

УДК 616-076.5:616.022.1

ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 (COVID-19), ВЫЗВАННОЙ *SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS* (SARS COV-2)

¹Рева И.В., ¹Ямамото Т., ²Гордзиевская К.В., ²Рассказова М.Е., ²Вершинина С.С.,⁴Фисенко А.Ю., ⁴Коцюрбий Е.А., ⁴Тудаков В.С., ⁴Цегольник Е.С., ³Усов В.В.,⁴Олексенко О.М., ³Коробкин А.И., ³Слабенко Э.В., ³Шиндина А.Д., ^{1,2,3}Рева Г.В.¹Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru;²Инженерная школа Дальневосточного федерального университета,Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;³Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток;⁴Тихоокеанский государственный медицинский университет,Владивосток, e-mail: dust_on_a_wind@mail.ru

В работе представлены результаты собственных исследований и данных из доступных источников о патоморфологии органов дыхания при заражении возбудителем COVID-19, SARS-CoV-2, одноцепочечным РНК-вирусом, вызывающим опасное инфекционное заболевание. С января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспыхнувшую эпидемию, связанную с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией в мировом масштабе и проблемой здравоохранения международного значения [1], которая с 11 марта 2020 г. охарактеризована как пандемия [2]. На современном этапе изучения вируса, несмотря на многочисленные исследования, вопросы происхождения SARS COV-2 и его ключевые мишени в организме человека, повреждение которых запускает каскад патогенетических реакций, остаются открытыми и являются предметом острых дискуссий. Возрастает количество заболевших детей [3]. Отсутствие доказательной базы, как о естественном происхождении вируса, так и о его искусственном создании в результате генной инженерии, не способствует разработке стратегий профилактики с созданием вакцин, а также патогенетически обоснованного лечения [4]. Полиорганная недостаточность, разная степень выраженности патологических процессов у пациентов с сопутствующей патологией, разнообразие клинического течения и широкий спектр морфологической картины при анализе биопсийного материала не позволяют выделить ключевой морфологический субстрат, повреждающийся при COVID-19, ответственный за запуск механизмов патологических процессов. Хотя принято считать, что дыхательная и иммунная системы являются основными мишенями при COVID-19, при этом также наблюдаются острая почечная недостаточность и протеинурия, поражение структур печени. Патогистологические находки в случаях летального исхода заболевания у некоторых пациентов свидетельствуют о том, что у минимального числа пациентов обнаруживается воспаление легких. В данной работе представлена морфологическая характеристика патогенетических изменений в структурах легких у больных COVID-19 Приморского края.

Ключевые слова: COVID-19, SARS COV-2, апоптоз, воспаление, фиброз, пневмония

COVID-19 PATHOGENESIS CAUSED BY *SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS* (SARS COV-2)

¹Reva I.V., ¹Yamamoto T., ²Gordzievskaya K.V., ²Rasskazova M.E., ²Vershinina S.S.,⁴Fisenko A.Yu., ⁴Kotsyurbiy E.A., ⁴Tudakov V.S., ⁴Tsegolnik E.S., ³Usov V.V.,⁴Oleksenko O.M., ³Korobkin A.I., ³Slabenko E.V., ³Shindina A.D., ^{1,2,3}Reva G.V.¹International Medical Research Center, Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru;²Engineering School Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;³Biomedicine School Far Eastern Federal University, Vladivostok;⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: dust_on_a_wind@mail.ru

