

УДК 616.13-004.6+[616.24-008.4:616.36]

**АТЕРОСКЛЕРОЗ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19):  
В ФОКУСЕ ПЕЧЕНЬ**

*И.С. Сабиров*

Представлены данные научных исследований, посвященных взаимосвязывающему влиянию иммуновоспалительного повреждения печени при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных с атеросклероз-ассоциированными кардиоваскулярными патологическими состояниями. Описана важность роли цитокинов как возможных терапевтических агентов при атеросклерозе, организующих сложную воспалительную реакцию внутри атеросклеротической бляшки. Представлены данные исследований уровня цитокинов у больных COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний и с позиций коморбидной патологии, в том числе и атеросклероз-ассоциированной, особенно у гепатокомпрометированных лиц.

*Ключевые слова:* атеросклероз; COVID-19; печень; печеночная дисфункция; дислипидемия; воспаление; цитокины; "цитокиновый шторм".

---

**АТЕРОСКЛЕРОЗ ЖАНА ЖАҢЫ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫ (COVID-19):  
КӨҢҮЛ БОРБОРУНДА БООР**

*И.С. Сабиров*

Бул макалада жүрек-кан тамыр патологиялык абалындагы атеросклероз менен ооруган бейтаптардын жаңы коронавирус инфекциясы (COVID-19) менен ооруп калуусунда боордун иммундук сезгенүү менен жабыркашынын өз ара байланышкан таасирине арналган илимий изилдөө жүргүзүүнүн маалыматтары берилди. Атеросклероздук тромбдордун ичинде татаал сезгенүү реакциясын пайда кылган атеросклероздо терапиялык агент катары цитокиндердин ролунун маанилүүлүгү сүрөттөлөт. Коштоочу оорулары бар COVID-19 дарты менен жабыркагандарда жана коморбиндик патологияда, атеросклероз менен ооругандарда цитокиндердин деңгээлин изилдөөнүн маалыматтары берилди.

*Түйүндүү сөздөр:* атеросклероз; COVID-19; боор; боордун функциясынын бузулушу; дислипидемия; сезгенүү; цитокиндер; "цитокин бороондору".

---

**ATHEROSCLEROSIS AND NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19):  
LIVER IN FOCUS**

*I.S. Sabirov*

The article presents data from scientific studies on the interrelated effect of immunoinflammatory liver damage in a new coronavirus infection (COVID-19) in patients with atherosclerosis-associated cardiovascular pathological conditions. The importance of the role of cytokines as possible therapeutic agents in atherosclerosis, organizing a complex inflammatory response within an atherosclerotic plaque, is described. The data of studies of the level of cytokines in patients with COVID-19 in the presence of concomitant diseases and from the standpoint of comorbid pathology, including atherosclerosis-associated, especially in hepato-compromised individuals, are presented.

*Keywords:* atherosclerosis; COVID-19; liver; hepatic dysfunction; dyslipidemia; inflammation; cytokines; "cytokine storm".

**Введение.** Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике. В год от сердечно-сосудистых заболеваний умирают около 18 тыс. человек – по 50 в день, или по два человека в час [1]. Атеросклеротический процесс характеризуется развитием типичной картины структурных изменений в стенках артерий, выявляемой морфологическими, ультразвуковыми и рентгеноконтрастными методами. Помимо характерной морфологической картины, атеросклероз демонстрирует воспалительный процесс, присутствующий в месте развития атеросклеротической бляшки, а также имеющий и системные проявления. Наличие новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с развитием мощного иммуновоспалительного процесса может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки у больных с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями. Системное воспаление с вовлечением органов и систем, в том числе и печени, может усугубить атеросклеротический процесс за счет печеночного компонента атерогенеза. Поэтому лечебно-диагностический процесс при обследовании пациента с COVID-19 и атеросклероз-ассоциированными заболеваниями должен учитывать состояние печеночной функции. Патогенетические механизмы, которые опосредует трансформацию факторов риска в морфологические изменения и клиническую симптоматику атеросклероз-опосредованных заболеваний сложны и многогранны. Современное понимание механизмов развития атеросклероза прошло долгий путь от представлений об атерогенезе как следствии избыточного содержания в пище холестерина до сложных теорий механизмов развития атеросклероза. Правда, это относится к финальному этапу атерогенеза, т. е. к атеросклерозу сосудов, в то время как изначальные (“дососудистые”) этапы атерогенеза, в том числе с участием печени, обычно остаются за рамками изучаемой проблемы, ускользая по тем или иным причинам из поля зрения исследователей [2, 3].

