

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

BUXORO TIBBIYOT INSTITUTI

UO`K:616.15–07–152–074.5

RUZIEV ZARIF MUXAMMADOVICH

**COVID–19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA PEREFERIK QON
KO‘RSATGICHLARINING O‘ZGARISH XUSUSIYATLARI**

(Monografiya)

Buxoro 2024

Tuzuvchi:

Ruziev Zarif Muxammadovich– Buxoro davlat tibbiyot instituti Gematologiya va klinik laborator diagnostika kafedراسи assistenti

Taqrizchilar:

Ахмедова Н.Ш. -- Бухоро давлат тиббиёт институти Гематология ва клиник лаборатор диагностика кафедраси профессори, DSc.

Абдуллаев Ш.С. --Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ички касалликлар, нефрология ва геммодиализ кафедраси доценти, т.ф.д.

Annotatsiya

Ushbu monografiya COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda pereferik qon ko‘rsatgichlarining o‘zgarish xususiyatlarining, o‘zgarishlarini yoritib beradi. COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda periferik qon parametrlarini aniqlashning diagnostik ahamiyatini o‘rganish va uning asoratlarni reabilitatsiya qilishda prognostik ahamiyatini baholashga yordam beradi. Periferik qon sitogrammasi va hujayra morfometriyasini qiyosiy o‘rganish asosida COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda kliniko–laborator tahlillarning diagnostik ahamiyatini takomillashtirish imkonini bergan. Erta tashxisot maqsadida an'anaviy tekshirish usullari va zamonaviy laborator markerlar o‘zaro solishtirilib, o‘rtasidagi korrelyatsion bog‘liqliklar o‘rganilgan.

Ushbu monografiyada yoritilgan tadqiqot natijalari tibbiyot instituti talabalari, amaliyotdagi shifokor terapevtlar uchun dolzarb muammolarni yechimini topishga xizmat ko‘rsatadi.

Аннотация

В монографии описаны особенности и изменения показателей периферической крови у пациентов, инфицированных COVID-19. Это помогает изучить диагностическую ценность показателей периферической крови у пациентов с COVID-19 и оценить его прогностическую ценность при реабилитации осложнений. На основе сравнительного исследования цитограммы периферической крови и морфометрии клеток это позволило повысить диагностическую ценность клинико-лабораторных анализов у пациентов, инфицированных COVID-19. С целью ранней диагностики сравнивали традиционные методы обследования и современные лабораторные маркеры и изучали корреляционные связи между ними.

Результаты исследований, изложенные в монографии, служат поиску решения актуальных проблем для студентов медицинского института, врачей-терапевтов на практике.

Annotation

The monograph describes the features and changes in peripheral blood parameters in patients infected with COVID-19. This helps to study the diagnostic value of peripheral blood parameters in patients with COVID-19 and assess its prognostic value in the rehabilitation of complications. Based on a comparative study of the peripheral blood cytogram and cell morphometry, this made it possible to increase the diagnostic value of clinical laboratory tests in patients infected with COVID-19. For the purpose of early diagnosis, traditional examination methods and modern laboratory markers were compared and correlations between them were studied. The research results presented in the monograph serve to find solutions to urgent problems for medical students and general practitioners in practice.

MUNDARIJA

QISTQARTMALAR RO'YXATI.....	3
KIRISH	5
I bob. ADABIYOT SHARHI.....	7
1.1 Zamonaviy dunyoda gemopoezning virusli jaroxatlanishi muammosi.....	7
1.2 SARS–CoV–2da gemopoezning zararlanishi.....	11
1.3 Organizm metabolik holatining virusli yuklamaga ta`siri.....	22
II–BOB. TEKSHUV MATERIALLARI VA USULLARI.....	30
2.1. Bemorlarni tekshirishning quyidagi usullari qo'llaniladi.	30
2.2 Tadqiqot natijalarini statistik qayta ishlash usullari.	38
III–BOB. SHAXSIY TADQIQOTLAR NATIJALARI.....	43
3.1 SARS–CoV–2 o'tkazgan bemorlarda kasallikning kechish darajasiga ko`ra kuzatilgan laborator o`zgarishlar.....	44
3.2 COVID–19 yengil darajasi va asimptomatik kechishida kuzatilgan klinik belgilar va laborator o`zgarishlarning o`zaro korrelyatsiyasi.....	46
XULOSALAR.....	53
AMALIY TAVSIYALAR.....	53
ADABIYOTLAR.....	54

QISTQARMALAR RO'YXATI

BVKTTM – Buxoro viloyati ko`p tarmoqli tibbiyot markazi

O`RDS – o'tkir respirator distress sindromi

IL-6 – interleykin-6 – lipopolisaxaridlar

WBC – leykotsitlar konsentratsiyasi

Lym Lym% – mutlaq va limfotsitlarning foiz konsentratsiyasi

Mon Mon% – monositlarning mutlaq va foiz konsentratsiyasi

Neu Neu% – mutlaq va neytrofillarning foiz konsentratsiyasi

Bas Bas% – mutlaq va bazofillarning foiz konsentratsiyasi

Eos Eos% – mutlaq va eozinofillarning foiz konsentratsiyasi

RBC – eritrotsitlar konsentratsiyasi

HGB – gemoglobin konsentratsiyasi

HCT – gematokrit

MCV – eritrotsitlarning o'rtacha hajmi

MCH – eritrotsitlar gemoglobin tarkibini anglatadi

MCHC – eritrotsitlar gemoglobin konsentratsiyasini anglatadi

RDWSV – o'zgaruvchanlik hajmi koeffitsienti bo'yicha eritrotsitlarning nisbiy tarqalish kengligi

RDWSD – hajmi standart og'ish bo'yicha eritrotsitlarning nisbiy tarqalish kengligi

PLT – trombotsitlar konsentratsiyasi

MPV – trombotsitlarning o'rtacha hajmi

PDW – trombotsitlarni hajm bo'yicha taqsimlash kengligi

PCT – trombokrit

PLCC – katta trombotsitlar soni

PLCR – Katta trombotsitlarning (%) nisbati

LIC LIC% – mutlaq va katta yosh hujayralarning foiz konsentratsiyasi

ALY ALY% – mutlaq va g'ayritabiiy limfotsitlarning foiz konsentratsiyasi

VTEA – vena tromboemboliya asorati

TGT – trombin generatsiyasi testi

TEP - trombinning endogen potentsialini

KIRISH

COVID-19 – bu SARS-CoV-2 yangi koronavirusi keltirib chiqaradigan kasallik. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning aksariyatida yuqori nafas yo'llarida infeksiya belgilari rivojlanadi, ularning ba'zilari odatda isitma, o'tkir respirator distress sindromi (O'RDS), ko'p a'zolar yetishmovchiligi, shok va boshqalar bilan tavsiflangan yanada og'irroq tizimli kasalliklarga olib keladi[1].

Og'ir COVID-19 bilan kasallanganlarda kuzatiladigan asosiy belgilardan biri bu vena va arteriya qon tomirlarida yoki tizimlarda tromboembolik jarayonlar natijasining asoratlari namoyon bo'lishiga moyillikning yuqori bo'lishidir [4]. Xususan, trombotik asoratlarga e'tibor yuqori bo'ldi va nazorat qilindi. Ko'p hollarda COVID-19ning turli xil darajalarida ya'ni yengil va o'rta og'ir darajasida, ba'zi hollarda kasallikning o'limga sabab bo'ladigan, pnevmoniya ya'ni o'pka to'qimasining yallig'lanishi va o'tkir respirator distress sindromiga olib keladigan sitokin bo'roni deb ataladigan kuchli yallig'lanishni keltirib chiqaradi [13]. Biroq, sitokin bo'roninh bemorlarda uchraydigan bazi bir belgilari bemorlar orasida farq qilishi mumkin. Odatda, COVID-19 nafas yetishmovchiligi, o'tkir respirator distress sindromi va asoratlar bilan bog'liq bo'lgan interleykin-6 (IL-6) ning yuqori darajasi bo'lgan sitokinlarni ajratish sindromi bilan birgalikda keladi [2].

Yallig'lanish jarayonlari organizmdagi barcha tizimlarga xususan, yurak-qon tomir tizimiga ta'sir qiladi, bu esa aritmiya va miokarditga, buyraklar, jigar va ichaklarga zarar yetkazishi bilan tavsiflanadi. Bu o'zgarishlarning barchasi periferik qon parametrlarining leykotsitoz, limfopeniya, neytofiliya, eritrotsitlar cho'kish tezligining ortishi va trombotsitlar sonining o'zgarishi shaklida o'ziga xos o'zgarishlarda namoyon bo'lishi bilan ifodalanadi [3].

COVID-19 belgilarini boshqa o'tkir respirator infeksiyalardan, xususan, shamollash va boshqa SARSdan ajratib bo'lmaydi. COVID-19dagi pnevmoniya boshqa patogenlar keltirib chiqaradigan pnevmoniyadan ham klinik jihatdan farqlanmasligi mumkin. Bu yerda klinik laboratoriya diagnostikasi asosiy

diagnostik omil hisoblanadi va aniq tashxis qoyishning, natijada bemorlar hayotini ma'lum darajada yaxshilash ularning hayot sifatini oshirish imkonini beradi.

Ushbu kasallik bilan kasallangan bemorlarda kasallik natijasida paydo bo'ladigan xarxil asoratli xavflarni chuqurroq tekshirish va natijalarni to'g'ri baholash va inson hayotini saqlab qoladigan xulosani berish uchun periferik qon tekshiruv zarur va muhim ahamiyatga ega [4].

SARS-CoV-2 virusi odamlar orasida havo tomchi yo'llari orqali oson va tez tarqaladi. Yuqtirish xavfi to'g'ridan-to'g'ri odamga ta'sir qiladigan virus miqdori bilan bog'liqligi isbotlangan. Umuman olganda, virusni yuqtirgan odam bilan qanchalik yaqin va uzoqroq vaqt munosabatda bo'lsa, virusni yuqtirish xavfi shunchalik yuqori bo'ladi. Ham asimptomatik, ham simptomli bemorlar virusni yuqtirishi mumkin ya'ni ular tashuvchi hisoblanadi, bu esa virus tarqalishini nazorat qilishning imkonini ma'lum darajada qiyinlashtiradi. Simptomlar paydo bo'lgan ilk kunlarda bemorlar, ilk belgilarning boshlanishidan oldingi va keyingi onlarda, havo yo'li sekretsiyalarida virusli yuklama eng ko'p bo'lgan vaqtda, eng yuqumli hisoblanadi va nazoratsiz qolgan vaqtda ko'plab insonlarning betoblanishiga sababch bo'ldi [5]. Ushbu xavfga hissa qo'shishi mumkin bo'lgan omillar orasida, virusni yuqtirgan odamdan ma'lum bir masofa saqlash, xonadagi infeksiyalangan odamlar soni va ularning tig'iz joylashganligi, kasal odamlar bilan birga o'tkazilgan vaqtning davomiyligi, havo bo'shlig'ining kattaligi yoki havo aylanishining cheklanganligi, aerosol hosil qiluvchi faoliyat (masalan, qo'shiq aytish, qichqiriq yoki jismoniy mashqlar va boshqalar), apartamentlarni shamollatish, shuningdek, havo oqimining yo'nalishi va tezligi hisoblanadi va katta ahamiyatga ega [6].

SARS-CoV-2 virusining genetik variantlari rivojlanish jarayonida mutatsiya sababli paydo bo'ladi va paydo bo'lgan yangi virus turi o'zidan oldingi turga nisbatan yuquvchanroq va dori preparatlarga nisbatan sezuvchanligi pastroq bo'ladi. Virusning havo tomchi yo'llari orqali yuqumliligining yuqori darajada bo'lishi, kasallikning kasallarda og'irroq kechishi, tekshiruvdagi xatolar yoki mavjud bo'lgan davo chora tadbirlarining va/yoki vaksinalarga javobning pasayish ehtimoli bo'lgan variantlar xavotirli belgilar sifatida namoyon bo'ladi va odatda [15] JSST tomonidan

belgilangan yunon alifbosi harfi yoki Pango raqami bilan belgilanadi. Afzallikni ta'minlovchi genetik mutatsiya, ya'ni o'tkazuvchanlikni oshirish, ilgari aylanib yurgan variantlarni tezda almashtirishi mumkin. AQShda va dunyoning katta qismida dominant variantlarning rivojlanishi alfa, beta, delta va omikronni o'z ichiga oladi. Omikron varianti butun dunyo bo'ylab 2022-yilning mart oyidan beri ustunlik qilmoqda, yangi va ko'proq uzatiladigan Omikron subvariantlari (masalan, BA.4 va BA.5) asl Omikron o'rnini egalladi [7].

1–Adabiyotlar sharhi

1.1 Zamonaviy dunyoda gemopoezning virusli jaroxatlanishi muammosi.

Yuqori nafas yo'llarining o'tkir yuqumli infeksiyalari sog'liqni saqlash tashkilotlariningning asosiy va jiddiy muammosi bo'lib, yer kurrasi bo'ylab [15], ayniqsa yosh, voyaga yetmagan bolalar, qariyalar, homilador ayollar, nogironlar va immuniteti zaif odamlar orasida kasallikning keng miqyosda tarqalishi va kasallar hayotini xavfga qo'yadigan va ularning o'limiga sabab bo'ladin holatdir [1]. Shunday qilib, Jin va boshqa olimlarning analitik tadqiqotida, (2021) ma'lumotlariga ko'ra, 2019 yilda yuqori nafas yo'llarining o'tkir respiratorli infeksiyalar bilan kasallanishning taxminiy soni 17 milliarddan ortiq holatlarga [13] yetdi, bu esa barcha kasalliklar va jarohatlarning qariyb 43 foizini tashkil qiladi [2]. O'zida RNK saqlovchi viruslar, ya'ni respirator sinsitial viruslar, gripp viruslari, paragripp viruslari, metapnevmonoviruslar, rinoviruslar, enteroviruslar va koronaviruslar yuqori nafas yo'llarining o'tkir respirator virusli infeksiyalarning asosiy qo'zg'atuvchisi bo'lib hisoblanadi [3].

Nafas olish yo'llarining DNK saqlovchi viruslari nisbatan kamroq tarqalgan bo'lib, adenoviruslar, bokaviruslar [180] va immunosuppressiv bemorlarda herpes simplex virusi, sitomegalovirus va Epstein–Barr virusi [4] kabi qayta faollashtiruvchi patogenlarni o'z ichiga qamrab oladi.

Natijada ayni ko`zaga ko`rinmas infeksiyalar insonlarga yuqqanidan keyin keltirib chiqaradigan kasalliklar, og'irlik darajasi va klinik ko'rinishi, ularda kuzatiladigan belgilar bo'yicha yuqori nafas yo'llarining infeksiyalari, masalan, umumiy sovuq, tomoq og'rig'i yoki laringo–traxeobronxitdan bronxiolit, pnevmoniya yoki o'tkir respiratorli nafas olish yo'llari kabi hayot uchun xavfli pastki nafas yo'llarining infeksiyalarigacha shuningdek [13], distress sindrom kabi kam tarqalgan kasalliklarni ham qamrab oladi [5].

Ayni paytda butun dunyoda hukmronlik qilgan yangi koronavirus infeksiyasi – SARS–CoV–2 virusi bo`lib, uning pandemiyasi 2019–yilda boshlangan. 430 milliondan ortiq odam ushbu infeksiya bilan kasallangan bo`lib, ulardan olti millionga yaqini tragediya ya`ni o'lim bilan yakunlandi [6]. Rossiya Federatsiyasida pandemiya davrida o`n olti milliondan ortiq yangi koronavirus infeksiyasi va 350 000 o'lim holatlari qayd etilgan [7]. Infeksiya yuqqanidan keyin uning og'irlik darajasi va yuqoridan pastki nafas yo'llariga o'tishi mumkin bo'lgan holatlarni virus qo'zg'atuvchisining virulentligining ahamiyati [10] katta bo`lib, uning yuqishi mumkin bo'lgan koinfeksiyalarga, bemorning yoshiga, yondosh va asoratli kasalliklarining darajasiga, asosiy yoki birga keladigan nafas olish va yurak–qon tomir va boshqa tizimlar yoki bir qator sistemali kasalliklarining mavjudligiga yoki xosligiga [10] bog'liq. Immunitet tanqisligi sindromi SARS–CoV–2 ga xos virulentlik omillari to'g'risida ma'lumotlarning yetishmasligi hozirda yangi koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolashni juda qiyinlashtiradi [4]. SARS–CoV–2 ga xos virulentlik omillari uchun empirik dalillarni taqdim etadigan tadqiqotlar klasteri nashr etildi, ular COVID–19 patologiyasining asosiy elementlarini tushuntirishi mumkin. Ushbu tadqiqotlar SARS–CoV–2 ning strukturaviy va strukturaviy bo'lmagan xususiyatlarini qisman ochib beradi, bu esa oldingi pandemiya koronaviruslariga nisbatan virulentligi bo'yicha afzallik beradi [9]. Bemorlarning yoshi juda ham muhim ahamiyatga ega bo`lib kelmoqda, buning sababi esa nafas yo'llarining virusli infeksiyalari yosh bolalarda, shuningdek, qariyalarda o'limning asosiy sababchisidir [10]. Gallo Marin va boshqa mutaxasislarning meta–tahliliga ko'ra (2021), SARS–2 bilan kasallangan

bemorlarning 55 yoshdan oshgani kasallikning og'irligi va/yoki o'lim darajasining oshishi bilan bog'liq va bu holat ulardagi komorbid kasalliklar bilan ham uzviy bog'liqligi [4] aniqlangan [11].