The paper presents the results of our own research and data from available sources on the pathomorphology of the respiratory system when infected with the causative agent COVID-19, SARS-CoV-2, a single-stranded RNA virus that causes a dangerous infectious disease. Since January 2020, the World Health Organization (WHO) has declared an outbreak of SARS-CoV-2, a global emergency and a health problem of international concern [1], which has been characterized as a pandemic since March 11, 2020 [2]. At the present stage of the study of the virus, despite numerous studies, the issues of the origin of SARS COV-2 and its key targets in the human body, damage to which triggers a cascade of pathogenetic reactions, still remain open and are the subject of heated discussions. The number of sick children is increasing [3]. Lack of evidence base, both about the natural origin of the virus and its artificial creation as a result of genetic engineering, does not contribute to the development of prevention strategies with the creation of vaccines, as well as pathogenetically based treatment [4]. Multiple organ failure, varying degrees of severity of pathological processes in patients with concomitant pathology, a variety of clinical course and a wide range of morphological patterns in the analysis of biopsy material do not allow us to identify the key morphological substrate damaged by COVID 19, which is responsible for triggering the mechanisms of pathological processes. Although it is generally accepted that the respiratory and immune systems are the main targets in COVID-19, acute renal failure and proteinuria, damage to liver structures, are also observed. Histopathological findings in cases of lethal outcome of the disease in some patients indicate that pneumonia is found in a minimum number of patients. This paper presents the morphological characteristics of pathogenetic changes in the structures of the lungs in patients with COVID-19 in the Primorsky Krai.

Keywords: COVID-19, SARS COV-2, apoptosis, inflammation, fibrosis, pneumonia

По данным Университета Джонса Хопкинса, пандемия COVID-19 охватила 188 стран, а по данным L. Yang, D. Tian, W. Liu (2020) – 212 с общим числом заразившихся коронавирусом, превысившим 16,4 млн чел. Количество жертв коронавируса во всем мире превышает 600 тыс. чел. [5]. I. Madabhavi, M. Sarkar, N. Kadakol (2020) обозначили пандемию как катастрофу мировой значимости [6]. Только в России число случаев заражения коронавирусом достигло 818 120, число болеющих ежедневно превысило 5 600 случаев. В глобальном масштабе наблюдается нарастание скорости распространения коронавируса и ухудшение клинических показателей у пациентов. Несмотря на миллиардное финансирование исследований SARS-CoV-2, на современном этапе не изучены механизмы повреждения органов дыхания, печени и почек, а также не установлены причины изменений белой пульпы селезенки. Особенно опасно инфицирование для больных, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические [7]. Наличие двух штаммов SARS-CoV-2, отличающихся по своей активности в организме при COVID-19, а также 5 геномов, зарегистрированных в базе данных GenBank, свидетельствуют о трудностях на пути создания вакцины против данной вирусной инфекции. S. Kannan, Ali P. Shaik Syed, A. Sheeza, K. Hemalatha (2020) утверждают, что, хотя несколько животных предположительно являются резервуаром для COVID-19, резервуар для животных еще не подтвержден [8]. Анализ 160 образцов генома SARS-CoV-2, выделенных у заболевших людей, позволил установить, что разновидности коронавируса А и С распространены у европейцев и американцев, а в Восточной Азии наиболее распространена разновидность В. Противоречивыми являются данные о продолжительности иммунитета к вирусу SARS-CoV-2. Отсутствует этиотропное и патогенетически обоснованное лечение, заключающееся на современном этапе в симптоматических мероприятиях. Бесплезность применения ИВЛ в качестве реанимационных мероприятий также показала, что повреждение альвеолоцитов является следствием, а не причиной запуска каскада патологических реакций при COVID-19. Неизвестность в вопросе происхождения SARS-CoV-2, спекуляции о преднамеренной генной инженерии SARS-CoV-2 также не способствуют разработке эффективной стратегии в лечении пациентов с COVID-19, как и мер