**Роль и место печени в формировании гиперлипидемического и воспалительного компонентов атеросклероза.** Атеросклероз в настоящее время рассматривается как полиэтиологическое

заболевание, однако убедительных данных о значении каждого из “этиологических” факторов в развитии атеросклероза нет. В последнее время большое значение придается факторам риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), одним из которых является дислипидемия [4, 5]. Дисбиотические изменения в кишечнике, следствием которых являются бактериальная транслокация и эндотоксинемия, нарушают функцию печени, что ведет к развитию атерогенной дислипидемии, причем печень одновременно является и органом-мишенью с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Более того, на сегодня НАЖБП считается, во-первых, одним из основных факторов риска ССЗ [6], во-вторых, фактором, существенно ограничивающим возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии [7, 8]. Поэтому коррекцию атерогенной дислипидемии приходится проводить с учетом состояния печени [9].

Компоненты липидного обмена, в том числе и печень, играют важную роль в процессах метаболической адаптации организма как в нормальных условиях, так и при многих патологических состояниях, что ведет к вторичным сдвигам в липидном спектре крови. В развитии у взрослых атеросклероза и коронарной болезни сердца (КБС) большое значение отводится гиперлипидемии, истоки которой могут скрываться в раннем детском возрасте и быть причиной необратимых изменений в артериальном русле, сопровождающихся теми или иными клиническими проявлениями (стенокардия, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность и т. д.). Все изложенное вынуждает исследователей руководствоваться его “гастроэнтерологическим досье” и исходя из образного представления атеросклероза как болезни гепатоцита (гепатоцеллюлярная гипотеза) или из энтерогепатической гипотезы развития атеросклероза (Л.Б. Лазебник, 2001) [10]. Приблизиться к раскрытию затронутой проблемы помогло формирование Л.Б. Лазебником в 1996–2011 гг. гепатоцеллюлярной теории атеросклероза, изложенной автором в афористичной форме как “атеросклероз – болезнь гепатоцита” [11].

Гиперлипидемия чаще протекает латентно и клинически проявляется обычно лишь при возникновении расстройств кровообращения. Тем не менее, для каждого типа гиперлипидемий с большей или меньшей вероятностью характерна та или иная клиническая картина.

Так, тип I обычно выявляется с детства, имеет семейный характер, встречается крайне редко, атеросклероз для него нехарактерен.

Тип IIa – при нем часто развивается КБС, иногда бывают случаи внезапной коронарной смерти у лиц молодого возраста.

Для ГЛП типа IIb также характерно развитие КБС.

Тип III у пожилых лиц часто сопровождается атеросклерозом артерий нижних конечностей с характерной клинической картиной: *claudicatio intermittens* (симптом “перемежающейся хромоты”), зябкость голеней и стоп.

IV тип также распространен у пожилых лиц. При нем развиваются атеросклероз коронарных артерий, ожирение, СД 2-го типа.

Тип V встречается редко и в основном у пожилых лиц. Для него характерны КБС и СД.

Вообще же КБС наиболее часто наблюдается у лиц со IIa, IIb и IV типами ГЛП. Только иногда отмечаются внешние признаки ГЛП: ксантомы, липоидная дуга роговицы, гепатоспленомегалия [12].

Основываясь на центральной роли печени в определении уровней липопротеинов в плазме, было разработано несколько терапевтических стратегий, влияющих на метаболизм липидов в печени, для улучшения некоторых форм гиперлипидемии и снижения предрасположенности к атеросклерозу. На основе этих объединенных результатов, демонстрирующих терапевтическое значение печени в уменьшении гиперлипидемии и ССЗ, Л.Б. Лазебник предполагает, что “атеросклероз – это заболевание печени и сердца”, что приводит к новому пониманию интеграции метаболизма липопротеинов в печени с функцией желчевыводящих путей [11].

