-19 да эндотелий дисфункцияси ривожланишининг иккита асосий механизми мавжуд. Ёши катта инсонларда SARS CoV-2 билан зарарланишда юрак қон томир коморбид патологиялар ривожланиши эндотелий дисфункцияси ҳамда ангиотензин айланттирувчи фермент етишмовчилиги билан узвий боғлиқ. SARS CoV-2 инфекциясининг ўзи ҳам вируснинг тўғридан тўғри репликацияси, яллиғланиш штурми ва гиперкоагуляция ҳисобида эндотелийни зарарлаши мумкин. Бунинг натижасида пайдо бўлган эндотелий дисфункцияси ҳисобида ривожланадиган кучли про яллиғланиш ва протромботик оғриқлар ўткир респиратор дистресс синдроми, диффуз микроваскуляр ва макроваскуляр тромбоземболик ҳолатларга, фатал юрак қон томир асоратларига ҳамда мулти орган етишмовчилигига сабаб бўлади. Covid-19 дан кейинги эндотелий дисфункциясининг узоқ муддатли ноҳўя таъсирларидан сақланиб қоладиган сурункали яллиғланиш ҳамда гиперкоагуляция ҳолати кўп кузатилади.

Эндотелий фаолиятини ҳамда вазифаларини тўлиқ тушуниш ушбу касаллик учун муҳим аҳамиятга эга бўлган предиктив ва диагностик биомаркерларни яратишда ҳамда даволаш дактикасини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга. Covid-19 оғир кечган ҳолатларда эндотелий дисфункцияси нафақат про яллиғланиш ва про тромботик ҳолатлари билан балки преоксидатив, антифибринолитик, вазоконстриктор ва комплимент йўлларини ҳам патологик жараёнга жалб қилиш орқали кечишини кузатиш мумкин. Шу нуқтаи назардан Covid-19 билан оғирган беморларни даволашда стероид ва антикоагулянтлар билан олиб бориладиган стандарт режимлар билан бир қаторда, эндотелий фаолиятини яхшилайдиган ангиотензин айланттирувчи фермент ингибиторлари, ангиотензин блокаторлари, статинлар, С3 ва С5 комплимент ингибиторлари, вазодиллятаторлар (никоранлил) ва антиоксидантлардан иборат бошқа бир қанча янги даво усуллари ҳам муҳим аҳамиятга эга.

Эндотелий зарарланиши натижасида тромботик макроангиопатиялар ривожланишидаги асосий патогенетик йўллардан бири бу цитокинлар ҳужуми бўлиб ҳисобланади. Бу эса ўз навбатида комплимент тизимининг дисрегуляцияси натижасида шаклланади. Бунда дастлабки эффектор механизм бўлиб С3 нинг ҳаддан зиёд фаоллашувидир, бу эса яллиғланиш ва фибринолик тизимдан кўра кўпроқ прокоагуляцион тизимни рағбатлантиради. Мағро ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича касаллик оғир кечадиган ҳолатларда тери ва ўпка тўқимасининг кичик қон томирлар тизимида С5b-9, MASP2 ва С4d тўпланиши кузатилади. Касалликда гиперяллиғланиш жараёнини

комплимент ингибиторлари, С3 ингибиторлари, анти С5 ва антицитокин даво ёрдамида комплимент каскадини модуляция қилиш орқали назорат қилиш мумкин. С3 ва С5 ни блоклаш яхши клиник натижа билан бир қаторда яллиғланиш маркерларини тезда камайишига олиб келса, С3 ингибиторлари кенгроқ таъсир кўрсатиб, микроваскуляр жароҳатни яхшилаш хусусиятига ҳам эга эканлиги аниқланган. С3 ингибиторларининг ушбу таъсири эҳтимол С3а воситачилигида Р селективнинг фаоллашуви, С3b воситачилигида опсонофагоцитоз, С3аR га боғлиқ эндотелиал тромбоцитлар адгезияси ҳамда лимфоцитларнинг С3 га боғлиқ равишда эндотелийга адгезияси орқали амалга ошади.