профилактики инфекции. Учитывая скорость распространения заболевания, тяжесть течения, наличие групп риска, составляющих большую часть населения земного шара, решение вопросов патогенеза COVID-19 является на современном этапе наиболее актуальным. Каждый отдельный случай должен быть проанализирован, учтены все особенности течения и исхода заболевания на фоне сопутствующей патологии каждого пациента с COVID-19, чтобы в дальнейшем иметь фундаментальные основы для разработки эффективной стратегии профилактики, лечения и реабилитации пациентов, перенесших инфекцию. Реальные представления о полном ущербе, наносимом организму SARS-CoV-2, на современном этапе отсутствуют. Данные, полученные при анализе материала, взятого при вскрытиях, позволят решить вопрос, насколько в действительности опасна коронавирусная инфекция и ее последствия для организма человека. Обобщение небольшого количества данных о COVID-19 F. Jiang, L. Deng, L. Zhang, Y. Cai, C.W. Cheung, Z. Xia (2020) и наличие относительно минимального количества систематических исследований на основании результатов вскрытия умерших от COVID-19 в начале пандемии связано с опозданием данных о том, что вирус поражает не только легкие, но также иммунную систему и другие органы [9]. В настоящее время не хватает патоморфологических данных о новой коронавирусной полиорганной недостаточности.

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ и обсуждение результатов собственных исследований биоптатов 11 пациентов, умерших от COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, с подтверждением PCR. Морфологический метод исследования заключался в изготовлении срезов из парафиновых блоков биоптатов органов жертв SARS-CoV-2 с последующей окраской гематоксилином и эозином в соответствии с классическим протоколом. Анализ препаратов и изготовление иллюстраций выполнены с помощью микроскопа Olympus Bx52 и цифровой камеры DP25.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика и распределение материала по возрасту, полу, сопутствующей патологии и морфологическим проявлениям в тканях органов представлены в таблице.

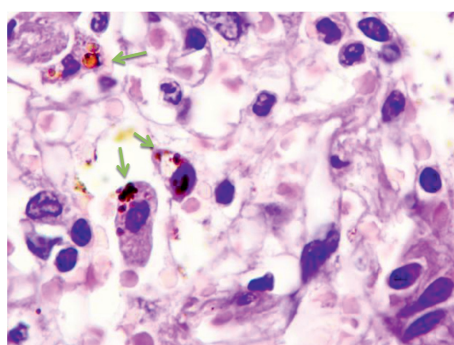
Распределение материала

№ /пол	Возрастные группы	Контроль	Сопутствующая патология			Материал		
			Ожирение/CD	Анемия	ССС патология	Печень	Лёгкие	Почки
1. ж	26 лет	3		Анемия неуточненного генеза, Hb 65 г/л Эр. 2,23*10 ¹²	Атеросклероз аорты в стадии липоидоза	Гепатит	Двусторонняя субтотальная пневмония	Нефрит
2. ж	39 лет		Язвы желудка и кишечника	Анемия, эр. 2.12* 10 ¹² Hb 78 г/л	Атеросклероз аорты в стадии липоидоза, фрагментация кардиомиоцитов	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома IV Б стадии	Двусторонняя субтотальная пневмония с десквамативным компонентом в стадии организации, отек легких	Паренхиматозная дистрофия
3. м	41 год				Миокардит	Лимфо-гистiocитарный гепатит	Тотальная двусторонняя пневмония, острый респираторный дистресс-синдром: гиалиновые мембраны в ткани легких.	Гнойный нефрит, сепсис, инфаркт
4. ж	53 года				Лимфо-гистiocитарный миокардит	Паренхиматозная дистрофия	Двусторонняя тотальная пневмония с десквамативным компонентом, гиалиновые мембраны	Паренхиматозная дистрофия, очаговый некротический нефроз
5. ж	61 год				ГБ, гипертрофия левого желудочка (16 мм), атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий в стадии липосклероза, атероматоза и кальциноза	Паренхиматозная дистрофия	Двусторонняя интерстициальная пневмония с десквамативным компонентом, стазы и слажки крови в микрососудах легких, диапедезные микроовоизлияния, отек легких и мозга, диапедезные интраальвеолярные кровоизлияния, эмфизема и дистелектазы легких	Паренхиматозная дистрофия, почечная недостаточность, мочевины 51,1 ммоль/л; креатинин в моче 153,3 мкмоль/л
6. м	64 года	Общее ожирение I-II степени			Атеросклероз аорты, коронарных артерий в стадии атероматоза и атерокальциноза, гипертрофия миокарда (толщина 16 мм), диффузный мелкоочаговый кардиосклероз	Паренхиматозная дистрофия	Двусторонняя тотальная пневмония с десквамативным компонентом, гиалиновые мембраны, отек легких	Паренхиматозная дистрофия Некротический нефроз
7. м	64 года	Общее ожирение II-III степени			Атеросклероз аорты, коронарных и почечных артерий в стадии атероматоза и атерокальциноза, гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда (толщина 16 мм), диффузный мелкоочаговый кардиосклероз	Паренхиматозная дистрофия	Двусторонняя тотальная пневмония с десквамативным компонентом, гиалиновые мембраны, отек легких	Паренхиматозная дистрофия