Данные экспериментальных исследований показали, что ключевым фактором в долгосрочной реализации этиологического потенциала гиперлипидемии является системный

воспалительный компонент, тогда как уровень коагуляции определяет развитие острых форм осложнений атеросклероза [13]. Для сахарного диабета (СД) 2-го типа, ожирения, метаболического синдрома как некоторых основных факторов риска атеросклеротических осложнений также характерна аналогичная картина системного воспаления. Причем, помимо характерных биохимических нарушений (гиперлипидемия, гипергликемия и др.), которые прямо влияют на атерогенез, эти заболевания создают длительное и стойкое повышение воспалительного фона в масштабе всего организма.

Одним из важнейших компонентов патогенеза атеросклеротического процесса является реакция на повреждение атеросклеротической бляшки с развитием воспаления. С современных позиций атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, с течением времени приводящим к развитию ряда органоспецифических осложнений [14]. Научный интерес исследователей сосредоточен на роли цитокинов как возможных терапевтических агентов при атеросклерозе, поскольку они, как известно, организуют сложную воспалительную реакцию внутри атеросклеротической бляшки [15]. Действительно, цитокины и действуют, и продуцируются (часто синергетически) почти всеми клетками, участвующими в патогенезе атеросклероза, участвуя во всех этапах процесса, от ранней эндотелиальной дисфункции до позднего образования и разрушения уязвимой бляшки. Проатерогенные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL)-1 и IL-6, секретируются макрофагами, лимфоцитами, естественными клетками-киллерами и клетками гладких мышц сосудов [13]. Передача сигналов TNF- $\alpha$  и IL-1 в основном опосредуется митоген-активируемой протеинкиназой p38 (p38MAPK)/ядерным фактором-эхансером легкой каппа-цепи активированного пути В-клеток (NF- $\kappa$ B) [16], что влияет почти на все клетки, участвующие в атерогенезе, способствуя экспрессии цитокинов, молекул адгезии, а также миграции и митогенезу гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток [15]. В отличие от TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, несколько других цитокинов, по-видимому, действуют

защитным образом против образования атеросклеротических бляшек. Например, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) тесно связан с T-регуляторными (T<sub>reg</sub>) клетками, отдельной субпопуляцией T-лимфоцитов с известной иммуномодулирующей активностью. Известно, что часть иммуномодулирующей активности T<sub>reg</sub>-клеток опосредуется секрецией противовоспалительных и атеропротекторных цитокинов, включая TGF- $\beta$ , IL-10 и IL-35 [17].

Что касается IL-10, то он, по-видимому, обладает множественной антиатерогенной активностью, включая (но не ограничиваясь) подавление продукции TNF- $\alpha$  [18] и экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на эндотелиальных клетках [19].

**Печеночная дисфункция и воспалительный компонент COVID-19.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время, приобретая пандемический характер, заставила исследователей изучать патогенетические механизмы ее развития, в том числе и иммуновоспалительного компонента. Если опираться на механизмы развития воспаления у SARS-CoV, можно предположить, что и при COVID-19 оно развивается в два этапа [20]:

1. Вирус активно размножается, клеткинкубаторы погибают в процессе пироптоза (особая форма программируемой гибели клеток), происходит неспецифическая противовирусная реакция иммунной системы.

2. Подключается адаптивный (специфический) иммунитет: появляются антитела к вирусу, которые могут усиливать воспаление и приводить к повреждению легких [20] в результате апоптоза или пироптоза [21].

Развитие гипериммунной патологии, получившей название “синдром цитокинового шторма” к патогенетическим субтипам которого относят гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром высвобождения цитокинов [22]. Термин “цитокиновый шторм” все чаще используется не только авторами научных статей, но и в популярных средствах массовой информации. Вероятно, широкое использование этого термина связано с его довольно непосредственным значением, которое фактически напоминает о роли иммунной

системы в выработке неконтролируемого и генерализованного воспалительного ответа [23]. Кажется не случайным, что термин “цитокиновый шторм” был впервые использован для описания событий, модулирующих начало болезни “трансплантат против хозяина” [24], состояния, характеризующегося впечатляюще мощной активацией иммунной системы. “Цитокиновый шторм” характерен для широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний, и с 2005 г. он был связан с вирусной инфекцией “птичьего гриппа” H5N1 [25].