Хулосалар. Covid-19 нафақат нафас тизими балки барча орган ва тўқималар патологик жаранга жалб этилиши билан кечадиган эндотелий дисфункцияси билан кечадиган тизимли инфекция он иммун яллиғланиш касаллиги саналади. Бунда ўпка зарарланиши билан бир қаторда кўпинча юрак қон томир асоратлари ривожланиши кузатилади. Касалликнинг кечиши ва асоратлар ривожланишида эндотелий фаолияти бузилиши муҳим аҳамиятга эга эканлигини инобатга олиб, эндотелий дисфункцияси ривожланиш механизмларини ва патогенетик йўллари батафсил тушуниш касалланган беморларни мақсадли даволаш тактикасини янада яхшилаш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Alsharif W., Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radio-graphy (Lond)*. 2021 May. Vol. 27(2). P. 682–687.
2. Jin Y., Yang H., Ji W., et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020. Vol. 12(4). P. 372.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet North Am Ed*. 2020. Vol. 395(10223). P. 507–513.
4. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020. Vol. 141(20). P. 1648–1655.
5. Fernandes Q., Inchakalody V.P., Merhi M., Mestiri S., Taib N., Moustafa Abo El-Ella D., Bedhiafi T., Raza A., Al-Zaidan L., Mohsen M.O., Yousuf Al-Nesf M.A., Hssain A.A., Yassine H.M., Bachmann M.F., Uddin S., Dermime S. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022 Dec. Vol. 54(1). P. 524–540.
6. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020. Vol. 189(6). P. 1044–1049.
7. Crespo-Cajigas J., Gokool V.A., Ramirez Torres A., Forsythe L., Abella B.S., Holness H.K., Johnson ATC, Postrel R., Furton K.G. Investigating the Use of SARS-CoV-2 (COVID-19) Odor Expression as a Non-Invasive Diagnostic Tool-Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 13. Vol. 13(4). P. 707.
8. Fox T., Geppert J., Dinnes J., Scandrett K., Bigio J., Sulis G., Hettiarachchi D., Mathangasinghe Y., Weeratunga P., Wickramasinghe D., Bergman H., Buckley B.S., Probyn K., Sguassero Y., Davenport C, Cunningham J., Dittrich S., Emperador D., Hooft L., Leeflang M.M, McInnes MD, Spijker R., Struyf T., Van den Bruel A., Verbakel J.Y., Takwoingi Y., Taylor-Phillips S., Deeks J.J.; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 17. Vol. 11(11). P. CD013652.
9. Patel E.U., Bloch E.M., Clarke W., Hsieh Y.H., Boon D., Eby Y., et al. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *Journal of Clinical Microbiology* 2021. Vol. 59(2). P. e02257–20.
10. Mendel J., Frank K., Edlin L., Hall K., Webb D., Mills J., Holness H.K., Furton K.G., Mills D.E. Preliminary accuracy of COVID-19 odor detection by canines and HS-SPME-GC-MS using exhaled breath samples. *Forensic Sci. Int. Synerg*. 2021. Vol. 3. P. 100–155.
11. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020 Jul 9. Vol. 9(7). P. 1652.
12. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020. Vol. 2(7). P. e437–e445.
13. Wong S.W., Fan B.E., Huang W., et al. ST-segment elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients: a case series. *Ann Acad Med Singapore*. 2021;50(5):425–430.
14. Mastaglio S. Ruggeri A., Risitano A.M., et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *ClinImmunol*. 2020; 215.
15. Calabretta E., Moraleda J.M., Iacobelli M., et al. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *Br J Haematol*. 2021; 193(1):43.
16. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respirat Med*. 2020. Vol. 8(4). P. 420–422.
17. Zhou B., Zhao W., Feng R., et al. The pathological autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathogens Dis*. 2020. Vol. 78(3). ftaa026.