Nafas olish yo'llari infeksiyalari prognozini sezilarli darajada yomonlashtiradigan yondosh yoki boshqwa kasalliklarning asorati sifatida quyidagi kasalliklarni misol keltirish mumkin: yurak–qon tomir va nafas olish tizimlarining surunkali kasalliklari, diabet, buyrak yoki jigar kasalliklari, qon kasalliklari, ovqat hazm qilish sistemasining surunkali kasalliklari, to'yib ovqatlanmaslik va immunitet tanqisligi va boshqa bir qator kasalliklar kiradi [29]. Immunitet tanqisligi kuzatiladigan bemorlarga: transplantatsiya qiluvchilar, kimyoterapiya o'tayotgan saraton kasalliklariga chalingan, immunosuppressantlar bilan davolangan va davolanayotgan revmatik yoki boshqa sistemali kasalliklar bilan og'rigan bemorlar va birlamchi immunitet tanqisligi yoki inson immunitet tanqisligi virusi bilan kasallangan shaxslar kiradi [13]. Bemorlarning oxirgi turlarida havo orqali yuqadigan virusli infeksiyalar immuniteti past bo'lgan odamlarda bo'lgani kabi [29] tez–tez uchrab turadi, ammo lekin biroq nafas yo'llarining infeksiyalar, nafas yo'llarining pastki qismiga o'tishi, o'lim olib keladigan sabablardan biri bo'lishi va uning yuqoriligi bilan bog'liq [14]. Yangi paydo bo'lgan koronavirus infeksiyasida kasallikning og'irligini namoyon qilish qiyinligi uning turli to'qimalar, jumladan, birinchi navbatda nafas olish yo'llari, shuningdek, miya, endoteliy, yurak, buyraklar, jigar va naysimon suyaklarning periferik qismi uchun tropizmga ega ekanligi bilan ham ko'plab olimlar tomonidan ta'kidlanadi [4]. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlarga ko'ra, D–dimer darajasi $\geq 2,0$ mkg/ml, yuqori darajadagi troponin I ($>13,75$ ng/L), umumiy limfotsitlar, CD4+ va CD8+ T hujayralari, B–hujayralari kamayishi kabi bir qator belgilar, gipoalbuminemiya, jigar fibrozining ko'tarilishi indeksi (FIB–4) [4], laktat dehidrogenaza va ferritin darajalari muhim prognostic ahamiyatga ega bo'lib, ayniqsa yangi koronavirus infeksiyasida prognozning yomonlashishiga asosiy sababchilardan biri hisoblanadi [16].

SARS–CoV–2 asoratlarini bashorat qiluvchi qo'shimcha sabablarni aniqlash, klinik yordamni ko'rsatish, bemorlarning klinik laborator natijalarini yaxshilash va

pandemiya vaqtida cheklangan resurslarni taqsimlash va yo`naltirish uchun juda muhimdir [4]. Virusli infeksiyalar o'tkir respirator distress sindromi, immuniteti zaif bemorlarda keng tarqalgan emas, ammo uning qay darajada tarqalishi va klinik belgilarining rivojlanish darajasi noma'lum [4]. 2002 yilda og'ir o'tkir respirator sindromli koronavirus 1 (SARS-CoV-1), 2012 yilda Yaqin Sharq respirator sindromi [23] (MERS) virusi, 1998 yilda AH5N1 parranda grippi, 2009 yilda AH1N1 grippi va yangi infeksiya kabi pandemik viruslar –CoV-2 – 2019 yilda O`RDS bilan kasallanishning sezilarli darajada yuqoriligi va mavsumiy viruslarga nisbatan yuqori o'lim darajasi bilan tavsiflanishi [31] kuzatilmoqda [18]. SARS-CoV-2 pandemiyasining dastlabki bosqichlarida SARS-CoV-2 o'pka jarohati bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning 30% gacha o'limning asosiy sababi bo'lgan O`RDSga o'tishi hisoblanadi [19]. Bakterial pnevmoniya yoki o'pka kasalligining boshqa sabablaridan farqli o'laroq, virusli pnevmoniyani tashxislash uchun patognomonik xususiyatlar mavjud emas [19]. Virus sababli boshlangan pnevmoniya, bakterial pnevmoniyaga qaraganda asta-sekin, bosqichma bosqich boshlanadi va yuqori nafas yo'llari infeksiyasining tez-tez klinik ko'rinishlariga [23] ega. Gripp va boshqa virusli kasalliklarga o'xshash simptomlar, toshmalar yoki oshqozon-ichak trakti belgilari, yiringli balg'amning yo'qligi, taxikardiya yoki haroratga nomutanosib taxipnoe, o'pka tekshiruvda yomon fizik topilmalar, nomutanosib zaiflik darajasi va tasviriy tadqiqotlarda o'pkaning ikki tomonlama ishtirok etishining mumkin bo'lgan dalillari ham virusli kasalliklarda ko'proq uchraydi [20].

Viruslar, infeksiyadan so'ng, hujayra gomeostazini o'zgartirib, nafas yo'llarining hujayralariga bevosita zarar yetkazishi yoki jaroxatlashi mumkin, bu esa infeksiyalangan hujayralarning to'g'ridan-to'g'ri lizisiga, maqsadli hujayralarning esa apoptoziga olib keladi [48]. Biroq, respirator havo tomchi yo'llari orqali tarqaladigan viruslar keltirib chiqaradigan immunitet bilan bog'liq zarar masalasi so'nggi paytlarda yanada keskinlashdi, chunki virusli infeksiya paytida immunitet tizimi himoya qilish va virus keltirib chiqaradigan zararni [19] kuchaytirishi o'rtasida muvozanatni saqlab turadi [10]. Immunitet tizimi tarkibiy qismlarining

haddan tashqari faollashishi, organizm uchun o'ta halokatli va qaytarib bo'lmaz oqibatlariga olib kelishi mumkin, xususan, "sitokin bo'roni" [22]. Tadqiqotlar va ilmiy izlanishlar natijalari [10] shuni ko'rsatdiki, tez klinik buzilish va SARS-CoV-2 da bemor o'pkasining jiddiy, qaytarib bo'lmaz shikastlanishida bemor o'limining yuqori xavfi "sitokin bo'roni" [23] natijasidir. SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarning periferik qonida IL-1 β , IFN- γ , IFN- γ [4] tomonidan qo'zg'atilgan protein 10 (IP10) va monotsit kimyoatrakant oqsili 1 (MCP1) kabi sitokinlar miqdoriy darajasi ko'tariladi [24]. Bundan tashqari, intensiv terapiya bo'limiga yotqizilgan bemorlarda IL-2, IL-7, IL-10 sitokinlari, granulotsitlar koloniyasini stimulyatsiya qiluvchi omil (G-CSF), IP10, MCP1, makrofag yallig'lanish oqsili 1 darajasi ICU-a va TNF-a davolashni talab qilmaydigan boshqa bemorlarga qaraganda yuqori edi [4]. Ruan va boshqa izlanuvchi olimlar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot (2020) IL-6 yuqori darajasi o'lim bilan yakunlangan bemorlarda, COVID-19 dan omon qolganlarga qaraganda yuqori darajada ekanligini ko'rsatdi, bu esa COVID-19 bilan kasallangan bemorlar o'limiga [38] yallig'lanishga qarshi sitokinlarning gipersekretsiyasi sabab bo'lishi mumkinligini ko'rsatib berdi [26]. Shuningdek, McGonagle va boshqamutahasis olimlar, COVID-19dagi "sitokin bo'roni"ning, immunitet tizimining virusni yo'q qila olmasligi natijasidir nazariyasini ilgari surishgan. Ular "sitokin bo'roni"ni ikki bosqichga bo'lishdi [27]: Birinchi dastlabki bosqich – vaqtinchalik immunitet tanqisligi holati, ya'ni immunitet bir muddat o'z imkoniyati darajasida organizmni himoya qila olmaydi. Undan keyingi ikkilamchi bosqich – bu "sitokin bo'roni" ning klinik ko'rinishi sifatida namoyon bo'ladigan haddan tashqari faol yuqori immunitet holati, ya'nib u vaqtda inson organizmi immuniteti oddiyroq qilib aytganda kuchayib ketadi. Inson virusli koronavirusining sitokinlarga ta'sirini, o'rganuvchi hujayra va hayvonlar organizmida o'tkazilgan tajribalar, infeksiyaning dastlabki bosqichida IFN I va III turlarini, shu jumladan IFN α/β sekretsiyasining biroz kechikishini va makrofaglar tomonidan yallig'lanishga qarshi sitokinlarning haddan tashqari yuqori sekretsiyasini ko'rsatdi [28]. Hadjadj va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda (2020), unda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda immunitet

tahlili o'tkazildi, IFN faolligining past darajalari va IFN bilan stimulyatsiya [4] qilingan genlarning pastga regulyatsiyasi bilan tavsiflangan 1-toifa IFN javobining chuqur buzilishini aniqlandi. Bundan tashqari, tadqiqotda IL-6 va TNF- α vositachiligida reaksiyalar qayd etilgan [29]. Umuman olganda, ushbu o'tkazilgan tadqiqotlar SARS-CoV-2 ning dastlabki turdagi-I va III IFN javoblarining muvaffaqiyatsizligi haddan tashqari kech immunitetga va og'ir COVID-19ga olib kelishini ta'kidlaydi. Shu munosabat bilan, yangi koronavirus infeksiyasining og'ir kechishi va O'RDS paydo bo'lishining sababi qisman tushuniladi – SARS-CoV-2 infeksiyasining boshlang'ich davridagi immunitetning muvaffaqiyatsizligi o'pkada, o'pkaning o'tkir shikastlanishi va O'RDS uchun umumiy giperyallig'lanishni keltirib chiqaradi degan xulosaga kelindi [4].

Ba'zi havo tomchi yo'llari orqali tarqaladigan virusli infeksiyalarning, xususan, yangi SARS-CoV-2 koronavirus infeksiyasining o'ziga xos xususiyatlari kasallikning kechishini oldindan bashorat qilishni jiddiy ravishda murakkablashtiradi va kasallik bilan kasallangan bemorning hayot sifati qay darajada o'zgarishini oldindan aytib bo'lmaydi [4]. Shu munosabat bilan, o'ta muhim ilmiy yo'nalish virus va hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir qilish usullarini izlash, shuningdek, uning organizmga patologik ta'sirini kuchaytiradigan [20], immunitet tizimining giperaktivatsiyaga olib keladigan virusning "sheriklari" molekulalarini izlashdir.

COVID-19 bilan kasallanishning birinchi holatlari qayd etilganidan beri 2,5 yildan ko'proq vaqt o'tdi, o'sha vaqtdan beri bu holat pandemiya ko'rinishida, o'tkir global favqulodda holat bo'lib qolmoqda. Hozirda har hafta millionlab odamlar SARS-CoV-2 bilan kasallanishda davom etmoqda va 2022 yilning birinchi sakkiz oyida bir milliondan ortiq odam COVID-19 (JSST COVID-19 boshqaruv paneli) dan vafot etgani xabar qilinmoqda. Mavjud hayotni saqlab qolish vositalaridan foydalanish va ulardan to'g'ri foydalanish bilan COVID-19 bilan kasallanish va uning nojo'ya asoratlari sezilarli darajada kamaytiradigan, boshqariladigan kasallikka aylanishi mumkinligi aniqlandi. Hayot va tirikchilikni saqlab qolish mumkin, lekin hali bu uchun ko'p narsa qilish kerak. Jahon sog'liqni saqlash

tashkiloti (JSST) mamlakatlarning COVID-19 ga qarshi kurashishda davom etayotgan sog'liqni saqlash muammolari, mojarolar, iqlim o'zgarishi va iqtisodiy inqirozlarni hal qilishda duch keladigan muammolarni tan oladi. JSST mamlakatlarga COVID-19 strategiyalarini bugungi kungacha erishilgan yutuqlarni aks ettirish va milliy reaksiyalaridan olingan saboqlarga asoslanish uchun tuzatishda qo'llab-quvvatlashda davom etmoqda. COVID-19 global favqulodda vaziyatga javob berish bo'yicha milliy va global sa'y-harakatlarni qo'llab-quvvatlash uchun JSST 2022 yilda COVID-19 (global tayyorgarlik va javob choralari rejasi) ni yangiladi va bir juft strategik maqsadni belgilab oldi. Birinchidan, odamlarni, ayniqsa og'ir kasallik yoki kasbiy virusga duchor bo'lish xavfi ostida bo'lgan zaif odamlarni himoya qilish orqali SARS-CoV-2 virusining havo orqali aylanishini kamaytirish. Ushbu chora esa kasallikning rivojlanishi uchun bosimni kamaytiradi va kelajakdagi variantlar paydo bo'lish ehtimolini va sog'liqni saqlash tizimlariga tushadigan ma'suliyatni ma'lum darajada kamaytiradi [15]. Ikkinchidan, o'lim, kasallanish va uzoq muddatli oqibatlarni kamaytirish uchun COVID-19 ning oldini olish, tashxislash va davolashni amalga oshirish, ushbu choralarning asl negizi hisoblanadi. JSST rejasi, shuningdek, tadqiqot, ishlanmalar va samarali qarshi choralari va muhim ta'minotdan adolatli foydalanishga qaratilgan. Bir qator ta'sir qiluvchi factor va omillar, ayniqsa, aholi orasida fuqarolarning immunitetidagi farqlar tufayli mamlakatlar orasida COVID-19 bilan bog'liq turli xil vaziyatlarda ekanini tan olib; aholining ishonch darajasi [20]; COVID-19 differensial diagnostikasi, terapevtikasi, va kasallikni oldini olish maqsadida ishlab chiqarilgan vaksinalari, COVID-19dan har bir inson uchun, shaxsiy himoya vositalari sifatida foydalanish va ularni qo'llash; va undan tashqari boshqa sog'liqni saqlash favqulodda vaziyatlari va sog'liqni saqlash bilan bog'liq bo'lmagan favqulodda vaziyatlar [13] bilan bog'liq muammolarda JSST oltita siyosiy ma'lumot to'plamini tayyorladi va taqdim etdi.

Yangi koronavirus infeksiyasining (COVID-19) asoratlardan biri venoz tromboembolik asoratlarning rivojlanishi hisoblanadi. Shu munosabat bilan, kasallikning engil shakli bo'lgan bemorlarda tiklanish jarayonida davom etadigan

gemostatik tizimdagi o'zgarishlar qiziqish uyg'otadi. Yengil darajadagi yangi koronavirus infeksiyasiga chalingan bemorlarda gemostatik tizim holatini baholang. Yengil darajadagi COVID-19 bilan kasallangan 39 kishi tekshirildi. Gemostaz tizimining quyidagi plazma parametrlari aniqlandi: faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqt indeksi (APTT), Tez bo'yicha protrombin, fibrinogen konsentratsiyasi, VIII omil faolligi, antitrombin III, protein S, protein S va D-dimer konsentratsiyasi [31], ristotsetin kofaktor faolligi va von omil antigen konsentratsiyasi Von Willebrand. Trombin ishlab chiqarish testi o'tkazildi. Sog'lom odamlarga nisbatan COVID-19 bilan kasallangan odamlarda fibrinogen, fon Villebrand omil antijeni, D-dimerning plazma konsentratsiyasining oshishi, antitrombin III faolligining oshishi, trombomodulinga sezgirlikning pasayishi va koagulyatsiya indeksining ortishi aniqlandi. COVID-19 bilan kasallangan bemorlar plazma gemostazidagi prokoagulyant o'zgarishlar bilan tavsiflanadi, ular kasallikdan keyin 3 oygacha davom etadi. Hatto engil COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda ham gemostatik tizimning holatini hisobga olish kerak[30].

Omicron varianti (jumladan, turli pastki chiziqlar: BA.1, BA.2, BA.4 va BA.5) oldingi variantlar va ajdodlar shtammi bilan solishtirganda kasallikning kamroq og'ir kursi bilan bog'liq. Biroq, u yanada samaraliroq uzatish va intensiv aylanishga qodir, bu esa kasallanish darajasining yuqoriligi tufayli ko'plab kasalxonaga yotqizish va ularning o'limiga [15] olib keldi. Omicron varianti ajdodlar shtammiga nisbatan eng aniq antijenik o'zgarishlar bilan tavsiflanadi, ushbu havo orqali yuqadigan infeksiya keltirib chiqaradigan boshqa variantlarga nisbatan immun javobdan qochishga va EV ning pasayishiga [10] olib keladi. Og'ir kasalliklarga qarshi kurashishning samaradorlik nisbatan yaxshi saqlangan bo'lsa-da, havo orqali yuqadigan va tez tarqaladigan infeksiya va kasallikning yengil va o'rta og'ir symptom va belgilaridan saqlanish oxirgi emlashdan keyin vaqt o'tishi bilan tezda pasayishi kuzatildi. Samaradorlik pasayganda, keksa kattalar va asosiy tibbiy sharoitlari bo'lgan odamlar Omicron varianti bilan kasallanish va o'lim xavfi yuqori bo'lib qolmoqda[31].