Данные исследований ясно показывают, что при инфекции SARS-CoV острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является конечным результатом “цитокинового шторма”. В этом сценарии высвобождение иммунными эффекторными клетками большого количества провоспалительных цитокинов (IF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ) и хемокинов (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5) ускоряет и поддерживает аберрантный системный воспалительный ответ [21, 26–28].

“Цитокиновый шторм” легко следует за “атакой” иммунной системой организма, что, в свою очередь, вызывает острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность, конечным результатом которой является смерть, по крайней мере, в самых тяжелых случаях инфекции SARS-CoV-2 [29, 30].

Достаточно большой интерес как научный, так и клинический будут представлять исследования уровня цитокинов у больных COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний и с позиций коморбидной патологии, в том числе и атеросклероз-ассоциированной, особенно у гепатокомпрометированных лиц [31, 32].

Одним из важнейших механизмов, которые могут объяснить большую склонность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или их факторами риска к COVID-19, а также худший исход этого состояния, является активация системного воспаления, которая сочетается с индуцированным вирусом иммунным ответом и увеличивает глобальную воспалительную нагрузку [33].

Важнейшим звеном в иммуновоспалительном компоненте новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является вовлечение печени. Частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, по данным различных исследований, варьирует от 14 до 53 % [34]. 2–11 % пациентов с COVID-19 имели хроническое заболевание печени, а у 14–53 % больных развилась печеночная дисфункция, особенно при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции. Дисфункция печени была значительно выше у критически тяжелых больных и была связана с плохим исходом [35].

В настоящее время рассматриваются несколько механизмов повреждающего воздействия новой коронавирусной инфекции на печень, такие как прямое воздействие SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени), иммуноопосредованное повреждение печени в контексте гиперовоспалительного синдрома с “цитокиновым штормом”, COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [36]. Основными компонентами ишемического/гипоксического повреждения печени при COVID-19 с острой легочной недостаточностью и/или шоковым состоянием. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной мембраны и обычно проявляется высоким цитолизом [37].

Наиболее частая причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с лекарственно-индуцированными повреждениями печени, которые являются следствием применения этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19 [38, 39]. В период пандемии в первоначальных клинических руководствах рекомендовались препараты для лечения SARS-CoV-2-инфекции, причем некоторые из них, в том числе лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фамипиравир, рекомбинантный интерферон бета-1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью [40]. Помимо этого, следует учесть высокое бремя

хронических заболеваний печени (ХЗП), которые также могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19. Пациенты с ХЗП могут быть более уязвимы к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию из-за тяжелой пневмонии или “цитокинового шторма” [41–43]. Траектория изменений биохимических показателей печени во время госпитализации по поводу инфекции COVID-19 характеризуется повышением аминотрансфераз, редкой встречаемостью тяжелого повреждения печени и нарушениями функционального состояния печени, констатируемых чаще у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [44, 45].

По данным Zhang Y. и соавторов, было обнаружено, что не было никаких независимых корреляций между АЛТ, АСТ, общим билирубином, щелочной фосфатазой, альбумином и другими показателями функции печени и тяжелым COVID-19 [46] с указанием на то, что печень не была основным органом-мишенью. Тем не менее у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с легким показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина и других функций печени были значительно выше, а показатели функции печени постепенно возвращались к норме по мере выздоровления. Повреждение печени у пациентов с легкой формой COVID-19 часто носит временный характер и может быть восстановлено без какого-либо специального лечения [32]. Кроме того, дисфункция печени у пациентов с COVID-19 была связана с активацией путей свертывания и фибринолитического процесса, относительно низким количеством тромбоцитов, повышенным количеством гранулоцитов и соотношением нейтрофилов к лимфоцитам и высоким уровнем ферритина. Хотя эти параметры считались неспецифическими маркерами воспаления, они также соответствовали нарушению иммунной регуляции. Стоит отметить, что, по мнению Zhao S. и соавторов, эти изменения иммунного баланса были связаны с возрастом; таким образом, ситуация может быть хуже у пожилых пациентов [47].