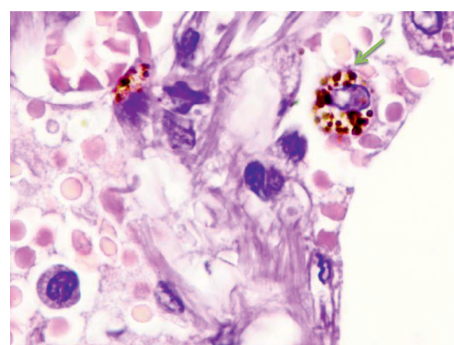
Окончание таблицы						
№ /пол	Возрастные группы	Контроль	Сопутствующая патология			Материал
			Ожирение/ СД	Анемия	ССС патология	
8. ж	71 год		Общее ожирение II степени, СД		Атеросклероз аорты, коронарных и почечных артерий в стадии атероматоза и атеросклероза, гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда (толщина 15 мм)	Печень Паренхиматозная дистрофия Паренхиматозная дистрофия Печень
9. м	71 год				Фрагментация кардиомиоцитов. Атеросклероз аорты, коронарных артерий в стадии липосклероза и атеросклероза. ГБ, гипертрофия левого желудочка 15 мм.	Печень Паренхиматозная дистрофия Печень
10. м	74 года		Общее ожирение II степени, СД		Атеросклероз аорты, коронарных артерий в стадии липосклероза и атеросклероза. Гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка 15 мм	Печень Жировая дистрофия печени Печень
11. ж	85 лет		СД	Анемия, эр. 2.62 *10 ¹² , Hb76 г/л	Приобретенный субкомпенсированный комбинированный порок сердца: дегенеративный аортальный стеноз с недостаточностью, кардиомегалия (масса 430 г), гипертрофия левого (20 мм) и правого (15 мм) желудочков ГБ, постинфарктный кардиосклероз в задней стенке л. желудочка	Печень Паренхиматозная дистрофия Печень
ИТОГО 11 6ж/5м			4/3	3	11	Печень Паренхиматозная дистрофия Печень

Анализ данных пациентов, умерших от COVID-19, показал, что все заболевшие имели патологические изменения в печени, почках и легких; у четырех было ожирение, у трех – сахарный диабет (СД), все (100%) пациенты имели поражение кровеносных сосудов, а у девяти и ранее наблюдалось повышенное артериальное давление и заболевания коронарных сосудов, в отличие от данных J.S. Rico-Mesa, A. White, A.S. Anderson (2020), указавших, что сердечно-сосудистая патология среди пациентов Уханя выявлена только в 12% случаев [10]. В наших исследованиях часто отмечались атеросклероз аорты и многоочаговое острое повреждение миоцитов сердца, гипертрофия левого желудочка с толщиной от 15 до 16 мм, кардиосклероз, в одном случае наблюдалась кардиомегалия с массой сердца 430 г, а также фрагментация кардиомиоцитов. Лимфоцитарный миокардит был зарегистрирован у одного пациента. Морфологические особенности острой пневмонии при COVID-19 у пациентов имели в части случаев характерные признаки острой интерстициальной пневмонии с диффузным альвеолярным повреж-