Yangi ming yillikda insoniyat hech kim bilmagan yuqumli kasalliklarga duch keldi. Vabo va tif o'rnini xavfli viruslar egalladi. Atrof-muhitning o'zgarishi, iqlimning isishi, aholi zichligining ortishi va boshqa omillar ularning paydo bo'lishiga olib keladi va aholining yuqori migratsiya faolligi ularning butun dunyo bo'ylab tarqalishiga yordam beradi. Darhaqiqat, infeksiyalar chegara bilmaydi. BMT prognozlariga ko'ra, 2050 yilga borib dunyo aholisi 10 milliard kishiga etadi. Demak, migratsiya va urbanizatsiya jarayonlari yanada tezlashadi [32]. COVID-19 epidemiyasi ("koronavirus kasallik 2019") allaqachon xalqaro ahamiyatga ega favqulodda holat sifatida tarixga kirgan. Ayni paytda dunyoda kasallanganlar soni 470 ming kishidan oshdi [33]. Biz hali ham ushbu havo orqali tez tarqaladigan virus natijasida paydo bo'lgan epidemiyani har taraflama xususiyatlarini chuqur o'rganishimiz, undan o'zimiz uchun kerakli xulosa chiqarishimiz, aholining turli holatlarda ham ularning biologik xavfsizligini ta'minlashdagi kamchiliklarni tahlil qila olishimiz shart va zarur. Bir narsa aniq: insoniyat uchun yangi viruslar va yangi xavflar paydo bo'ladi, bu bizning, dunyomizning ajralmas qismidir [13]. Insoniyat bu tahdidlarga qarshi turishni o'rganishi kerak.

SARS - CoV -2 virusining tabiiy rezervuari yarasalardir. Qo'shimcha suv ombori ko'rshapalaklar bilan oziqlanadigan sutemizuvchilar bo'lishi mumkin va keyinchalik odamlarga tarqaladi. Izolyatsiya qilingan shtammlarning filogenetik tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, ko'rshapalaklarda topilgan viruslarning genomik ketma-ketligi COVID -19 bilan kasallangan bemorlardan ajratilganlarga 99 foizga o'xshash.

Hozirgi kecha kunduzda infeksiyaning asosiy manbai sifatida infeksiyalangan inson yoki bemor shaxs tushuniladi, shu jumladan inkubatsiya yoki yashirin davrining yakunida, prodromal (maqsadli hujayralardan virus chiqarilishining boshlanishi) davrda va klinik ko'rinishda [20]. Yuqish mexanizmi aspiratsiyadir. havo orqali (yo'talayotganda, hapşirganda, gaplashganda virusning chiqishi) yaqin masofada aloqa qilish orqali.

Kontakt va maishiy yo'l uzatish omillari orqali amalga oshiriladi: suv, oziq-ovqat mahsulotlari va patogen bilan ifloslangan narsalar (eshik tutqichlari, smartfon

ekranlari). Virusni qo'llardan ko'zning shilliq pardalariga, burun va og'iz bo'shliqlariga va kasallikka o'tkazish xavfi isbotlangan. Fekal-og'iz mexanizmi mumkin (patogen SARS - CoV -2 bilan kasallangan bemorlarning najas namunalarida topilgan) [34].

SARS-CoV-2 ning sun'iy yuqish mexanizmini amalga oshirish fakti aniqlandi. Xitoyda COVID -19 bilan kasallangan bemorlarga yordam ko'rsatgan tibbiyot xodimlarining 1700 dan ortiq tasdiqlangan kasallik holatlari qayd etilgan [35].

Barcha aholi guruhlarida patogenga nisbatan sezuvchanlik yuqori. Og'ir kasallik va o'lim xavfi uchun xavf guruhlariga 60 yoshdan oshgan odamlar, surunkali kasalliklarga chalingan bemorlar (nafas olish tizimi kasalliklari, yurak-qon tomir kasalliklari) kiradi.

O'lim darajasi 2 dan 4% gacha. SARS - CoV -2 virusi atrof-muhitga nisbatan past qarshilik bilan tavsiflanadi. Ultraviyole nurlanish, dezinfeksiyalash vositalari ta'sirida 1 soat davomida 40 ° C gacha, 30 daqiqa davomida 56 ° S gacha qizdirilganda nobud bo'ladi. Ob'ektlar yuzasida 18-25 ° C haroratda u 2 dan 48 soatgacha hayotiylikni saqlaydi.

2020-yil 11-fevralgacha vaqtinchalik 2019-nCoV nomiga ega bo'lgan SARS-CoV-2 koronavirusi keltirib chiqaradigan COVID-2019 infeksiyasi haqida ma'lumot berilgan. Xitoyning Uxan shahrida noma'lum etiologiyali pnevmoniyaning avj olgani, bu haqda rasmiy ma'lumot 2019-yil 31-dekabrda Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining Xitoydagi vakolatxonasi tomonidan birinchi marta e'lon qilingani nafaqat ixtisoslashgan mutaxassislar, balki butun dunyo ahlining e'tiborini tortdi. Jahon hamjamiyati tomonidan 2020-yil 30-yanvarda sog'liqni saqlash sohasida favqulodda holat sifatida e'tirof etildi. Kasallikning birinchi holatlari 2019-yilning 12-dekabrida Xitoyda qayd etilgan bo'lsa, 2020-yilning 31-yanvarida Rossiyada ikki nafar Xitoy fuqarosida ushbu infeksiya bilan kasallanish holatlari qayd etilgan. Infeksiya qo'zg'atuvchisi 2020 yil 7 yanvarda xitoylik tadqiqotchilar tomonidan ilgari aniqlanmagan yangi SARS-CoV-2 koronavirusi bo'lib aniqlangan. Ishdan maqsad: COVID-2019 koronavirus infeksiyasi haqidagi

ma'lumotlarni tizimlashtirish. epidemiya boshidan 2020-yil mart oyi boshigacha. Koronaviruslar haqida umumiy ma'lumot, SARS-CoV-2 koronavirusi sabab bo'lgan COVID-2019 epidemiyasi xronikasi va global epidemik vaziyatga baho berilgan. Milliy nazorat organlari va Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining SARS-CoV-2 keltirib chiqaradigan kasalliklar va septik shokni davolash bo'yicha tavsiyalari, shu jumladan bemorlarda tizimli va sistemali gemoharakatning maqsadli natijalari uchun tavsiya etilgan turli xildagi dori-darmonlar ro'yxati, ulardan to'g'ri va samarali foydalanish usullari va farmakoterapiya cheklovlari[4].

1.2 SARS–CoV–2da gemopoezning zararlanishi

SARS–CoV–2da gemopoezning zararlanishi, gram–manfiy bakteriyalarning tashqi membranasining asosiy glikolipid komponentlaridan biri bo'lib, ichak bakterial florasining taxminan 70% ni tashkil qiladi [37]. Monotsit–makrofaglar seriyasi hujayralarining bilan o'zaro ta'siri asosan mCD14 retseptorlari (membran CD14) va TLR–4/MD–2 (adapter oqsili bo'lgan 4–toifa retseptorlari – MD–2) orqali amalga oshiriladi. Lipid A immunogenlik nuqtai nazaridan ning eng muhim qismidir, chunki u TLR4/MD–2 kompleksi tomonidan aniq tan olinishi mumkin [57, 39, 149]. Asil zanjirlari soniga qarab, endotoksin bir nechta kichik turlarga bo'linadi. Geksaatsillangan (oltita atsil birikmasini o'z ichiga olgan) lipid A TLR4/MD–2 kompleksini faollashtirish va keyinchalik yallig'lanishga qarshi kaskadni qo'zg'atish uchun eng katta qobiliyatga ega va uning yallig'lanishga qarshi faolligi A lipidining yo'li bilan bog'liq holda TLR4/MD–2 kompleksi bilan bog'lanadi [38]. Hozirgi vaqtda yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega ning bir nechta shakllari haqida ma'lumotlar mavjud bo'lib, ular TLR4/MD–2 kompleksi bilan bog'lanish uchun immunogen bilan raqobatlasha oladi va shu bilan yallig'lanishga qarshi reaksiyaning keyingi bosqichi paydo bo'lishining oldini oladi, ammo bu ma'lumotlar juda kam sonli tadqiqotlar tufayli cheklangan [58]. Lipopolisaxaridning "yallig'lanishga qarshi" turi tetraatsil lipid A ni o'z ichiga olgan Bacteroides jinsi bakteriyalariga xosdir [39].

Inson tanasida yo'li ancha murakkab. Shunday qilib, endotoksin tufayli to'g'ridan–to'g'ri diffuziya bilan qon aylanish tizimiga ichak epitelial hujayralari tomonidan so'rilishi bilan ichakning paracellular o'tkazuvchanligi yoki xilomikronlarning sekretsiyasi paytida ko'chirilishi mumkin [40]. Bundan tashqari, gepatotsitlarga HDL, LDL yoki xilomikronlarga bog'lanib, keyinchalik deatsilatsiya (inaktivatsiya) va safro bilan chiqariladi [41]. Ichak o'tkazuvchanligiga virusli infeksiyalar, ichak mikroflorasining buzilishi, antibiotik terapiyasi, dietada mikro– va makroelementlarning muvozanati kabi bir qator holatlar ta'sir qilishi mumkin [42]. Ushbu patologik sharoitlarning qon oqimiga kiradigan hajmining oshishiga ta'siri mahalliy olimlar tomonidan 20–asrning oxirlaridayoq taxmin qilingan [43]. Hennezel va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotga ko'ra (2017) ortiqcha vaznli va semirib ketgan odamlarda ichak mikroflorasidagi nomutanosiblik tizimli qon aylanish tizimiga geksaatsil lipid A bilan kirishining oshishiga olib keladi [44]. Yuqori va yaxshi kaloriyali, yuqori va sifatli lipidli diyetalar, shuningdek, arxitektoniyasi o'zgaradi, ichak epiteliy hujayralarining rejasiz apoptozi faollashadi, yallig'lanishga qarshi signallar kaskadi rag'batlantiriladi va kuchayadi ichak o'tkazuvchanligini va so'riluvchanligini oshirishi ma'lum va ichak epiteliysiga zarar yetkazadigan sitokinlar va boshqa toksinlarning ishlab chiqarilishi ko'payadi va soniya sayin oshib boradi [29], to'siq sitokinlari darajasini pasaytiradi; ichak shilliq qavatining tarkibi modulyatsiya qilinadi va ichak mikroflorasi shilliq qavatni yo'q qiluvchi turlar bilan boyitiladi [45].

Petruk va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda (2021) koronavirus C–reaktiv oqsili va o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni tasvirlab berdi, bu in vitro va in vivo yallig'lanishning kuchayishiga olib keladi. C–protein endotoksin bilan birgalikda THP–1 monotsit hujayralarida yadro omili–kappa B (NF–kB) faollashuvini va monotsit–makrofag hujayralarida sitokin reaksiyasini kuchaytiradi. Dinamik yorug'likning tarqalishi, transmissiya elektron mikroskopiya va –FITC tahlili shuni ko'rsatdiki, C proteinining agregatsiya holatini modulyatsiya qiladi, bu molekulyar darajada kuzatilgan kuchaytirish effekti uchun tushuntirish beradi. Ushbu ma'lumotlar bizga SARS–CoV–2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarda nazoratsiz

yallig'lanish va bakterial endotoksin darajasining ko'tarilishi bilan bog'liq kasalliklar o'rtasidagi potentsial muhim molekulyar bog'lanishni ta'minlaydi [4].

Shuningdek, o'pkaning virusli shikastlanishi patogenezining birinchi bo'g'ini – endotelial disfunksiyaning rivojlanishi va o'pka shishining rivojlanishiga ta'siri juda qiziq. Dastlab, bu o'zgarishlar o'pka endoteliyasi tomonidan o'pka kapillyar perfuziyasining pasayishi bilan mikroagregatlarning ushlab turilishi, interstitsialga zarar yetkazadigan yallig'lanishga qarshi vositachilarning shakllanishi bilan saqlanib qolgan mahsulotlarning yo'q qilinishi va toksik moddalar yoki mikroflorasining inhalatsiyasi alveolsitlarga zarar etkazadi va o'pka sirt faol moddasiga ta'sir qilashi natijasida yuzaga keladi [47].

Yangi koronavirus infeksiyasida asosiy rollardan biri angiotenzin II ni angiotensin 1–7 ga aylantiradigan angiotensin–konvertatsiya qiluvchi ferment 2 (ACE2) darajasining pasayishi bilan o'ynaydi, bu endotelial hujayralarni azot oksidi (NO) ishlab chiqarishni rag'batlantiradi. NO qon tomirlarining kengayishiga va trombositlar agregatsiyasini bostirishga yordam beradi. SARS–CoV–2 infeksiyasida angiotensin II darajasi ko'tarilib, vazokonstriksiyaga va qon oqimining pasayishiga olib keladi. SARS–CoV–2 faollashgandan so'ng, monotsitlar va boshqa hujayralar o'z yuzasida to'qima omili va fosfatidilserinni ifodalaydi va o'pka tomirlari to'shagida prokoagulativ o'zgarishlarni boshlaydi [48].

Sodhi va boshqalar (2018) DABK o'pkada ACE2 ning biologik substrati va ACE2 o'tkir kasallikning patogenezida rol o'ynashi sababli laboratoriya hayvonlarida nafas olish epitelial hujayralarida ACE2 ning des–Arg9 bradikininga (DABK) ta'sirini sinab ko'rди. O'pka yallig'lanishi, qisman DABK o'qi / bradikinin B1 (BKB1R) retseptorlari signalizatsiya jarayonini modulyatsiya qilish tufayli. Laboratoriya sichqonlarining o'pkasida ACE2 funksiyasini endotoksin bilan inhalatsiyalash natijasida yo'qolishi DABK/BKB1R o'qining faollashishiga, kemokin 5 (CXCL5), makrofag yallig'lanish oqsili–2 (MIP2) va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqarilishiga olib kelishi aniqlandi. Ushbu o'zaro ta'sir o'pka to'qimalarining neytrofillar tomonidan infiltratsiyasining kuchayishiga, yallig'lanishning kuchayishiga va parenximaning shikastlanishiga olib keladi. Shu

munosabat bilan, yuklanishi fonida o'pkada ACE2 faolligining pasayishi o'pkada yallig'lanishni kuchaytiradi, bu qisman DABK / BKB1R o'qi orqali signalizatsiyani bostirish qobiliyatining buzilishi tufayli neytrofilning ko'payishiga va bu infiltratsiya o'pkani kuchliroq yallig'lanishiga olib keladi deb taxmin qilish mumkin [49].

Komplement tizimi SARS-CoV-2 ning patologik o'zaro ta'sirida ham ishtirok etishi mumkin. SARS-CoV-2 holatida komplement faollashuvi haddan tashqari ko'p bo'lib, hayot uchun xavfli o'tkir yallig'lanish jarayonlariga, endotelial hujayralarning shikastlanishiga olib keladi va tomir ichidagi koagulyatsiyaga yordam beradi, SARS-CoV-2 [50] da tasvirlangan lektin vositachiligidagi kaskadni qo'zg'atuvchi komplement tizimining kuchli faollashtiruvchisi bo'lganligi sababli, endotoksin bu turdagi immun javobni kuchaytiradigan molekuladir.

Endotelial disfunktsiya, bir qator endotoksin tadqiqotlariga ko'ra, lipopolisakkarid tomonidan TLR4 vositachiligidagi oksidlanish yo'lining faollashuvining natijasi bo'lishi mumkin. Bu mexanizm NADPH oksidaza ta'sirida reaktiv kislorod turlarini (ROS, ROS) hosil bo'lishini va keyinchalik eNOSni deaktivatsiyasini va endotelial disfunktsiyaning rivojlanishiga olib keladigan endotelial azot oksidi samaradorligini pasayishini o'z ichiga oladi [51]. Taklif etilayotgan mexanizm p38MAPK faollashuvini, IkBa oqsilining bog'liq va mustaqil degradatsiyasini va p65 NF-kB ning yadroga keyingi ko'chirilishini o'z ichiga oladi, bu yallig'lanish vositachisi (IL-6) va adezyon molekulalarining (ICAM-1, VCAM) transkripsiyasiga olib keladi [52]. Bundan tashqari, endotoksin va lipopolisaxaridlarni bog'laydigan oqsildan (LPB) tashkil topgan kompleks CD14 retseptorining (sCD14) eruvchan shakli bilan o'zaro ta'sir o'tkazishga qodir, bu uning miyeloid bo'lmagan hujayralarga (epiteliotsitlar, endotelotsitlar, b.) [53] endotelial qavatning disfunktsiyasi tufayli suyuqlik va qon plazmasi oqsillarining interstitsial va alveolyar bo'shliqqa o'tishi va o'tkir kardiogen bo'lmagan o'pka shishining rivojlanishi bilan o'pka shikastlanishi kapillyar oqma sindromi rivojlanishiga olib keladi.

SARS-CoV-2 da -sirt faol moddalar kompleksining shakllanishi O`RDS patogeneziga hissa qo'shishi mumkin. "-sirt faol moddasi" modelida ning sintetik

lipid monoqatlami bilan o'zaro ta'siri bu plyonkalarga sezilarli darajada zarar etkazadi, bu erta yo'q qilinishiga va sirt tarangligini pasayishiga yordam beradi [54]. Bu jihatdan ning SP–A va SP–D kabi sirt faol moddalar oqsillari bilan o'zaro ta'siri immunologik jihatdan eng muhim hisoblanadi. Bu oqsillar kollektinlar guruhiga kiradi va nafas olish yo'li bilan o'pkaga kiradigan mikroorganizmlar bilan bog'lanib, ularni yo'q qilish orqali tug'ma himoya mexanizmidan muhim rol o'ynaydi [55]. SP–A ning bilan bog'lanish jarayoni, ehtimol, kaltsiyga bog'liq yo'l orqali amalga oshiriladi. SP–A butun molekulasi bilan o'zaro ta'sir qilmaydi, lekin maxsus endotoksinning A lipidiga bog'lanadi. SP–D oqsili bilan boshqa yo'l bilan bog'lanib, endotoksinning ichki yadrosining L–glisero–D–mannogepozasini tan oladi [56]. SP–A laboratoriya hayvonlari (kalamushlar) va odamlarda bilan stimulyatsiya qilingan alveolyar makrofaglardan TNF–a ning chiqarilishini kamaytiradi [57]. In vivo tajribalar shuni ko'rsatdiki, SP–A yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlar ni intratrakeal yuborishdan keyin yovvoyi turdagi sichqonlarga qaraganda sezilarli darajada ko'proq TNF–a ishlab chiqaradi. Aksincha, SP–D bilan stimulyatsiya qilingan alveolyar makrofaglarda TNF–a ishlab chiqarishni o'rtacha darajada oshiradi [58]. Bu ko'rsatkichlardan lipopolisaxaridning xost organizmga ta'sirining markerlari sifatida foydalaning [59].