**Заключение.** Двойное блокирование дислипидемического и воспалительного компонентов патогенетического механизма атеросклероза

может снизить потребность в эндоваскулярных вмешательствах и способствовать переводу большого числа пациентов от перспективы неизбежного оперативного лечения на путь долговременной неинвазивной профилактики. Сочетание COVID-19 и атеросклероза характеризуется высокой смертностью, и в связи с этим фокус внимания научного сообщества должен быть обращен на изучение общих аспектов патогенеза атеросклероза и новой коронавирусной инфекции, а именно: на взаимосвязь между механизмами интеграции липидов и иммунным ответом с участием печени. Исходя из этого, можно сказать, что понимание роли компонентов цитокинового статуса и оценки их влияния в данном контексте позволяет нам сформировать совокупность критериев выбора препаратов (антиатерогенный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты) в лечебном процессе атеросклероз-ассоциированных заболеваний при COVID-19 у гепатокомпроментированных лиц. Печеночная дисфункция, возникающая при COVID-19, может усугублять атеросклеротический процесс, а при критически тяжелом течении заболевания коррелировать с летальным исходом. Поэтому изучение характеристики степени повреждения печени при COVID-19 у больных с атеросклероз-ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями требует детальной оценки клинических данных, что может сыграть важную роль в разработке будущих терапевтических стратегий.

#### Литература

1. *Kerimkulova A., Mirrakhimov E.* Kyrgyz Society of Cardiology Annual Congress 2019: The participation of the European Society of Cardiology in the work of the Congress of the Kyrgyz Society of Cardiology has become the traditional and most important medical event // *European Heart Journal*. 2019; 40 (32): 2669, [https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehz578](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz578).
2. *Tamminen M., Mottino G., Qiao J.H., Breslow J.L., Frank J.S.* Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):847–853. DOI:10.1161/01.atv.19.4.847.
3. *Libby P.* Changing concepts of atherogenesis // *J Intern Med*. 2000; 247 (3): 349–358. DOI:10.1046/j.1365-2796.2000.00654.x.
4. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature*. 1993; 362 (6423): 801–809. DOI:10.1038/362801a0.
5. *Сабилов И.С.* Дислипидемическая гипертензия: возможности комбинации статинов и эзетимиба (Обзор литературы) / И.С. Сабилов, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *Вестник КРСУ*. 2020. Т. 20. № 5. С. 59–69.
6. *Драпкина О.М.* Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О.М. Драпкина, А.А. Яфарова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (5): 645–650. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
7. *Трухан Д.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта / Д.И. Трухан // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 1. С. 3–9.
8. *Сабилов И.С.* Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени / И.С. Сабилов // *The Scientific Heritage*. 2020. № 47-2 (47). С. 50–57.
9. *Лазебник Л.Б.* Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
10. *Лазебник Л.Б.* Гепатоцит и атерогенез / Л.Б. Лазебник // *Клиническая гастроэнтерология*. 2012: 1-2; 3-9. ID: 17853234
11. *Лазебник Л.Б.* Атеросклероз – болезнь гепатоцитов / Л.Б. Лазебник // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 11. С. 3–8.
12. *Солошенкова О.О.* Дислипидемии в клинической практике. Часть 1 / О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова // *Лечебное дело*. 2009. № 3. С. 12–17.
13. *Campbell K., Lipinski M., Doran A., Skaflen M. et al.* Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis // *Circ Res*. 2012. № 110. P. 889–900.
14. *Libby P.* (2002) Inflammation in atherosclerosis // *Nature* 420: 868–874.
15. *Tedgui A., Mallat Z.* Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol Rev*. 2006; 86 (2): 515–581. DOI:10.1152/physrev.00024.2005.
16. *Chan K.F., Siegel M.R., Lenardo J.M.* Signaling by the TNF receptor superfamily and T cell homeostasis // *Immunity*. 2000; 13 (4): 419–422. DOI:10.1016/s1074-7613(00)00041-8.
17. *Pastrana J.L., Sha X., Virtue A. et al.* Regulatory T cells and atherosclerosis // *J Clin Exp Cardiol*. 2012; 2012:2.