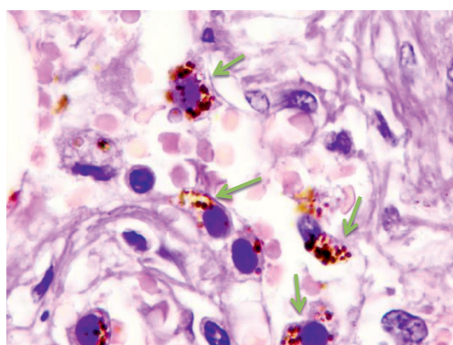
дением, в сочетании с микрососудистым поражением с внутри- и внесосудистым отложением фибрина, а также с образованием микротромбов в артериолах. В мелких сосудах наблюдались гиперплазия эндотелиоцитов, утолщение стенки сосуда, стенозы просветов и окклюзия. Крупные легочные тромбоэмболии с легочными инфарктами и кровоизлияниями отмечены у шести из одиннадцати пациентов. Также имелись множественные двусторонние сегментарные легочные тромбоэмболии с инфарктами и кровоизлияниями, в сочетании с характерной интерстициальной лимфоцитарной пневмонией с интраальвеолярными отложениями фибрина и отсутствием гиалиновых мембран, возможно, представляющих форму перехода к острой фибринозной и организирующей пневмонии. Также были отмечены двусторонняя интерстициальная пневмония, субтотальная и тотальная пневмония, соответственно у двух, пяти и четырех пациентов, которые характеризовались десквамативным компонентом, пневмофиброзом, рассеянным гемосидерозом, а также гранулами гемосидерина в цитоплазме макрофагов (рис. 1).



а)



б)



в)

Рис. 1. Легочная интерстициальная гистопатологическая биопсия пациентов с COVID-19: а) 41 год, б) 53 года, в) 74 года. Стрелками зелёного цвета указаны макрофаги с гранулами гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x400