Ma'lumki, LBP organizmdagi endotoksin molekulasini taniydigan birinchi va eng muhim oqsildir [60]. LBP shuningdek, uchun ichak o'tkazuvchanligini baholashga imkon beruvchi marker deb ataladi, bu og'ir SARS–CoV–2 infeksiyasida ichak–gematologik to'siqning shikastlanishini aks ettirishi mumkin [61]. Shunday qilib, Hoel H. va boshqalar (2021) COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda LBP darajasining oshishini tasvirlab berdi. Shu bilan birga, yurak shikastlanishi bo'lgan bemorlarda LBPning eng yuqori darajasi qayd etilgan, bu ham NT–pro–BN, IL–18 va IL–1RA [62] kabi ko'rsatkichlar darajasi bilan bog'liq. Lipopolisaxaridlarni bog'laydigan oqsil o'tkir fazali oqsil bo'lib, uning asosiy roli bog'langan ni CD14 glikoproteiniga tashish va taqdim etishdan iborat bo'lib, u 4–toifa retseptorlari (TLR 4) va adapter oqsili MD2 uchun koreseptor hisoblanadi [63]. Boshqa tomondan, CD14 ikkita shaklga ega: membrana bilan bog'langan CD14 (mCD14) va eriydigan

CD14 (sCD14). mCD14 endotoksinga juda yuqori yaqinlikka ega va asosan monotsit–makrofag hujayralari, dendritik hujayralar yuzasida va kamroq darajada neytrofil granulotsitlarning hujayra yuzasida ifodalanadi [64]. sCD14 qon zardobida, miya omurilik suyuqligida va tananing boshqa biologik suyuqliklarida aniqlanadi, ma'lumki, CD14 ni ifoda etmaydigan miyeloid bo'lmagan hujayralarning bilan o'zaro ta'sirini ta'minlaydi [65]. sCD14 proteazaga bog'liq (48 kDa) yoki mustaqil to'kish (55 kDa) orqali CD14 ni chiqaradigan faollashtirilgan hujayralar tomonidan chiqariladi. Plazmadagi katepsin D va boshqa proteazlar ta'sirida ajraladigan sCD14 [66] 13 kDa N–terminal bo'laklaridan iborat sCD14 kichik turiga (sCD14–ST) o'tishga qodir va keyinchalik presepsin deb nomlanadi [67] . Ushbu molekula hujayralar turli yuqumli agentlar bilan aloqa qilganda yallig'lanishga qarshi kaskad faollashgandan so'ng tizimli qon aylanishiga chiqariladi [68].

SARS–CoV–2 bilan og'rigan bemorlarda presepsinni o'rganish natijalari shuni namoyon qildiki, sCD14–ST nisbatan og'irroq, ancha uzoq va xavfli davom etadigan kursga ega bo'lgan bemorlarni, shuningdek, hayoti uchun xavf ancha yuqori bo'lgan bemorlarni topishga va aniqlashga yordam beradi [15]. Ushbu ma'lumotlar aniq emas va boshqa mualliflarning nashrlari mavjud bo'lib, ularda presepsin kasallikning og'irligini bashorat qilish uchun muhim emas edi [70]. Oliva va boshqalar tomonidan yaqinda o'tkazilgan tadqiqotda. (2021) SARS–CoV–2 infeksiyasi bo'lgan 81 bemorda zonulin va LBP kabi ichak o'tkazuvchanligi belgilarini, shuningdek qon zardobidagi endotoksin darajasini baholadi. Olingan natijalar nazorat guruhidagi (sog'lom odamlar) natijalari bilan solishtirildi. Mualliflarning fikriga ko'ra, qonda zonulin, LBP va aylanma nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada oshdi. va zonulin qiymatlari o'rtasida ham korrelyatsiya kuzatildi ($r = 0,513$; $p < 0,001$). Olimlar, shuningdek, ning qon darajasi va trombotik hodisalar xavfi o'rtasida bog'liqlikni o'rnatdilar. Shunday qilib, darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda turli lokalizatsiya trombozining rivojlanish xavfi ushbu markerning normal darajasi bo'lgan bemorlarga qaraganda deyarli 2 baravar yuqori edi [166]. 2021 yilda Teixeira va boshqa malakali olimlarning o'tkazgan yana bir ilmiy-tadqiqot natijalari, SARS–2 bilan kasallangan bemor insonlarda yallig'lanish

fonini shakllantirishda sitokinlar ishtirokini [10] isbotlaydi. Yangi koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarda endotoksinemiya darajasi sog'lom odamlarga qaraganda yuqori bo'lgan. Mualliflar, shuningdek, tizimli qon aylanishida konsentratsiyasining ortishi monotsit–makrofaglar seriyasi hujayralarining giperaktivatsiyasiga ta'sirini taklif qilishadi [211] Afsuski, hozirgi kecha kunduzda CD14 va TLR4 kabi yallig'lanish reaksiyasining asosiy molekulalarini kodlovchi genlarning polimorfizmiga qarab SARS–2 havo orqali tarqaluvchi infeksiyasining o'zgaruvchanligini tavsiflovchi bir nechta ishlar [31] mavjud. Ushbu genetik xususiyatlarning roli va ularning boshqa respirator infeksiyalarning og'irligiga ta'siri ilgari adabiyotlarda qayd etilgan. Masalan, H1N1 gripp virusi keltirib chiqaradigan infeksiyada, CD14 C–159T polimorfizmining C–alleli kasallikning og'ir murakkab kursi bilan bog'liq va gaplotip (CD14 (159CC); FCGR2A (166Arg/Arg), ikkita holatda aniqlangan, kasallikning [91] fulminant kursiga va bemorlarning o'limiga olib keldi [7]. Abhijit Pati va boshqa olimlarning ilmiy ishlaridan keying ilmiy ma'lumotlarida (2021) yangi havo orqali tarqaladigan koronavirus infeksiyasi pandemiyasidan oldin o'tkazilgan genetik tadqiqotlar ma'lumotlariga asoslanib, CD14 gen polimorfizmining yangi koronavirus infeksiyasi jarayoniga ta'siri bo'yicha ishni tahlil qildi. Genetik tahlil [4] ma'lumotlarini pandemiya davrida olingan ma'lumotlar bilan solishtirgandan so'ng, mualliflar million aholi boshiga SARS–CoV–2 infeksiyasi darajasi va CD14 (C–159T) [4] kichik alleli ($r = 0,57$, $p = 0,005$) o'rtasida ijobiy bog'liqlikni aniqladilar. Bundan tashqari, CD14 polimorfizmining T alleli (C–159T) million kishiga SARS–CoV–2 o'limi bilan ham ijobiy bog'liq edi ($r = 0,61$, $p = 0,003$) [175]. Ushbu natijalar birgalikda CD14 polimorfizmining SARS–CoV–2 infeksiyasida sezuvchanlik va kasallik natijalarida mumkin bo'lgan rolini ko'rsatadi.

Gomozigotli mutant (TT) CD14 polimorfizmining (C–159T) virusli va mikrobial infeksiyalarga moyilligi, sil kasalligi, nafas yo'llarining respirator virus va surunkali kabi klinik ko'rinishlarning og'irligi bilan bog'liqligini ko'rsatadigan oldingi hisobotlar ham mavjud [20]. Bundan farqli o'laroq, CC genotipi Gonkong aholisida og'ir SARSga moyillik bilan bog'liq edi [236]. Kichik allel (T) SARS–

CoV-2 infeksiyasiga moyillikni keltirib chiqaradigan aniq mexanizm noma'lum. Bundan tashqari, Abhijit Pati va boshqalar. (2021) SARS CoV-2 infeksiyasidan o'lim va kichik T alleli o'rtasida sezilarli ijobiy bog'liqlik borligini qayd etdi. sCD14 darajasining yuqori bo'lishi, natijada bemorlar uchun yomon prognozga olib kelishi mumkin. Biroq, ba'zi bir mualliflarning o'zlari olib brogan tadqiqotda turli xil cheklovlar haqida xabar berishdi, ya'ni: tahlil faqat bir qator Yevropa mamlakatlarida amalga oshirildi, chunki sog'lom odamlarda CD14 genotiplarining tarqalishi haqidagi ma'lumotlar nisbatan kamroq nashr etilgan bo'lib, hisobotlar tufayli boshqa qit'alar tadqiqotga kiritilmagan; SARS-2 infeksiyasi va o'limning mumkin bo'lgan bog'liqligini o'rganish uchun kuzatuv va tadqiqot natijalari insonlardagi irsiy moyillikni o'rganish uchun holatlarni nazorat qilishdan ko'ra kamroq mos keladi; tadqiqot SARS-CoV-2 dan o'linga ta'sir qiluvchi omillarni, masalan, yosh [10], jins va boshqalarni hisobga olmadi [172].

TLR 4 retseptorlari geni polimorfizmining ta'siri to'g'risidagi ma'lumotlar hozirda deyarli yo'q. TLR genlari mikrobial ligandlarning keng doirasiga, shu jumladan viruslarga qarshi immunitetni modulyatsiya qilishi mumkin. Shunday qilib, TLR2 va TLR4 genlaridagi polimorfizmlar yuqumli kasalliklar bilan bog'langan [236], lepromatoz moxov bilan kasallangan koreys bemorlarida o'tkazilgan tadqiqotda TLRArg677Trp polimorfizmining mavjudligi xabar qilingan [103]. Ushbu polimorfizm Tunis aholisida sil kasalligi bilan ham bog'liq edi [30]. TLR4 – tug'ma immunitet tizimiga tegishli bo'lgan naqshni aniqlash retseptorlari (PRR). U bakteriyalar, viruslar va boshqa patogenlardan patogen bilan bog'liq bo'lgan turli xil molekulyar naqshlarni (PAMPs) taniydi [56]. Bundan tashqari, u uy egasi to'qimalarining shikastlanishi paytida o'layotgan yoki parchalangan hujayralardan chiqarilgan amfoterin (HMGB1) va issiqlik zarbasi oqsillari (HSPs) kabi ba'zi zarar bilan bog'liq molekulyar naqshlarni (DAMP) taniydi [217]. TLR4 nafaqat o'tkir yallig'lanishni tartibga solishda muhim o'rin tutadigan makrofaglar va dendritik hujayralar singari immunitet hujayralarining hujayra yuzasida, balki infeksiya va / yoki infeksiyadan himoya qilish uchun to'qimalarning ayrim hujayra populyatsiyalarida ham [10] ifodalanadi. To'qimalarni shikastlanganda ularning

fibrozini tartibga solish [190, 32]. TLR4 uchun arxetip PAMP agonisti gram–manfiy bakteriyalarning lipopolisaxarididir [46]. Soddalashtirilgan ko'rinishda, patogen komponentlar tomonidan TLR4 ning faollashishi kanonik yo'l orqali yallig'lanishga qarshi sitokinlarni ishlab chiqarishga va/yoki muqobil yo'l orqali I turdagi interferonlar va yallig'lanishga qarshi sitokinlarni ishlab chiqarishga olib keladi. Boshqa TLRlar mavjud, masalan, TLR3, hujayra ichidagi endosomalarga biriktirilgan va patogenlar hujayra ichiga kirib borganidan so'ng ularning ikki zanjirli RNK (dsRNK) bo'laklarini taniydi [21]. Bundan farqli o'laroq, TLR4 ham hujayra yuzasida (asosiy joyda) mavjud bo'lib, u virusli oqsillarni hujayraga kirishdan oldin taniydi va endosomalarda muqobil signalizatsiya yo'li ishga tushiriladi [121]. TLR4 yallig'lanish reaksiyalarini boshlashda muhim rol o'ynaydi va uning haddan tashqari qo'zg'atilishi zararli bo'lib, giperinflamasiyaga olib kelishi mumkin. TLR4 signalizatsiyasining disregulyatsiyasi ishemiya–reperfuziya, ateroskleroz, gipertoniya, saraton, neyropsikiyatrik va neyrodegenerativ kasalliklar [150, 176, 33] kabi turli kasalliklarning paydo bo'lishi va / yoki rivojlanishida rol o'ynashi ko'rsatilgan.

TLR4 asosan immun tizimining hujayralarida, jumladan makrofaglar, dendritik hujayralar va monotsitlarda ifodalanadi [19]. Ular o'pka yoki yurakdagi to'qimalarda yashovchi bo'lishi mumkin yoki infeksiya yoki hujayra o'limidan keyin ko'chib o'tishlari mumkin. O'pkada TLR4 alveolyar hujayralarda, shu jumladan I va II turdagi hujayralarda va bronxial epiteliya hujayralarida ham past bazal darajada ifodalanadi, ammo qizig'i shundaki, yallig'lanish, infiltratsiya yoki virusli infeksiyalar bilan TLR4 ifodasi va sezgirligi (ga) kuchayadi. Shuningdek, u alveolyar makrofaglar va o'pka fibroblastlarida ham ifodalanadi [83, 87]. O'pkada TLR4 faollashuvi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning sekretsiyasi va yallig'lanish somasi tomonidan Nod–o'xshash retseptorlari oqsili 3 (NLRP3) faollashishi bilan kuchli yallig'lanish reaksiyasiga olib keladi. TLR4 signalizatsiyasi o'tkir o'pka shikastlanishining rivojlanishi uchun asosiy yo'l sifatida aniqlangan [229, 96, 184]. TLR4 ning quyi oqimida yallig'lanishli NLRP3 signalini inhibe qilish tomonidan qo'zg'atilgan o'tkir o'pka shikastlanishini susaytiradi [139, 108]. TLR4 o'pka

fibroziga ham hissa qo'shishi mumkin [128]. Yurakda TLR4 kardiomiotsitlar, yurak fibroblastlari va yurak makrofaglarida ifodalanadi [66, 233, 209]. Aslida, TLR4 yurakdagi eng tez–tez ifodilangan TLR, undan keyin TLR2 va TLR3 [162]. TLR4 miyokard funksiyasi, fibroblast faollashuvi va immun hujayralari tomonidan o'tkir yallig'lanishni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. TLR4 ning kardiomiotsitlarda tomonidan faollashishi miokard qisqarishining keyingi pasayishiga olib keladi [66, 213] va adabiyotda ustun fikr shundaki, TLR4 yurakning fibroblastlari va makrofaglarida faollashishi mos ravishda profibrotik va yallig'lanishga qarshi javobga olib keladi [233, 243]. Bundan tashqari, TLR4ning nisbatan faollashuvi tufayli septik kardiomiopatiyani keltirib chiqaradi [144], buning sababi esa sepsis – virusli yoki bakterial – SARS–2 [4] ning og'ir holatlari bilan bog'liq.