18. *Rajasingh J., Bord E., Luedemann C. et al.* IL-10-induced TNF-alpha mRNA destabilization is mediated via IL-10 suppression of p38 MAP kinase activation and inhibition of HuR expression // *FASEB J.* 2006; 20 (12): 2112–2114. DOI:10.1096/fj.06-6084fje.
19. *Lisinski T.J., Furie M.B.* Interleukin-10 inhibits proinflammatory activation of endothelium in response to *Borrelia burgdorferi* or lipopolysaccharide but not interleukin-1-beta or tumor necrosis factor alpha // *J Leukoc Biol.* 2002; 72 (3): 503–511.
20. *Fu Y., Cheng Y. & Wu Y.* Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools // *Virol. Sin.* 2020; 35: 266–271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
21. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020; 395 (10223):497–506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
22. *Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M.* The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25–32. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
23. *Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al.* Into the eye of the cytokine storm // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 76 (1) (2012), pp. 16–32.
24. *Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G.* Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 // *Transplant. Proc.*, 1993; 25 (1-2), 1216–1217.
25. *Yuen K.Y., Wong S.S.* Human infection by avian influenza A H5N1 // *Hong Kong Medical Journal.* 2005; 11 (3), 189–199.
26. *Channappanavar R., Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol.* 2017; 39 (5): 529–539. DOI:10.1007/s00281-017-0629-x.
27. *Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J.* Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Res.* 2008; 133 (1): 13–19. DOI:10.1016/j.virusres.2007.02.014.
28. *Williams A.E., Chambers R.C.* The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 306 (3): 217–230. DOI:10.1152/ajplung.00311.2013.
29. *Bhatia M., Zemans R.L., Jeyaseelan S.* Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46 (5): 566–572. DOI:10.1165/rcmb.2011-0392TR.
30. *Муркамилов И.Т.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-цереброваскулярная система / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.] // *The Scientific Heritage.* 2020. № 46-3(46). С. 42–49.
31. *Yang J., Zheng Y., Gou X. et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017
32. *Сабиров И.С.* Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage.* 2020. № 49 (29). 2. С. 49–58.
33. *Savoia C., Schiffrin E.L.* Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions // *Clin Sci (Lond).* 2007; 112 (7): 375–384. DOI:10.1042/CS20060247.
34. *Barison A., Aimo A., Castiglione V. et al.* Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses // *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (10): 1017–1025. DOI:10.1177/2047487320924501.
35. *Zhang C., Shi L., Wang F.-S.* Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
36. *Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series // *BMJ.* 2020 Feb 19;368:m606. DOI: 10.1136/bmj.m606.
37. *Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q.* The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (11): 2036–2047.
38. *Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
39. *Li J., Fan J.G.* Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease // *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8 (1): 13–17. DOI:10.14218/JCTH.2020.00019.
40. *Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper // *JHEP Rep.* 2020; 2 (3): 100113. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100113.
41. *Chen G., Wu D., Guo W. et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629. DOI:10.1172/JCI137244.

42. 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*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
43. Qin C., Zhou L., Hu Z. *et al.* Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762–768. DOI:10.1093/cid/ciaa248.
44. Bloom P. *et al.* Liver biochemistries in patients with COVID-19 // *Hepatology*. 2020. DOI:10.1002/hep.31326.
45. Cai Q., Huang D., Yu H. *et al.* Characteristics of liver tests in COVID-19 patients // *J Hepatol*. 2020. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.006.
46. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China // *Liver Int*. 2020; 10.1111/liv.14455. DOI:10.1111/liv.14455.
47. Zhao S., Lin Q., Ran J., Musa S.S., Yang G., Wang W. *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak // *Int J Infect Dis*. 2020; 92: 214–217. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.