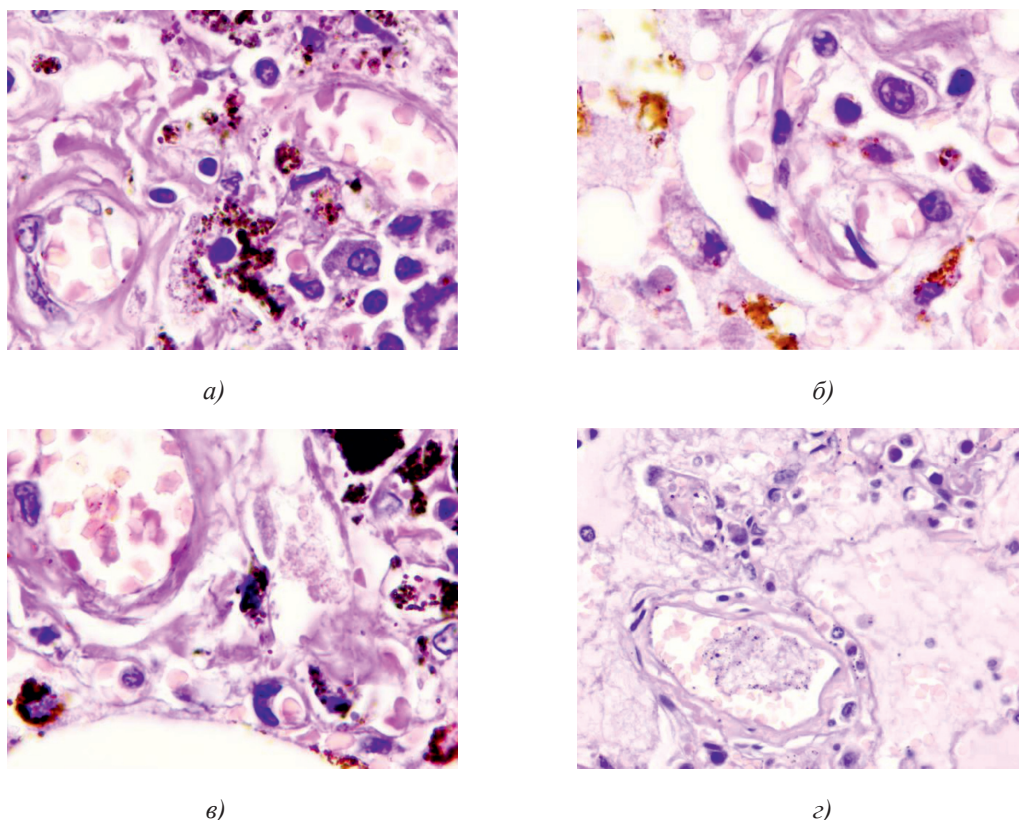


Рис. 2. Легочная интерстициальная гистопатологическая биопсия пациентов с COVID-19: а) 64 года, б) 71 год, в) 74 года, г) 85 лет. Стенки сосудов утолщены, эндотелий отсутствует, гипертрофированы перициты. Указаны макрофаги с гранулами гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x400

Также в поле зрения определялись сосуды с гипоплазией эндотелия, гипертрофией эндотелия и перицитов в расщеплениях утолщенной мембраны (рис. 2).

В некоторых исследованиях наблюдались эмфизема и спайки в плевральной полости. Также нами установлено, что на срезах биоптатов легких, печени, почек во всех случаях при летальных исходах в результате заражения SARS-CoV-2 присутствуют патологические изменения всех структур, составляющих гематотканевые барьеры, ведущие к полиорганной недостаточности. Патоморфологические изменения у погибших от COVID-19 лиц молодого возраста (26 и 39 лет), а также пациентки старшей возрастной группы (85 лет) имеют особенности, связанные с анемией. В дополнение к серьезной легочной патологии, в трех случаях нами было обнаружено многоочаговое острое повреждение кардиомиоцитов без воспалительных клеточных инфильтратов, истощение белой пульпы селезенки, очаговая гепатоцеллюлярная дегенерация и клубочковый капиллярный тромбоз.

Наличие сердечно-сосудистой патологии было также отмечено L.M. Buja, D.A. Wolf, B. Zhao с соавторами (2020) [11]. 4 пациента страдали ожирением и СД. Кроме того, у некоторых пациентов с COVID-19 также были выявлены неврологические признаки, такие как головная боль, тошнота и рвота. В целом результаты вскрытия подтверждают концепцию, согласно которой патогенез COVID-19 включает повреждение нескольких органов, включая сердце и легкие.

Заключение

Полученные данные подтверждают, что COVID-19 является системным заболеванием с обширным поражением не только легких и сердца, но и всех систем органов. L. Zhang, Y. Jiang, M. Wei, B.H. Cheng, X.C. Zhou, J. Li, J.H. Tian, L. Dong, R.H. Hu (2020) не установили инфицирования новорожденных от беременных женщин с COVID-19 [12]. По мнению Y.C. Li, W.Z. Bai, T.J. Hashikawa (2020), Y. Wu, X. Xu, Z. Chen, J. Duan, K. Hashimoto, L. Yang, C. Liu, C. Yang (2020), все

больше доказательств того, что коронавирусы не всегда ограничиваются поражением только дыхательного тракта и что они также могут поражать центральную нервную систему, вызывая неврологические заболевания [13, 14]. Сообщалось об инфицировании мозга вирусами SARS-CoV-2 при тяжёлых формах COVID-19, как пациентов, так и экспериментальных животных, при этом ствол мозга был наиболее сильно инфицирован [15]. Кроме того, было продемонстрировано, что некоторые коронавирусы могут распространяться через синапс-связанный путь к медуллярному кардиореспираторному центру от механорецепторов и хеморецепторов в легких и нижних дыхательных путях.