Bundan tashqari, TLR 4 to'g'ridan–to'g'ri SARS–CoV–2 virusining hujayra ichiga kirib borishi, shuningdek, koronavirus spike oqsili bilan o'zaro ta'sirlashganda yallig'lanishga qarshi kaskadni qo'zg'atishi bilan bevosita bog'liq bo'lishi mumkin. Shunday qilib, Choudhury va Mukherji (2020) siliko tadqiqotini o'tkazdilar va SARS–CoV–2 boshqalik glikoproteini boshqa TLRlarga nisbatan TLR4 bilan eng kuchli o'zaro ta'sirga ega ekanligini aniqladilar [45]. Yaqinda Sohn va boshqalar. (2020) COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda TLR4 va uning quyi oqim signalizatsiya vositachilarining ifodasi sog'lom odamlarga nisbatan periferik qon mononuklear hujayralarida sezilarli darajada oshganligini xabar qildi [201]. TLR4 retseptorlarining SARS–CoV–2 patogeneziga mumkin bo'lgan multifaktorial ta'siri bilan bog'liq holda, Aboudounya va Heads (2021) ushbu turdagi retseptorlarning umumiy o'zaro ta'siri va yangi koronavirus infeksiyasi uchun quyidagi sxemani taklif qildilar [10]. Mualliflarning fikriga ko'ra, II turdagi alveolyar hujayralarning [4] SARS–2 infeksiyasi alveolalarda o'pka sirt faol moddalar ishlab chiqarishni sezilarli darajada pasayishiga olib keladi, bu havo / to'qimalarning sirt tarangligiga ta'sir qiladi, shuningdek, bronxlarda hujayradan tashqari TLR4 bog'lanish joylarini [10] ochadi va alveolyar epiteliya hujayralari. Keyin virus boshqalik alveolyar va bronxial epiteliya hujayralariga o'zining boshqalik oqsili yoki boshqalik kapsid oqsili orqali TLR4 ni bog'laydi, undan interferonlar orqali ACE2 ifodasini oshirish uchun

foydalanadi va so'ngra MyD88–ga bog'liq yallig'lanish yo'li tomon aberrant TLR4 signalini keltirib chiqarish uchun TLR4 bilan to'g'ridan–to'g'ri hujayra ichiga kiradi. TRIF/TRAMga bog'liq bo'lgan interferon yo'lidan ko'ra va/yoki apoptozning oldini olish uchun infeksiyalangan hujayralarda PI3K signalizatsiyasini faollashtiring. Yallig'lanish hujayralarining infiltratsiyasi bu o'pka hujayralarida TLR4 ning ko'tarilishi va yallig'lanish hujayralarida TLR4 faollashuviga olib keladi, bu MyD88 ga bog'liq o'tkir yallig'lanish signalizatsiyasini maqsad qilib, vaziyatni yanada og'irlashtiradi. TLR4 bilan bog'lanib, SARS–2 ning o'pkada juda kuchli yallig'lanish va o'pka to'qimasing shikastlanishga olib keladi va u qon oqimiga kirgandan so'ng, yurakni ACE2 va/yoki TLR4 (miokarditni keltirib chiqaradi) orqali, shuningdek, boshqa organlarga: teri, buyraklar va oshqozon–ichak traktida [15] va boshqa organlar orqali ifodalanadi. Shuni ham aytib o'tish joizki, nekrotik/litik yoki apoptozga uchragan hujayralardan ajralib chiqqan HMGB1 va boshqa DAMPlar, shuningdek, o'pka to'qimalari orqali uning hujayralariga kiradigan yoki opportunistik gramm–manfiy bakteriyalar tomonidan chiqariladigan endotoksinlar darajasi ham allaqachon og'ir yallig'lanishni to'satdan yuksaltirib [4], TLR4 ni faollashtirishi mumkin. –TLR4 signalizatsiyasi NLRP3 yallig'lanishini ham faollashtiradi, bu esa IL–1b [86] ning keyingi chiqarilishiga olib keladi. Alveolyar hujayralar infeksiyalangan va nobud bo'lganida, o'pka sirt faol moddasi darajasi keskin pasayishda davom etadi va O`RDS boshlanadi. Yuqorida aytilganlarning barchasi haddan tashqari yallig'lanish va og'ir kasalliklarga olib keladi, shu jumladan virus yoki DAMPlar tomonidan trombositlarda TLR4 faollashishi, bu tromboz xavfini oshiradi, miokard infarkti va emboliyalari shaklida namoyon bo'ladi. Ushbu modelni qo'llab–quvvatlovchi qo'shimcha dalillar kortikosteroidlar, xususan, deksametazon, invaziv mexanik ventilyatsiya olganlar orasida SARS–CoV–2 dan 28 kunlik o'limni kamaytirishda samarali ekanligidir [212]. Kortikosteroidlar NF–kB va AP–1 [185] yallig'lanishga qarshi transkripsiya omillarini bostiradi, ular TLR4 va boshqa TLRlarning quyi oqimidagi signalizatsiya maqsadlari hisoblanadi. Bundan tashqari, vaqt o'tishi bilan yurak va o'pkadagi strukturaviy fibroblastlarda TLR4 ning ortiqcha stimulyatsiyasi fibrozga olib kelishi mumkin [233].

Quyida aytilganlarning barchasi endotoksinlarning, organizmining bir biriga o'zaro ta'sirida vositachilik qiluvchi tizimlar SARS–2 o'tkir yallig'lanish jarayonlarida muhim rol o'ynaydi, deb taxmin qilish imkonini beradi [4], ammo bu bilan bog'liq chuqurroq tadqiqotlar talab etiladi. TLR4 giperaktivatsiyasi rivojlanishining genetik moyilligini, shu jumladan Qrim Respublikasida yashovchi aholini va yangi koronavirus infeksiyasida ularning prognozli potentsialini o'rganish uchun endotoksinlarni bog'lash tizimlarining holatini o'rganish.

Yangi koronavirus infeksiyasining pandemiyasi COVID-19 2020 yilda asosiy global sog'liqni saqlash muammosiga aylandi. SARS-CoV-2 virusining o'ziga xos xususiyati qon ivish tizimining bir qator xarakterli buzilishlarini keltirib chiqaradigan endotelit rivojlanishi bilan qon tomir endoteliysiga yaqinligidir: trombin, D-dimer hosil bo'lishining kuchayishi bilan koagulopatiya, fibrinolizning pasayishi va uzaygan protrombin vaqti. Bilan koagulyatsion buzilishlar COVID-19 tromboinflamasyon deb ataladi. Bilan giperkoagulyatsiya patogenezida COVID 19 Giperyallig'lanish, qonda fon Villebrand omili, VIII omil, neytrofillarning hujayradan tashqari tuzoqlari, trombotsitlarning faollashishi va mikrovesikullar darajasining oshishi rol o'ynaydi. Bugungi kunda bunday holatlar ma'lum COVID 19 bolalar va o'smirlarda klinik holatlar tashxisi qo'yilgan bemorlarning umumiy sonining kichik qismini tashkil qiladi. COVID-19 va tizim buzilishlari gemostaz kattalardagi kabi. Giperkoagulabilite sindromi darajasi va tromboz xavfi og'irlik darajasiga bog'liq COVID-19 va bolalar ko'p tizimli yallig'lanish sindromi deb ataladigan giperinflamatuvar immun javob rivojlanishida eng aniq namoyon bo'ladi. Shu bilan birga, patogenez mexanizmlarini o'rganish davom etmoqda COVID 19 kattalarda va bolalar, shu jumladan tizimli kasalliklar gemostaz va patogenez asosida yotuvchi tromboinflamatsiyani davolashning optimal usullarini izlash.

Bir qator gematologik o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lgan 2019-yilgi koronavirus kasalligi (COVID-19) bilan bog'liq asosiy qon ivish buzilishlarining umumiy ko'rinishi keltirilgan. COVID-19 bilan kasallangan bemorlar ikkita odatiy holni boshdan kechirishadi gemostazning buzilishi - Bular 40% dan ortiq hollarda

qayd etilgan D-dimer darajasining ko'tarilishi va o'rtacha trombositopeniya. COVID-19da tez-tez qayd etilgan gemostazning boshqa anomaliyalari orasida xalqaro normalangan nisbat, uzaygan trombin vaqti va faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (QATV) sifatida ifodalangan uzaygan protrombin vaqti (PT) ham bor edi, ular tipik o'tkir fazali reaksiyalar edi. QATV, PT va trombositopeniyaning uzaytirilishi, ayniqsa o'rta og'ir va og'ir klinik kechishi bo'lgan kasallarda uchrash jarayoni yuqori. D-dimer miqdorining ortishi va uzoq vaqt davomida PT va QANVning COVID-19 bilan kasallangan kasallarda o'limning baland bo'lishi bilan bog'liqligi taxmin qilingan [38]. Tarqalgan tomir ichidagi koagulyatsiya ko'pincha COVID-19 ning og'ir holatlarida (barcha kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning taxminan 2%) kuzatiladi va yomon prognozni ko'rsatadi, ya'ni. taxminan 90% o'lim. SARS-CoV-2 qo'zg'atishi mumkinmi yoki yo'qmi noma'lumligicha qolmoqda antifosfolipid antikorlar. Ijobiy qizil yuguruk bilan kasallanishning ko'payishi antikoagulyantlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda kuzatilgan bo'lsa, COVID-19 bilan kasallangan barcha bemorlarni taxmin qilish mumkin Antifosfolipid antikorlarini diqqat bilan kuzatib borish va tromboemboliya tarixi bo'lmagan taqdirda ham tromboprofilaksi olish kerak. Kasallikning og'irligi va uning prognozi bilan bog'liq bo'lgan ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar orasida COVID-19, qondagi D-dimer darajasining oshishi, protrombin vaqtining oshishi, shuningdek, chunki trombin va faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (QATV) ko'rsatiladi. Dastlab, fibrinogen kontsentratsiyasining ortishi bo'lishi mumkin; keyin buzilishlar rivojlanishi bilan qondagi fibrinogen va antitrombin darajasi pasayadi. Trombositopeniya kasallikning og'irligi va prognozi bilan ham bog'liq, ammo juda kamdan-kam hollarda og'ir bo'ladi [7, 8]. Qon ivish tizimining faollashishiga yordam beradigan omillardan biri bu yallig'lanish va tromboz o'rtasidagi bog'liqlik tushunchasiga mos keladigan yallig'lanishga qarshi sitokinlar kontsentratsiyasining ortishidir ("immunotromboz " deb ataladi). Ko'p miya infarkti bo'lgan og'ir ahvolda, qonda antifosfolipid antikorlari (antikardiolipin) bo'lgan COVID-19 bilan og'rigan 3 bemor haqida ma'lumotlar nashr etildi. IgA anti-b2-glikoprotein 1 A va G immunoglobulinlari bilan birgalikda, bu og'ir

yallig'lanishning natijasi bo'lishi mumkin va har qanday og'ir infeksiya bilan kuzatilishi mumkin [9]. COVID-19 da nafas olish etishmovchiligining rivojlanishida o'pka mikrotomirlarining shikastlanishi bilan immunotrombozning etakchi roli haqida faraz mavjud [10]. Gemostatik tizim holatini tavsiflovchi parametrlardagi o'zgarishlar va ularning prognostik qiymati Uxandagi (Xitoy) Tongji universiteti kasalxonasiga ketma-ket yotqizilgan, tasdiqlangan COVID19 bilan kasallangan 183 bemorning retrospektiv tadqiqotida baholandi. Ularning 11,5 foizi vafot etgan [11]. Kasalxonaga yotqizilganda, keyinchalik vafot etganlar omon qolganlarga qaraganda D-dimerning yuqori ko'rsatkichlariga ega (o'rtacha 2,12 ga qarshi 0,61 mkg / ml; $p < 0,001$), fibrin degradatsiyasi mahsulotlari (o'rtacha 7,6 ga qarshi 4,0 mkg / ml; $p < 0,001$) va protrombin vaqti (o'rtacha 15,5 ga qarshi 13,6 sek; $p < 0,001$). Bundan tashqari, noqulay oqibati bo'lgan bemorlarda bu ko'rsatkichlar o'sishda davom etdi, tirik qolganlarda esa ular ozgina o'zgargan, kamdan-kam hollarda va normaning yuqori chegarasidan biroz oshib ketgan (D-dimer uchun 0,5 mkg / ml va protrombin vaqti uchun 14,5 sek). Xuddi shu Vuxan Tongji universiteti kasalxonasiga yotqizilgan, COVID-19 ning og'ir namoyon bo'lgan ketma-ket 499 bemorning elektron tibbiy ma'lumotlarini retrospektiv o'rganishda D-dimer darajasining ko'tarilishi, yoshi , protrombin vaqtining ko'payishi va qon trombositlari konsentratsiyasining pasayishi mustaqil bashoratchi bo'lgan. keyingi 28 kun ichida o'lim [12]. Xuddi shunday natija Vuxandagi nafas olish shifoxonasiga yotqizilgan ($n=191$) COVID-19 bemorlarini retrospektiv tekshirishda ham olingan, ulardan 54 nafari kasalxonada vafot etgan [13]. Qabul qilingan D-dimer darajalari 1 mkg / ml dan yuqori bo'lsa, o'limning mustaqil bashoratchisi (nisbiy xavf (RR) 18,42 , 95% ishonch oralig'i (CI): 2,64-128,55), yosh va SOFA shkalasidagi ballar yig'indisi. Bundan tashqari, dunyodan o'tgan kasallarda u sekin astalik bilan o'sib bordi va ba'zan juda yuqori darajaga ko'tarildi, hayoti saqlanib qolganlarda esa u kam darajada o'zgardi va kamdan-kam hollarda me'yorning yuqori chegarasidan oshib ketdi [15]. Nyu-York shahridagi 260 ta ambulatoriya bo'limi va 4 ta tez tibbiy yordam shifoxonasining elektron yozuvlarini retrospektiv tahlil qilishda, o'tkir kasallikka o'tish uchun mustaqil xavf omili. Tasdiqlangan COVID-19 bilan

kasallangan 4103 bemorda qonning kislorod bilan to'yinganligi <88%, ferritin darajasi >2500 ng /ml va C-reaktiv oqsil >200 mg/l bo'lgan D-dimer darajasi >2500 ng /ml (RR 6.9 bilan) bo'lgan 95% CI chegaralari.

Kasallikning dastlabki bosqichlarida koronavirus keltirib chiqaradigan koagulopatiya iste'mol va DVS sindromi belgilarisiz giperkoagulyatsiya rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Qonda D-dimerning kontsentratsiyasi sezilarli darajada oshadi. PLT miqdori o'rtacha darajada kamayadi (PLT < 150 * 10⁹ /l bemorlarning 70 - 95% da topiladi), protrombin vaqti (PT) biroz uzayadi, fibrinogen (FGN) "yallig'lanishning o'tkir fazasi oqsili" sifatida ortadi. Antitrombin III (AT III) ning qon kontsentratsiyasi kamdan-kam hollarda 80% dan pastga tushadi, protein C kontsentratsiyasi sezilarli darajada o'zgarmaydi. Ya'ni, CICda FGN va PLT iste'molining odatiy belgilari yo'q. Mikroangiopatiya yo'q PT, D-dimer, PLT soni va FGN monitoringi NCI bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning prognozini aniqlashga yordam beradi [3]. Agar ushbu parametrlar barqaror bo'lsa yoki klinik farovonlik bilan yaxshilansa, bu davolanishni bosqichma-bosqich to'xtatishga qo'shimcha ishonchni beradi. D-dimer, PT, FGN va PLT miqdorini aniqlash chastotasi NCIning og'irligiga bog'liq: engil kurs bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda tahlil 4-5 kunda bir marta, o'rtacha og'irlikda - har 2 marta olinadi. **Og'ir** **32 bet** holatlar bilan - kunlik, favqulodda - COVID - 19 ning og'irligi yomonlashganda [10] gemostaz buzilishlarini va trombotik asoratlarni xavfini oshirish (NCI bo'lgan bemorlarda VTEC chastotasi 27-69% ga etadi [8]) yoki gemorragik asoratlarni, shuningdek, mikrosirkulyatsiya trombozi va ko'p a'zolar yetishmovchiligining [20] rivojlanishini aniqlash uchun. D- dimer, FGN va PLT, PT, ESR, C-reaktiv oqsil (CRP), laktat dehidrogenaza, triglitseridlar, ferritin miqdori kabi ko'rsatkichlarni kuzatish muhimdir [1,9]. Agar og'ir infeksiyalar paytida yuzaga keladigan qon ivishining ikkilamchi faollashishi endogen antikoagulyant mexanizmlar nazoratidan tashqariga chiqsa va o'tkir umumiy yallig'lanish reaksiyasi tomir endoteliyasining keng miqyosli shikastlanishiga olib keladigan bo'lsa, asorat o'tkir tarqalgan tomir ichidagi koagulyatsion sindrom bo'lishi mumkin, bu esa keyingi to'qimalar ishemiyasiga olib keladi. Ko'p organ

etishmovchiligining rivojlanishiga [3]. Agar NCI bilan omon qolgan bemorlarda DIC faqat 0,6% hollarda qayd etilgan bo'lsa, vafot etgan bemorlarda - 71,4% hollarda [10].

Tromboplastin vaqt indeksi (TVI), Tez protrombin, fibrinogen kontsentratsiyasi, VIII omil faolligi (FVIII:AC), fon Villebrand omil faolligi (vWF:AC) va fon Villebrand omili antigen kontsentratsiyasi (vWF: Ag) kabi umumiy koagulyatsion parametrlarni aniqlash. Shuningdek antitrombin III (AT), protein C faolligi, erkin protein S kontsentratsiyasi ACL seriyasining avtomatik koagulometrlarida amalga oshirildi Hemosil reagentlaridan foydalangan holda ishlab chiqaruvchining tavsiyalariga muvofiq. Kalibrlangan avtomatlashtirilgan trombinografiya usulidan foydalangan holda trombin hosil qilish testi (TGT) Fluoroscan planshetli florimetrda trombositlar kam bo'lgan plazmada trombomodulin (TM+) qo'shilgan yoki usiz (TM-) taklif qilingan usulga muvofiq amalga oshirildi. N. Xemker tomonidan [16–18]. Trigger sifatida “PPPReagent ± TM” ishlatilgan; Reaksiya aralashmasiga TM qo'shilishi TM ga sezgirlikni aniqlash imkonini beradi, bu protein S ning antikoagulyant tizimining samaradorligini tavsiflaydi. THT natijalariga ko'ra miqdoriy ko'rsatkichlar baholandi: endogen trombin potentsiali (ETP), tepalik. trombin miqdori (Peak), shuningdek, trombin shakllanishining boshlanishi vaqti. TM ga sezuvchanlik (TSM) TM qo'shilgandan so'ng ETP va Peakning foiz pasayishi sifatida hisoblangan. Trombin hosil bo'lishini o'rganish natijalarini baholashni soddalashtirish uchun olingan THT ko'rsatkichlari yordamida (1) formula bo'yicha hisoblangan koagulyatsion indeks (CI) aniqlandi:

$$IR = \frac{ETP (TM-)}{ETP (TM-) \text{ normasi} \times CHTM (ETP \text{ bo'yicha})} \times 100\%$$

bu yerda IC koagulyatsion indeks bo'lib, pro- va antikoagulyantlar nisbatini aks ettiradi; ETP (TM-), nmol·min - bemorning endogen trombin salohiyati, trombomodulin qo'shmasdan; ETP (TM-) normasi, nmol/min - endogen trombin potentsialining medianasi, trombomodulin qo'shmasdan, sog'lom shaxslar guruhida;

TBI (ETP bo'yicha), % - trombomodulin qo'shilganda bemorning endogen trombin potentsialining pasayishi foizi. Koagulyatsiya indeksi pro- va antikoagulyantlarning nisbatlarini aniqlashga va tekshirilayotgan bemorda gemostatik muvozanatning xavfsizligini baholashga imkon beradi. Koagulyatsiya indeksining pasayishi gemostatik muvozanatning gipokoagulyatsiya tomon siljishini ko'rsatadi, o'sish giperkoagulyatsiya o'zgarishlarining mavjudligini ko'rsatadi. Natijalarni statistik qayta ishlash Statistica 12.0 dasturiy paketi (StatSoft) yordamida amalga oshirildi. Tarqatishning normalligi tahlili Shapiro-Wilk testi yordamida baholandi. Ma'lumotlarning assimetrik taqsimoti tufayli median (Me) va interquartile interval (IQR) aniqlandi. Guruhlarni solishtirish uchun parametrik bo'lmagan Mann-Whitney testi ishlatilgan. Farqlar $p < 0.05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

COVID-19 bilan kasallangan ko'plab bemorlarda tromboembolik asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan gemostatik tizimda uzoq muddatli buzilishlar mavjud [19]. Ushbu asoratlarni tahlil qilgan tadqiqotlar asosan kasalligi og'ir yoki o'rtacha darajada bo'lgan bemorlarni kuzatishga bag'ishlangan. Biroq, yangi koronavirus infeksiyasining engil kursi qon ivish tizimidagi sezilarli o'zgarishlar bilan hamroh bo'lishi mumkin, bu ish natijalari bilan tasdiqlangan. QFTV indeksining pasayishi va Kvikga ko'ra protrombinning ko'payishi, VIII omil faolligi va vWF: Ag, D-dimer tarkibining oshishi bilan birga, gemostaz tizimi holatida giperkoagulyatsiya anomaliyalari mavjudligini ko'rsatdi. . Shu bilan birga, FVIII: C va vWF: Ag kabi o'tkir fazadagi oqsillarning faolligi va kontsentratsiyasining oshishi infeksiyon jarayondan keyin reaktiv o'zgarishlarning davom etishini ko'rsatdi va tromboembolik asoratlarning rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili edi. Yuqori vWF: Ag kontsentratsiyasi endotelial disfunktsiyaning belgisidir [20]. Endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi qon tomir devorining atrombogenligini yo'qotishi bilan birga keladi, bu gemostatik tizimda prokoagulyant o'zgarishlarga olib keladi, bu VTEAni amalga oshirishga yordam beradi [21]. Bemorlarning umumiy guruhining o'rganilgan parametrlari sog'lom odamlar guruhi parametrlaridan sezilarli farqlarga qaramay, bemorlarning ko'pchiligida olingan qiymatlarning aksariyati mos yozuvlar oraliqlari chegarasidan tashqariga chiqmadi. Shu bilan birga, vWF: Ag qiymatlari

bemorlarning yarmidan ko'pida normal qiymatlarning yuqori chegarasidan oshib ketdi, bu kasallikning engil shaklidan keyin ham endotelial disfunktsiyani ko'rsatdi.

Shu bilan birga, bemorlar tabiiy antikoagulyant tizimning biroz faollashishini ko'rsatdilar, bu ehtimol kompensatsion xususiyatga ega edi. Nazorat guruhiga nisbatan antitrombin III faolligining sezilarli darajada oshishi ushbu o'zgarishlarning himoya ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Shunday qilib, engil kasallik bilan og'rigan bemorlarda rekonvalessensiya davrida qon ivish tizimining faollashishi kuzatildi, bu plazma gemostazidagi prokoagulyant o'zgarishlar va shu bilan birga tabiiy antikoagulyant tizim faolligining oshishi bilan bog'liq edi. antitrombin III faolligining oshishi. Aniqlangan xususiyatlar bizga pro- va antikoagulyantlarning umumiy ta'sirini aniq baholashga va gemostatik tizimda protrombotik kasalliklarning mavjudligi yoki yo'qligi haqida xulosa chiqarishga imkon bermaydi. Bu holda umumiy gemostatik potentsialni baholashning istiqbolli usuli TGT yordamida trombin hosil bo'lish dinamikasini aniqlashdir, bu pro- va antikoagulyantlarning o'zaro ta'sirini tavsiflash imkonini beradi. TGT tadqiqoti natijalariga ko'ra, yangi koronavirus infeksiyasining engil shakli bo'lgan shaxslarda trombinning iz miqdori paydo bo'lishidan keyin paydo bo'lishini tavsiflovchi boshlash vaqti ko'paygan . Bu xususiyat endogen antikoagulyantlarning trombin hosil qilish jarayonining dastlabki bosqichlariga ta'sirini ko'rsatadi. Boshlanish vaqtining uzunligi asosan to'qima omili yo'li inhibitorining ta'siri bilan belgilanadi.

Ehtimol, aynan TFPI boshlanish vaqtini ko'paytirishga, shuningdek trombin hosil qilish jarayonining keyingi cheklanishiga hissa qo'shadi, bu uning eng yuqori kontsentratsiyasining past qiymatlari va hosil bo'lgan trombinning endogen potentsialini (TEP) tavsiflovchi parametrlar bilan namoyon bo'ladi. , bu oddiy qiymatlardan farq qilmadi. Bir qarashda, aniqlangan og'ishlar tekshirilgan bemorlarda gipokoagulyatsiya mavjudligini ko'rsatishi mumkin. Biroq, bu o'zgarishlar TEP nuqtai nazaridan ham, trombinning maksimal kontsentratsiyasi nuqtai nazaridan ham trombomodulinga sezuvchanlikning pasayishi bilan birga keladi, bu antikoagulyant potentsialning etarli emasligini ko'rsatadi va tromboembolik asoratlardan uchun xavf omilidir. Shu bilan birga, trombomodulinga

sezuvchanlikning pasayishi endotelial faollashuv va / yoki disfunktsiyaning bilvosita belgisidir, bu ham vWF:Ag ning yuqori konsentratsiyasidan dalolat beradi.

Yengil COVID-19 bilan og'rgan bemorlarda trombin hosil bo'lishining aniqlangan xususiyatlari ko'p yo'nalishli o'zgarishlar bilan tavsiflanadi, bu bir tomondan gipokoagulyatsiyani, boshqa tomondan tromboembolik asoratlarni rivojlanish xavfini ko'rsatadi. Olingan natijalarni aniq talqin qilish qon ivish indeksini aniqlash orqali mumkin, bu gemostatik muvozanatning saqlanish darajasini aks ettiradi. Sog'lom odamlar guruhiga nisbatan tekshirilgan bemorlarda koagulyatsion indeksning oshishi aniqlandi. Olingan koagulyatsion indeks parametrlari antitrombin faolligining aniqlangan o'sishiga qaramasdan, prokoagulyant o'zgarishlarga nisbatan, umumiy antikoagulyant potentsial samaradorligining etarli emasligini ko'rsatadi. Bu xususiyat qon ivish tizimida giperkoagulyar siljishning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan gemostatik muvozanatning sababidir. Gemostazdagi prokoagulyant o'zgarishlarga qaramay, yengil COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda trombotik asoratlar kuzatilmadi, bu ehtimol ularning yoshligi va koronavirus infeksiyasi paytida tromboembolik asoratlarning rivojlanishida etakchi rol o'ynaydigan sezilarli somatik patologiya bilan bog'liq.

Endotelial disfunktsiya belgilarining mavjudligi hozirda ba'zi mualliflar tomonidan muhokama qilinayotgan yangi koronavirus infeksiyasining engil shaklidan keyin ham endotelial-himoya xususiyatiga ega dorilarni qo'llash imkoniyatini ko'rsatishi mumkin [23, 24]. Ushbu dorilarni yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan bemorlarda qo'llash ayniqsa dolzarb va istiqbolli hisoblanadi. Kasallikning engil shakli bo'lgan bemorlarda giperkoagulyatsion o'zgarishlarni aniqlash kasallikdan keyin tromboembolik asoratlar xavfi yuqori bo'lgan holatlarda shaxsiylashtirilgan antikoagulyant profilaktikani ko'rib chiqish uchun qo'shimcha asos bo'lishi mumkin. Shunday qilib, tadqiqot gemostatik tizimda engil yangi koronavirus infeksiyasidan keyin kamida 3 oy davom etgan aniq o'zgarishlar mavjudligini ko'rsatdi. Tekshiruvdan o'tgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlar plazmadagi gemostaz buzilishlarining prokoagulyant yo'nalishi bilan ajralib turadi,

bu qon ivishining ma'lum parametrlarining oshishi, endotelial disfunktsiyaning mavjudligi va koagulyatsion indeksning oshishi bilan bog'liq. Bunday holda antitrombin III faolligida kompensatsion o'sish kuzatiladi, bu tromboembolik asoratlarning paydo bo'lishiga himoya ta'siriga ega bo'lishi mumkin. Tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, hatto yangi koronavirus infeksiyasining engil shakli bo'lgan bemorlarda ham tromboembolik asoratlarni rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan holatlarda gemostatik tizimning holatini hisobga olish kerak.

1.3 Organizm metabolik holatining virusli yuklamaga ta'siri

Ortiqcha vazn va semirish inson organizmiga ta'sir etuvchi ham o'tkir, ham surunkali kasalliklar va patologik jarayonlarni kuchaytiruvchi eng muhim omillardan biridir. AQShning kattalar aholisining taxminan 66 foizi va 110 milliondan ortiq odam ortiqcha vaznli yoki semirib ketgan [65]. Zamonaviy ilm–fan yog 'to'qimasini nafaqat tananing energiya ombori, balki murakkab immun va endokrin organ sifatida taqdim etadi [22].

Semizlik tizimli va mahalliy yallig'lanishga qarshi vositachilar darajasining ko'payishi natijasida kelib chiqqan past intensivlikdagi yallig'lanish holati bilan birga kelishi isbotlangan [77]. II turdagi qandli diabet (DM2), metabolik sindrom va yurak–qon tomir kasalliklari rivojlanishida semirishdagi immunitet muvozanatining roli tasdiqlangan [54, 220].

Mahalliy va xorijiy tadqiqotlarga ko'ra, metabolik buzilishlar va endotoksinemiya parametrlari o'rtasidagi bog'liqlik aniqlangan, bu gomeostazni saqlashning effektor mexanizmlarining ko'plab buzilishlarini kuchaytirishi mumkin [182, 17, 118, 13].

Oq yog 'to'qimalarida (WAT) yupqa odamlarda va semirib ketgan odamlarda sodir bo'ladigan jarayonlar farqlanadi. Asosan, BAT teri ostiga qorin bo'shlig'ida va paravisseral to'qimalarda to'planadi. Erkaklarda yog 'zaxiralarining 11–25% paravisseral joylashgan bo'lsa, ayollarda bu faqat 6–9% ni tashkil qiladi [151]. Ushbu turdagi BAT o'rtasidagi fiziologik farqlar quyidagilarni o'z ichiga oladi:

visseral BAT hujayralari aniqroq insulin qarshiligi bilan ajralib turadi va ancha yuqori metabolik va lipolitik faollikni namoyish etadi [22]. Bundan tashqari, visseral BAT kichik turining to'planishi metabolik sindrom va 2-toifa diabet (DM2) rivojlanish xavfining ortishi bilan bog'liq [112, 125, 72].

BAT asosan yog 'to'qimalarining adipotsit hujayralaridan iborat bo'lib, shuningdek, preadipotsitlar, immun hujayralar, fibroblastlar va qon tomir hujayralarini o'z ichiga oladi. Yog 'to'qimalarining lokalizatsiyasi, shuningdek, konstitutsiyaviy xususiyatlar ushbu hujayralarning soni va fenotipini aniqlaydi [168]. Ozg'in odamlarda BAT odatda immunokompetent hujayralardan, ya'ni tabiatda tartibga soluvchi va immunosuppressiv, T-xelper (Th) 2-toifa hujayralar, tartibga soluvchi T-hujayralar (Treg), eozinofillar, o'zgarmas tabiiy qotil hujayralar (iNKT) va M2-ga o'xshash yog'lardan iborat. to'qima makrofaglari (ATM). Ozg'in odamlardagi bankomatlar BATda mavjud bo'lgan asosiy hujayralardir va umumiy hujayra populyatsiyasining 6–16% ni tashkil qiladi [120]. M2-ga o'xshash makrofaglar yog 'to'qimasida bir tekis taqsimlanadi va bir qator fiziologik funktsiyalarni bajaradi, jumladan, o'lik adipotsitlarni olib tashlash, adipotsitlar proliferatsiyasini inhibe qilish va IL–10, IL–4, IL kabi yallig'lanishga qarshi interleykinlarning sekretsiyasi. –13 va IL–1Ra) [160, 138].

Semirib ketishda yuzaga keladigan lipidlarning ko'payishi gipoksiyaga, yog 'to'qimasi hujayralarining gipertrofiyasiga va hujayra o'limining kuchayishiga olib keladi. Yallig'lanishga qarshi vositachilar, shu jumladan TNF–a, IL–6, IL–8 va monositik kimyoatrakant oqsil–1 va immun tizimining adipotsitlari va hujayralari tomonidan chiqariladigan boshqa sitokinlarning sekretsiyasi kuchayadigan mikro muhitda o'zgarishlar ro'y beradi. [159, 113, 61]. Bularning barchasi aylanma monositlar va boshqa tug'ma va orttirilgan immunitet hujayralarining yog 'to'qimalariga migratsiyasini kuchaytiradi [159, 113, 61]. Monotsit hujayralari tomonidan infiltratsiyaning kuchayishi [120] va to'qimalarda makrofaglarning saqlanishi [186] semiz bemorlarda monotsit–makrofag hujayralari sonining sezilarli darajada oshishiga yordam beradi.

Semirib ketgan bemorlarda BATdagi yallig'lanishga qarshi muhit makrofaglar sonini ko'paytirishdan tashqari, ATM fenotipining o'zgarishiga yordam beradi [138]. Ilgari, ortiqcha tana vazni BATda M1–yallig'lanishga qarshi makrofaglarining kontsentratsiyasining oshishiga olib keladi deb taxmin qilingan. Biroq, bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, M1 makrofaglariga qo'shimcha ravishda, semiz bemorlarda BAT aniq yallig'lanishga qarshi profilga ega bo'lgan "metabolik faol makrofaglar" ni o'z ichiga oladi [117]. Semirib ketgan bemorlarda BATda uyali arxitektonika o'zgaradi, mast va dendritik hujayralar (DC), CD4 + Th1– va Th17– hujayralar va CD8 + sitotoksik T–limfotsitlar soni ortadi [31, 205, 131, 163, 93]. Oxirgi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, otoimmün patologiyalar soni semirish va metabolik sindromning og'irligiga parallel ravishda ortib bormoqda [142]. Shunday qilib, hayvonlarning eksperimental modellarida, jumladan, yallig'lanishli ichak kasalligi, kollagen bilan qo'zg'atilgan artritis, eksperimental otoimmün ensefalomielit (EAE, ko'p skleroz modeli) va tizimli qizil yuguruk (SLE) bo'yicha tadqiqotlarga ko'ra, dietadan kelib chiqqan semirib ketish yanada aniq alomatlariga olib keladi. otoimmün jarayonlar [170, 44, 227, 214]. Mahalliy olim M.Yu. Yakovlev 20–asr oxirida. Stress, virusli infeksiyalar, ichak disbakteriozi, parhez va antibiotik terapiyasidagi xatolar bakterial endotoksinning qonga ko'chishi va tizimli past intensivlikdagi yallig'lanishni keltirib chiqarishi ta'sirini taxmin qildilar [12]. Shuningdek, d'Hennezel va boshqalar. (2017) semizlik va ichak mikroflorasidagi nomutanosiblik bilan og'rigan odamlarda tizimli qon aylanish tizimiga geksaatsil lipid A bilan ning ko'payishini tasvirlab berdi [50]. Yuqori lipidli parhez ichak to'sig'ining o'tkazuvchanligini oshirishga olib kelishi mumkin, bu tor birikmalarning tarqalishi va ifodalanishini buzish, ichak epitelial hujayralarining apoptozini qo'zg'atish, yallig'lanishga qarshi signalizatsiya kaskadlarini rag'batlantirish, epiteliyga zarar yetkazadigan sitokinlar ishlab chiqarishni ko'paytirish. qatlam va himoya sitokinlar darajasini pasaytiradi [181, 158]. "Metabolik endotoksinemiya" deb atalmish Cani va boshqalar tomonidan tasvirlangan. (2007), qondagi ning surunkali ko'tarilgan darajasi septik jarayonlar bilan kechadigan sharoitlarga qaraganda 10–50 baravar past darajada aniqlanadigan holat sifatida [41]. Shunday

qilib, metabolik endotoksinemiya belgilari normal ovqatlanishni iste'mol qiladigan genetik vositachilik semizligi bo'lgan sichqonlarda, shuningdek, yuqori kaloriyali dietani iste'mol qiladigan yog'siz sichqonlarda ham aniqlangan [41]. Lipidlar yotqizilishining ko'payishi, yallig'lanishga qarshi kaskadlarning giperaktivatsiyasi, peroksidlanish va insulin qarshiligining boshlanishi darajasining oshishi bilan bog'liq [15, 41]. Shunday qilib, yuqorida aytilganlarning barchasiga asoslanib, ichak laboratoriya sichqonlarida semizlikning eksperimental modelida yallig'lanishga qarshi faollikni oshirishning eng muhim induktorlaridan biri hisoblanadi [151]. ning yog 'to'qimalari, tizimli va mahalliy yallig'lanish jarayonlari va metabolik kasalliklar rivojlanishining vositachisi sifatidagi roli standart dietada bo'lgan semiz bo'lmagan sichqonlarga ning past dozalari kiritilganda tasdiqlangan [41]. ning kuniga 300 mkg / kg dozada kiritilishi ushbu laboratoriya sichqonlarida yuqori kaloriyali dietadan kelib chiqqan semirib ketishda o'xshash kasalliklarga olib keldi. Bundan tashqari, sichqonlarda CD14 differentsiatsiya klasterining yo'qligi yuqori lipidli dietadan kelib chiqqan yog 'massasining ko'payishiga, organlarga xos yallig'lanishga, gepatotsitlarda yog 'birikishiga va insulin qarshiligining rivojlanishiga olib keldi [41].]. Endotoksin tizimli va mahalliy yallig'lanishning qo'zg'atuvchisi sifatida harakat qilishi mumkin, shuningdek, 4-toifa tollga o'xshash retseptorlari bilan bog'lanib, NF–kB yadro omilini faollashtirish orqali reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarishni ko'paytirishi mumkin [47, 105, 129]. TLR4 immunotsitlar, gepatotsitlar, adipotsitlar va skelet mushaklari hujayralarida faol ravishda ifodalanadi [68, 115, 204]. Bu to'qimalar birgalikda uglevod va yog' almashinuvini tartibga solishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. ROS va yallig'lanishga qarshi vositachilar bu to'qimalarda normal metabolizmga aralashishi mumkin [163, 93, 142, 170].