По данным B. Shanmugaraj, K. Siriwanatananon, K. Wangkanont, W. Phoolcharoen (2020), некоторые клинические, генетические и эпидемиологические особенности SARS – COVID-19 напоминают инфекцию SARS-CoV, которая после десятилетнего исследования коронавируса по-прежнему не имеет лицензированных вакцин или эффективных терапевтических средств для лечения коронавирусной инфекции, что подчеркивает настоятельную необходимость разработки эффективных вакцин или постконтактной профилактики для предотвращения будущих эпидемий [16]. Следовательно, достижения в области лечения SARS-CoV могут помочь научному сообществу в быстром понимании патогенеза этого вируса и разработать эффективные терапевтические / профилактические средства для лечения и профилактики этой инфекции. Исследование китайских ученых Y. Wang, Y. Wang, Y. Chen, Q. Qin (2019) показало, что большинство пациентов (80,9%) считаются бессимптомными или имеют легкую форму пневмонии, но опасны тем, что выделяют большое количество вирусов на ранней стадии инфекции, что создает огромные проблемы для сдерживания распространения COVID-19 [17]. Это свидетельствует о необходимости интенсивных исследований SARS-CoV-2 для решения вопросов патогенных механизмов и эпидемиологических характерных особенностей, а также для определения потенциальных лекарственных мишеней, которые будут способствовать разработке эффективных стратегий профилактики и лечения.

Список литературы

1. Joob B., Wiwanitkit V. Pulmonary Pathology of Early Phase 2019 Novel Coronavirus Pneumonia. *J. Thorac. Oncol.* 2020. V. 15 (5). P. e67. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.013.
2. Tian S., Xiao S.Y. Pathology of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia: A Dynamic Disease Process. *J. Thorac. Oncol.* 2020. V. 15 (5). P. e67-e68. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.015.
3. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020. V. 92 (7). P. 747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807.
4. Ahn D.G., Shin H.J., Kim M.H., Lee S., Kim H.S., Myoung J., Kim B.T., Kim S.J. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020. V. 30 (3). P. 313–324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
5. Yang L., Tian D., Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020. V. 36 (4). P. 593–604. DOI: 10.13345/j.cjb.200094.
6. Madabhavi I., Sarkar M., Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020. V. 90 (2). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1298.
7. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2020. V. 15 (5). P. 700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
8. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K.. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24 (4). P. 2006–2011. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378.
9. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Version 2. *J. Gen Intern Med.* 2020 May. V. 35(5). P. 1545–1549. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w.
10. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020 Apr 14. V. 22 (5). P. 31. DOI: 10.1007/s11886-020-01291-4.
11. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B., Akkanti B., McDonald M., Lelenwa L., Reilly N., Ottaviani G., Elghetany M.T., Trujillo D.O., Aisenberg G.M., Madjid M., Kar B. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Sep-Oct; 48:107233. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
12. Zhang L., Jiang Y., Wei M., Cheng B.H., Zhou X.C., Li J., Tian J.H., Dong L., Hu R.H. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020 Mar 25. V. 55(3). P. 166–171. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111.
13. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T.J. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Med. Virol.* 2020 Jun. V. 92(6). P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
14. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul. V. 87. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
15. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J. Med. Virol.* 2020 Jun. V. 92(6). P. 548–551. DOI: 10.1002/jmv.25722.
16. Shanmugaraj B., Siriwanatananon K., Wangkanont K., Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2020 Mar. V. 38(1). P. 10–18. DOI: 10.12932/AP-200220-0773.
17. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J. Med. Virol.* 2020 Jun. V. 92(6). P. 568–576. DOI: 10.1002/jmv.25748.