Shunday qilib, Cani va boshqalar TNFa IL–6 IL–1 kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishning ko'payishini, metabolik endotoksemiya bilan semirib ketgan sichqonlarning gepatotsitlarida NADPH oksidaz induksiya qilinadigan azot oksidi sintazasining faolligi bilan bog'liq oksidlovchi stressning kuchayishini tasvirlab berdi. [205]. Hozirgi vaqtda Rossiyada ham, xorijda ham eksperimental modellarda endotoksemiyaning o'rganish bo'yicha juda ko'p ishlar mavjud, ammo

odamlarda endotoksin va metabolik kasalliklar o'rtasidagi bog'liqlik haqida juda kam ma'lumotlar mavjud. Past konsentratsiyalarda endotoksin sog'lom odamlarda ham mavjud, ammo yuqori yog'li tarkibga ega bo'lgan bitta ovqat ham tizimli qon aylanish tizimida aylanib yuradigan darajasini sezilarli darajada oshiradi [165, 85]. So'nggi yillarda metabolik sindrom va / yoki diabetes mellitusli odamlarda va LBP ning yuqori darajalari qayd etilgan [182, 152, 49]. T2DM bo'lgan bemorlarda darajalari Pussinen va boshqalar tomonidan tahlil qilingan. (2011). Mualliflar ularni bemorlarning taxminan 20% metabolik sindromga ega bo'lgan nazorat guruhi bilan solishtirgan. Tadqiqot natijalariga ko'ra, DM2 [182] bilan og'riqan bemorlarda darajasi sezilarli darajada oshdi. Endotoksinni tomir ichiga yuborish insulin qarshiligi va tizimli yallig'lanishning rivojlanishiga olib keldi [17] va 7 haftadan ko'proq davom etadigan yuqori kaloriya dietasi bilan o'tkazilgan test qondagi darajasining oshishi bilan bog'liq edi, bu yana bir bor tasdiqlaydi. Ortiqcha ovqatlanishning metabolik endotoksemiya va insulin qarshiligining rivojlanishi bilan bog'liqligi [118]. Cox va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda. (2017) ichak to'sig'ining o'tkazuvchanligini oshirish xavfini hisoblash uchun, LBP va ichak yog 'kislotalarini bog'laydigan oqsil (iFABP) kabi bir qator markerlardan foydalangan, bu T2DM bilan kasallangan bemorlarda sezilarli darajada oshgan [49]. Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (NAFLD) ham plazmadagi ning yanada yuqori darajalari bilan bog'liq edi [84].

Enterotsitlar to'sig'ining o'tkazuvchanligi oshishi va mikrobiomaning buzilishi, shuningdek, lipopolisaxaridlarni bog'lash tizimlarining nomutanosibligi tufayli tizimli qon aylanish tizimida aylanib yuradigan endotoksin darajasining oshishi yurak–metabolik kasalliklar va ularning asoratlari rivojlanishining muhim omillari hisoblanadi. Yuqori ochlikdagi bazal plazma konsentratsiyasi koronar arter kasalligi bo'lgan odamlarda 10 yil ichida hayotga xavf tug'diradigan yurak–qon tomir hodisalarini bashorat qiladi [102]. Bundan tashqari, 20–70 yoshdagi sog'lom odamlarda 2–toifa diabet rivojlanish xavfi 10 yil davomida kuzatilgan yuqori plazma darajasiga ega [182]. Shuningdek, Xitoyda o'tkazilgan kohort tadqiqotida metabolik kasalliklar va metabolik sindromning ko'pgina tarkibiy qismlari (shu jumladan

semizlik) rivojlanish xavfi LBP darajasi yuqori bo'lgan o'rta va keksa odamlarda sezilarli darajada oshishi isbotlangan [132].

Yangi SARS-CoV-2 koronavirus infeksiyasi ham bundan mustasno emas. Semirib ketish va infeksiya o'rtasidagi o'zaro ta'sirga qiziqish 2009 yilda H1N1 pandemiyasi bilan bog'liq edi [59, 136]. O'sha paytda e'lon qilingan ma'lumotlar semiz odamlarning respirator virusli infeksiyalarga ko'proq moyil bo'lganini, og'irroq kasallik va yomon oqibatlarga olib kelishini, uzoqroq kasalxonada qolishini va keyinchalik o'lim bilan intensiv terapiya bo'limiga yotqizish xavfi yuqori ekanligini ko'rsatdi [161,218]. SARS-CoV-2 pandemiyasi davrida semirib ketgan bemorlarda infeksiyaning yanada og'ir kechishi holatlari qayd etilgan. Masalan, Amerika Qo'shma Shtatlaridan olingan hisobot shuni ko'rsatdiki, 60 yoshgacha bo'lgan yangi koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarda BMI 30–35 kg / m² va 35 kg / m² dan yuqori bo'lgan bemorlar 1,8 va 3,6 marta ko'proq. BMI 30 kg/m² dan kam bo'lgan bemorlarga nisbatan mos ravishda intensiv terapiya bo'limiga yotqizilishi kerak [130]. Frantsiyada o'tkazilgan retrospektiv tadqiqot shuni ko'rsatdiki, yangi koronavirus infeksiyasining asoratlari bo'yicha ICUga yotqizilgan bemorlarning 76 foizi kamida ortiqcha vaznga ega [199]. Xitoyda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, semiz bo'lish og'ir Covid-19 xavfini taxminan uch baravar oshiradi va undan keyin yuqumli kasalliklar shifoxonasida uzoqroq qolish mumkin [70]. SARS-CoV-2 infeksiyasining yanada og'ir kechishiga olib kelishi mumkin bo'lgan semirishning tavsiflangan ta'siridan (aylanib yuruvchi endotoksin darajasining oshishi, doimiy yallig'lanish holati) qo'shimcha ravishda, semirish mexanikadagi o'zgarishlar bilan birga bo'lishi mumkinligi haqida dalillar mavjud. va nafas olish fiziologiyasi, shu jumladan ventilyatsiya o'pka moslashuvining topografik taqsimotidagi o'zgarishlar, ventilyatsiya va perfuziyaning g'ayritabiiy taqsimlanishi va nafas olish mushaklarining samarasizligi [25, 192] Shunday qilib, bemorlarda bog'lash tizimlari va tizimli yallig'lanish holatini o'rganish. Semizlik yoki ortiqcha vazn fonida yangi koronavirus infeksiyasi BMI yuqori bo'lgan bemorlarda ushbu infeksiyaning kechishining patogenetik xususiyatlarini tushunish

nuqtai nazaridan istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. 1.1 Katepsin G va SARSCoV2 da neytrofil yallig'lanish

Hujayra immunitetining giperaktivatsiyasi va yallig'lanishga qarshi kaskadning boshlanishi, natijada halokatli oqibatlarga olib keladigan nazoratsiz "sitokin bo'roni" ning rivojlanishi virusning o'zi va inson tanasining virusli aralashuvga reaksiyasi mexanizmlarini har tomondan batafsilroq va chuqurroq o'rganishni talab qiladi. Neytrofil granulotsitlar birinchi bo'lib zararlangan to'qimalardan chiqarilgan turli xil kimyotaktik vositalar tomonidan qo'zg'atilgandan so'ng yallig'lanish maydoniga ko'chib o'tadi. Turli xil kelib chiqadigan stimulyatorlar (endogen va ekzogen) odamning maxsus neytrofil retseptorlari to'plami tomonidan tan olinadi, bu ham yangi aylanma neytrofillarning migratsiyasini va faollashuvini kuchaytiradi. Bu keyinchalik potentsial bo'lishi mumkin bo'lgan sitotoksik mahsulotlarning butun majmuasini chiqaradi, masalan, proteaz–reaktiv kislorod turlari va yallig'lanishga vositachilik qiluvchi turli sitokinlar [234]. Ushbu omillar to'plamining ta'siri ostida yallig'lanish hududini o'rab turgan to'qimalarga zarar etkaziladi, bu o'pka parenximasi disfunktsiyasiga olib keladi [26] 2020 yilda o'tkazilgan tadqiqotlarga ko'ra, SARSCoV2 fonida O`RDS bilan og'rigan bemorlarda qonda neytrofil granulotsitlar ko'proq bo'ladi, bu esa noxush oqibatning bashoratchisidir [133]. Katepsin G neytrofil azurofil granulalarining asosiy tarkibiy qismlaridan biri bo'lib, patogen molekulalarning endo– va ekzo–hujayralarni yo'q qilishning kislorodsiz yo'lida bevosita ishtirok etadi. Hujayra ichida harakat qiluvchi fagolizosomalar mikrobitsid peptidlar va membrana bilan bog'langan NADPH oksidaza tizimi bilan birgalikda ROS [196] ishlab chiqaradi, fagotsitozlangan mikroorganizmlarning hazm bo'lishiga yordam beradi [169]. Shuningdek, katepsin G neytrofillar tomonidan sitokinlar (TNFa), kimyoatraktantlar (trombotsitlarni faollashtiruvchi omil IL8) yoki ta'sirida hujayradan tashqari muhitga chiqarilishi mumkin [169]. Hujayradan tashqari CatG yallig'lanishga qarshi faollikka ega bo'lgan bakteriyalarning flagellin virulentlik faktorini [135] va leykotsitlarni parchalaydigan va neutrophillarning funktsiyalarini bostiradigan gram–manfiy bakteriyalar *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

membranalarining leykotoksin komponentini [116] parchalashga qodir]. Katepsin G manbalari asosan polimorfonukulyar neytrofillardir [100 141]. Ushbu proteazning asosiy funksiyalari: metalloproteinazalarni faollashtirish, hujayradan tashqari matritsa oqsillarini parchalash [203], granulotsitik renin–angiotenzin tizimini (RAS) faollashtirish va apoptoz jarayonlarini boshlashdir [116]. Katepsin G ning ikki shaklini sintezi mast hujayralari va neytrofillar tomonidan sekretsiyada va hujayra ichidagi APC proteaza shaklida mumkin [39]. Katepsin G, shuningdek, endotelial hujayralar va silliq mushak hujayralari kabi ba'zi miyeloid bo'lmagan hujayralarda mavjud bo'lib, bu, albatta, SARS CoV2 infeksiyasining asoratlari patogenezida aks etadi [225]. CatG ning yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi reaksiyalarda ishtirok etish imkoniyatini hisobga olgan holda, sekretsiya lokalizatsiyasining fiziologik sharoitlariga va qo'llaniladigan agentga qarab, proteolizning yakuniy natijasi yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirishi yoki aksincha, rivojlanayotgan yallig'lanishni bostirishi mumkin. yallig'lanish [238]. Adabiyotlarga ko'ra, katepsin G O`RDS [241] patogenezida ishtirok etadi, shuning uchun Seren va boshqalar (2021) tomonidan olib borilgan tadqiqotda mualliflar O`RDS bilan kasallangan bemorlardan olingan traxeyadan olingan namunalarda CatG ning yuqori darajasini tasvirlaydilar. Yangi koronavirus infeksiyasi fonida [197]. Boshqa bir tadqiqotda, SARSCoV2 [18] bilan og'rigan bemorlarning nazofarengeal aspiratlarida katepsin G (CatG (3 martadan ko'proq $p<005$) [18] yuqori darajada ifodalanganligi aniqlangan, mualliflar buni nazofarenksda neytrofillarning anormal to'planishi bilan izohlashadi. Ma'lumki, nafaqat hujayralar va nafas olish tizimi to'qimalari, balki hujayralari ACE2 ni ifodalaydigan boshqa organlar va tizimlar ham. Ichak o'tkazuvchanligining oshishi va tizimli qon oqimida aylanib yuruvchi endotoksin darajasining oshishi. Katepsin G ning ma'lum bir vaqtda ta'sir qilish yo'nalishiga qarab, ichakning epitelial qatlami ham shikastlovchi, ham organlarni saqlaydigan ta'sirga duchor bo'lishi mumkin, bu ichak o'tkazuvchanligiga turli yo'llar bilan ta'sir qiladi [52]. Ichak to'sig'ini katepsin G tomonidan qo'llab–quvvatlash ekadherin funksiyasini ushbu proteaz tomonidan tartibga solish tufayli mumkin, bu hujayralararo qattiq aloqalar holatini yaxshilaydi va ichak funksiyasini saqlaydi.

to'siq [226]. Biroq, boshqa tomondan, katepsin G mahalliy darajada ACE2 kontsentratsiyasini oshirishga qodir, bu ingichka ichakning epitelial qoplami hujayralarining apoptoziga olib kelishi va natijada uning to'siq funksiyasining buzilishiga olib kelishi mumkin [143].

Yangi koronavirus infeksiyasi patogenezida koagulyatsion va tromb hosil bo'lishining alohida rolini hisobga olgan holda, CatG ning adabiyotda tasvirlangan gemostaz tizimiga ta'siri ushbu proteazni kontekstda o'rganish foydasiga muhim dalildir.

II–BOB.

2.1 SARS–CoV–2 o'tkazgan bemorlarda kasallikning kechish darajasiga ko'ra kuzatilgan laborator o'zgarishlar.

Bemorlar o'rta og'ir ko'rsatkichlari: $SpO_2 < 95\%$; $t \geq 38^\circ C$; $NOS > 22$, shuningdek ikki tomonlama pnevmoniya 25% o'zgarishlar (o'pkalar tekshirish KT natijalar mavjudligi). Bemorlar og'ir kechishi deb baholandi: $SpO_2 \leq 93\%$; $t \geq 39^\circ C$; $NOS \geq 30$. Bemor og'ir kechishi qo'shimcha belgilari bo'lib es-xushning buzilishi, gemodinamika buzilishi (sistolik arterial bosim < 90 mm rt. st., diastolik arterial bosim < 60 mm rt. st.) 1 guruh bemorlar SARS–CoV–2 o'rta og'ir kechishi – 60 ta bemor (23 (38,3) erkak va 13 (61,7%) ayol, yosh medianasi 48 yoshga tug'ri keladi. 2 guruhni bemorni yangi koronavirus infeksiyasi og'ir kechishi – 35 bemorlar (13 (37,1%) erkak va 22 (62,9%) ayollar, o'rtacha yosh medianasi 62 yosh). 3 guruhni SARS–CoV–2 26 bemorlar letal oqibat bilan (shundan 12 (46,2%) erkak va 14 (53,8%) ayol, yosh medianasi 62 ga to'g'ri keladi [88].

Ambulator bosqichda antibakterial terapiya olgan I guruh 60 ta bemor endotoksin – bog'lovchi 2 ta guruhga ajratildi: guruh A – o'rta og'ir kechuvchi bemorlar, antibakterial davo qabul qilmagan bemorlar, guruh B – o'rta og'ir kechishi, antibakterial davo qabul qilgan. A guruhga bemorni SARS–CoV–2 – 26 bemor (ulardan 10 (38,46 %) erkak va 16 (61,64 %) ayol, yosh medianasi 60 ni tashkil etdi. B guruhga s SARS–CoV–2 – 34 kishi, shundan 13 (38,24 %) erkak va 21 (61,76 %) ayol, yosh medianasi 60 yoshni tashkil etgan [89].

Tana vazni og'irligi va semirish liposaxarid–boglovchi tizim va tizimli yallig'lanishni o'rganish 1 guruhdagi asosiy guruhdagi 55 bemorlarda olib borildi. Bemorlar 3 ta guruh ostiga ajratildi: guruhosti S (n=10) –tana vazni indeksi normal (TVI), guruh osti D (n=19) – ortiqcha tana vazni indeksi ($TVI > 25 \text{ kg/m}^2$), guruxosti Ye (n=26) – bemorlar semirish bilan 1 boskich ($TVI > 30 \text{ kg/m}^2$). COVID–19 da O`RVI klinik belgilarining mavjudligi bilan tavsiflanadi:

- Tana haroratining ortishi;
- 80% hollarda yo'tal (quruq yoki ozgina balg'am bilan);
- nafas qisilishi;
- Charchoq;
- Ko'krak qafasida to'liqlik hissi.

Bundan tashqari, tomoq og'rig'i, burun oqishi, hid va ta'mning pasayishi, kon'yunktivit belgilari bo'lishi mumkin.

COVID–19 ning klinik variantlari va ko'rinishlari:

- O`RVI (faqat yuqori nafas yo'llariga ta'sir qiladi);
- Nafas yetishmovchiligi bo'lmagan pnevmoniya;
- O`RDS (O`NY bilan pnevmoniya);
- Sepsis, septik (infeksion–toksik) shok;
- DVS – sindrom, tromboz va tromboemboliya.

COVID–19 ning og'irlik darajasi bo'yicha tasnifi

Yengil kechishi

- Tana harorati $< 38^\circ\text{C}$, yo'tal, holsizlik, tomoq og'rig'i;
- O'rtacha va og'ir kechishi uchun mezonlarning yo'qligi.

O'rta – og'ir kechishi

- Tana harorati $> 38^\circ\text{C}$;
- NOS $> 22/\text{min}$
- Jismoniy zo'riqish paytida nafas qisilishi;
- Virusli jaroxatga xos bo'lgan KT (rentgenografiya)dagi o'zgarishlar;
- $\text{SpO}_2 < 95\%$;
- Qon plazmasida C reaktiv oqsil $> 10 \text{ mg/L}$.

Og'ir kechishi

- $\text{NOS} > 30/\text{min}$;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$;
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;
- ong darajasining pasayishi, qo'zg'aluvchanlik;
- beqaror gemodinamika (sistolik qon bosimi 90 mm simob ustunidan kam yoki diastolik qon bosimi 60 mm simob ustunidan kam, diurez 20 ml/soat dan kam);
- KT (rentgen) da o'pkada virusli infeksiyaga xos o'zgarishlar;
- Arterial qon laktati $> 2 \text{ mmol/l}$;
- qSOFA > 2 ball.

2.2 COVID–19 yengil darajasi va assimptomatik kechishida kuzatilgan klinik belgilar va laborator o'zgarishlarning o'zaro korrelyatsiyasi.

O'rtacha, yuqtirganlarning 50% asemptomatikdir. Klinik belgilari bo'lgan bemorlarning 80 foizida kasallik SARSning engil shaklida davom etadi.

Prognostik laboratoriya belgilari. COVID–19 bilan kasallangan bemorlarning ko'pchiligida oq qon hujayralari soni normal, uchdan birida leykopeniya va limfopeniya bemorlarning 83,2 foizida mavjud. Trombotsitopeniya engil, ammo og'ir holatlarda va COVID–19dan vafot etgan odamlarda aniqroq [90].

O'RDS rivojlanishi bilan vaziyatni kuzatish va terapiya ta'sirini baholash uchun eng muhimlari: IL 6, D dimer, ferritin, fibrinogen, C reaktiv oqsil, triglitseridlar, LDH. Progressiv makrofag faollashuv sindromining laboratoriya ko'rsatkichlari: ikki–uch qirrali sitopeniya, ferritin, CRP, ALT, AST, LDH darajasining oshishi, giponatremiya, gipofibrinogenemiya, antitrombin III darajasining pasayishi, protrombin vaqtining uzayishi va faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti [91].

COVID–19dagi giperyallig'lanish sitopeniya (trombotsitopeniya va limfopeniya), koagulopatiya (trombotsitopeniya, gipofibrinogenemiya va qon D–dimerining ko'payishi), to'qimalarning shikastlanishi/gepatit (LDG, aminotransferaza faolligining oshishi) va makropatsiferitatsiya/gepatit bilan namoyon bo'lishi mumkin [92].

COVID–19da yurak–qon tomir asoratlarning rivojlanishi, shuningdek, limfopeniya, trombositopeniya, CRP ortishi, kreatin kinaz MB fraktsiyasi, yuqori sezgir troponin va miya natriuretik peptid (NT pro–BNP) bilan birga keladi.

Jami: 89

1 guruh – yengil kechishi bilan 32

2 guruh – o‘rta og‘ir kechishi 30

2 guruh – juda og‘ir kechishi bilan 27

Jadvallar: 1,2 bemorlar xarakteristikasi

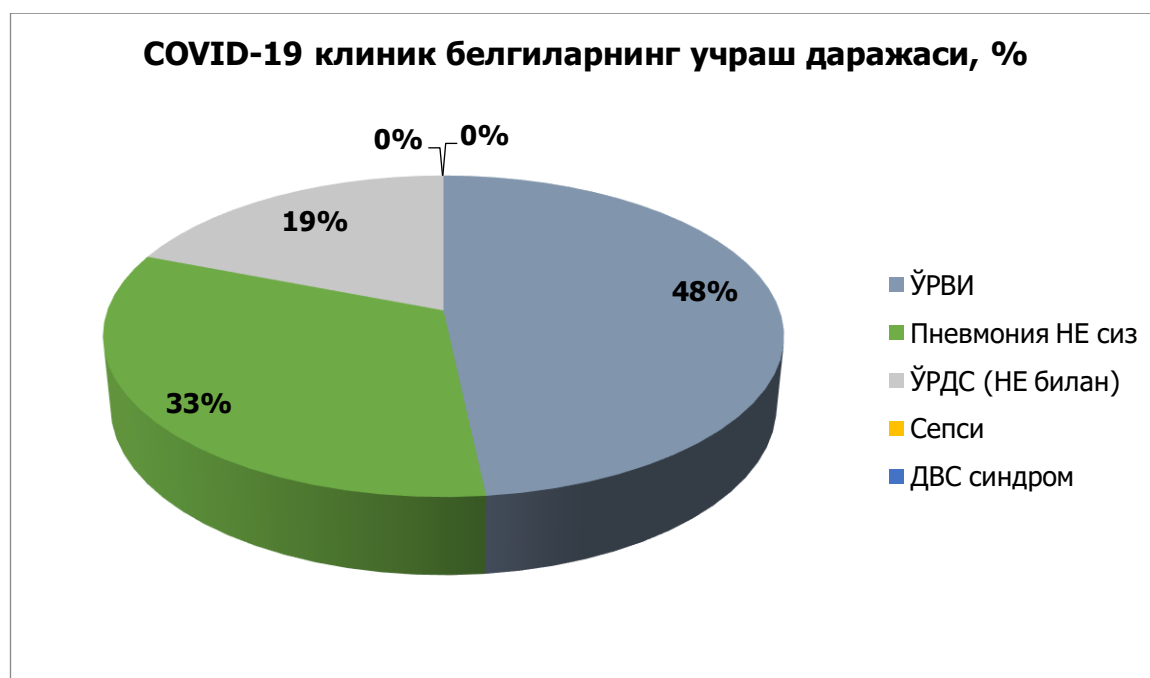
1 jadval

Белгилар		Ўлчов бирлиги	1 guruh n=32	2 guruh n=30	3 guruh n=27	Фарқлар аҳамияти
			1	2	3	
Жинс	Эркак	абс. (%)	11 (34,3)	10 (33,3)	8 (29,6)	p1–2 = 0,01** p1– 3 = 0,01** p2–3 = 0,01**
	Аёл	абс. (%)	21 (65,6)	20 (66,7)	19 (70,3)	p1–2 = 0,01** p1– 3 = 0,01** p2–3 = 0,01**
Ёши, йиллар		Ме	55 [44;61]	59 [49;66]	62 [50;66]	p1–2 = 0,05* p1–3 = 0,05* p2–3 = 0,05*

ТВИ, кг/м ²	Me	28,9 [24,8;32,6]	32,2 [26,3; 33,2]	32,4 [26,7; 33,8]	p1–2 = 0,05* p1–3 = 0,05* p2–3 = 0,05*
Тана харорати t, °C	Me	37,6 [36,9;38,1]	37,7 [37,1;38,4]	38,2 [37,56;38,5]	p1–2 = 0,05* p1–3 = 0,05* p2–3 = 0,05*

** – guruhlar orasida aniqlangan farqlar Manna–Uitni kriteriy asosida o‘tkazilgan

* – guruhlar orasida aniqlangan farqlar Manna–Uitni kriteriy asosida o‘tkazilgan



1 rasm. COVID–19 klinik belgilarning uchrash darajasi, %

Yangi koronavirus bemorlari (YaKB) 89 bemorlar yosh bo‘yicha 3 guruhga ajratildi:

A guruh 18–44 yesh, V guruh o‘rta yosh 45–59, C guruh 60–74 yosh

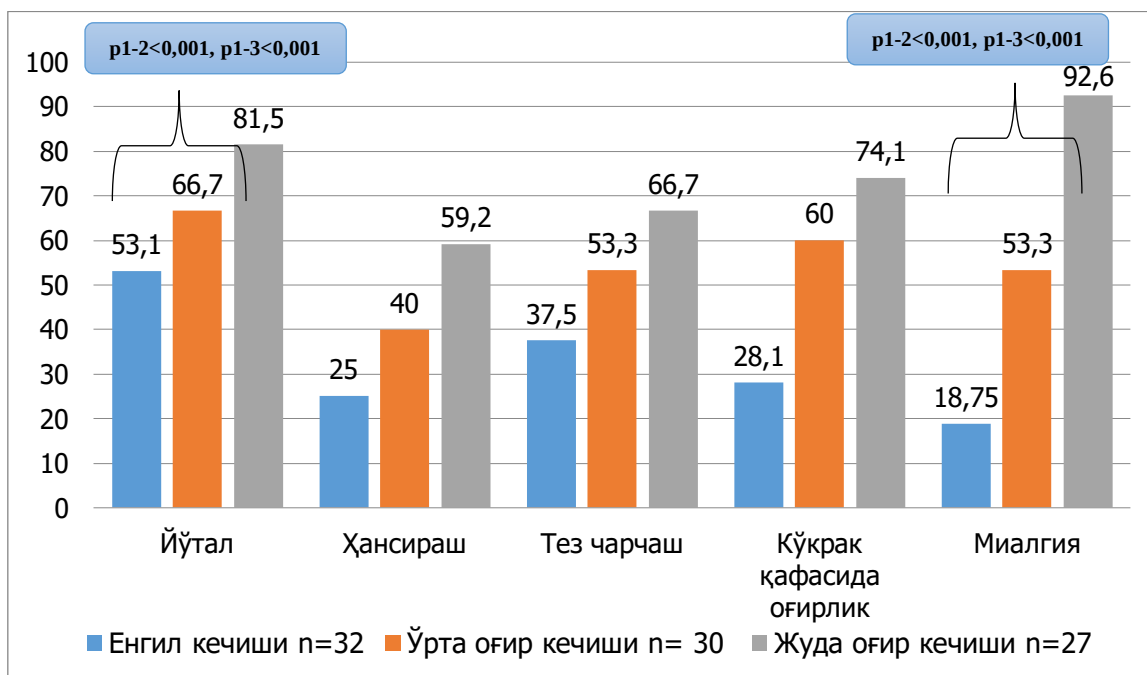
Кўрсаткич	A guruh n= 30	B guruh n= 23	C guruh n= 36
-----------	------------------	------------------	------------------

	абс, %	абс, %	абс, %
Енгил кечиши n=32	14 (46,7)*	11 (47,8)	7 (19,4)
Ўрта оғир n=30	13 (43,3)	7 (30,4)	10 (27,7)
Жуда оғир n=27	3 (10,0)	5 (21,7)	19 (52,7%)*

* – $<0,05$ guruhlar orasida aniqlangan farqlar

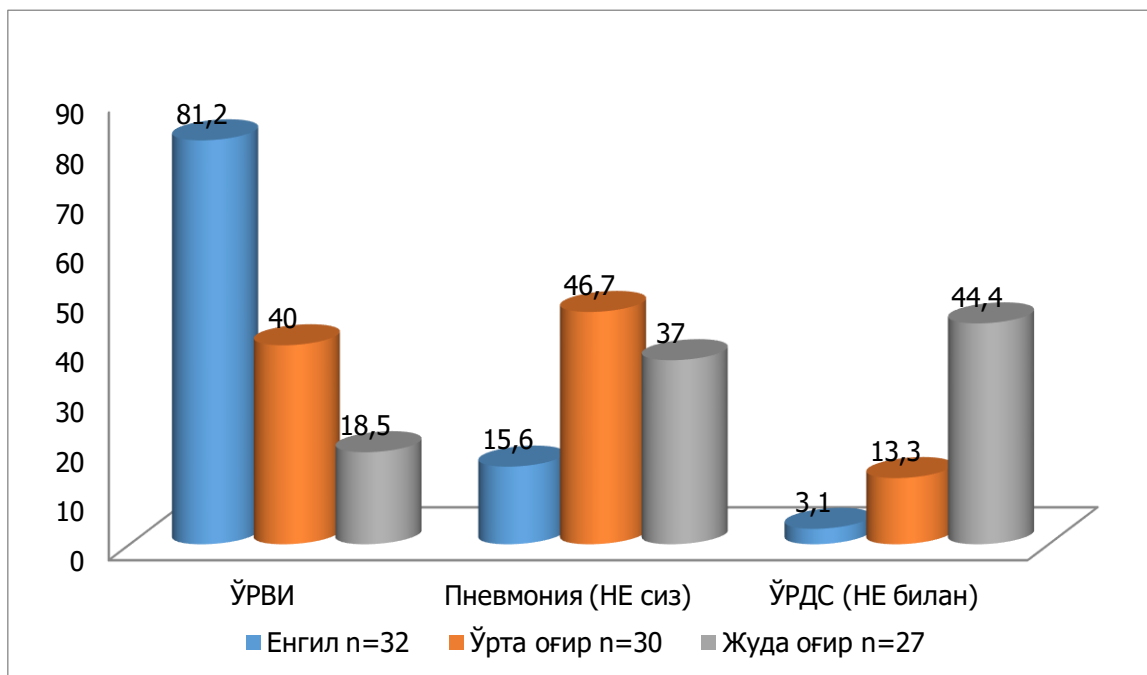
Kasallik belgilari	1 guruh n=32 Абс, %	2 guruh n=30 Абс, %	3 guruh n=27 Абс, %	Фарқлар аҳамияти
	1	2	3	
Yo'tal (quruq yoki bir oz balg'am bilan)	17 (53,1)	20 (66,7)	22 (81,5)	$<0,05$
Hansirash	8 (25)	12 (40)	16 (59,2)	$<0,05$
Tez charchash	12 (37,5)	16 (53,3)	18 (66,7)	$<0,05$
Ko'krak qafasida og'irlik hissi	9 (28,1)	18 (60)	20 (74,1)	$<0,05$
Mushaklarda og'riq (mialgiya)	6 (18,75)	16 (53,3)	25 (92,6)	$<0,05$
COVID–19 klinik variantlari				
O'RVI (yuqori nafas yo'llarining zararlanishi)	26 (81,2)	12 (40)	5 (18,5)	$<0,05$
Pnevmoniya nafas yetishmovchilgisiz	5 (15,6)	14 (46,7)	10 (37,0)	$<0,05$

O'RDS (O'NE bilan pnevmoniya)	1 (3,1)	4 (13,3)	12 (44,4)	<0,05
Sepsis, septik shok	—	—	—	
DVS sindrom, tromboz tromboemboliyalar	—	—	—	



* – <0,001 guruhlar orasida aniqlangan farqlar

2–rasm. Yangi koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda klinik belgilarning kechish og'irligiga ko'ra uchrash darajasi



3 rasm. COVID –19 bemorlarda klinik shakllarining kechish og‘irligiga ko‘ra uchrash darajasi.

Bemorlarning koronavirus infeksiyasi klinik shakllari bo‘yicha o‘rganilganda, jami 89 bemorlar orasida A guruhning 81,2 % ni O‘RVI (yuqori nafas yo‘llarining zararlanishi) bilan S guruh da esa 3,1% ni tashkil etdi. O‘rta og‘ir V guruhlar va juda og‘ir S guruhlardagi pnevmoniya nafas yetishmovchiligisiz uchrash darajasi mos ravishda 46,7% va 13,7 % ni, o‘tkir respirator distress sindromi nafas yetishmovchiligi bilan mos ravishda 4 (13,3%) ta va 12 (44,4%) ta bemorda qayd etildi [93].

XOTIMA

SARS–CoV–2 bemorlari juda og‘ir kechishi guruhlari bilan o‘rta og‘ir va yengil kechishiga nisbatan asosiy klinik ko‘rinishlari quruq yo‘tal va mushaklarda og‘riq ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) kechish og‘irligiga bog‘liq ravishda kuchayishi aniqlandi. COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda yengil kechgan guruhda asosan arterial gipertenziya, og‘ir va juda og‘ir kechishi bilan bemorlar guruhida qandli diabet, YuIK kabi hamroh kasalliklar yuqori darajada qayd etildi ($p_{1-3} < 0,05$) [94].

Yangi koronavirus infeksiya bemorlarda laborator tahlillar natijalariga ko‘ra, juda og‘ir bemorlarda segment yadroli va tayoqcha yadroli neytrofillar ($p < 0,05$) hisobidan leykotsitlar miqdorining oshishi va periferik qonda ishonchli absolyut limfotsit sonining kamayishi ($p < 0,05$) kuzatildi. Bemorlarda eng ahamiyatli kasallik kechish og‘irligi va letal oqibat xavfi prognozi bo‘lib ferritin darajasi, periferik qondagi neytrofillar, limfotsitlar absolyut miqdori yuqori ishonchli qiymatlarga erishildi [95].

Juda og‘ir kechish bosqichidagi COVID–19 bemorlar orasida qari yoshdagilarda yallig‘lanishga limfotsitlar javobning o‘ziga xosligi bo‘lib, absolyut limfotsitopeniya va trombositopeniya bo‘lib hisoblandi ($p < 0,05$).

Bemorlarda klinik–laborator ko‘rsatkichlar orasidagi bog‘lanishlar orasida tana vazni indeksi, tana haroratining ko‘tarilishi, SRO va fibrinogenning periferik qondagi neytrofil granulotsitlar, EChT orasida ishonchli musbat korrelyatsiya aniqlandi ($p < 0,01$) [96].

Shundan kelib chiqadiki, SARS–CoV–2 asoratlarini bashorat qiluvchi qo‘shimcha omillarni aniqlash, klinik yordamni yo‘naltirish, bemorlarning natijalarini yaxshilash va pandemiya davrida cheklangan resurslarni taqsimlash uchun juda muhimdir. Virusli infeksiyalar o‘tkir respirator distress sindromi, immuniteti zaif bemorlarda keng tarqalgan emas, ammo uning aniq tarqalishi noma'lum. 2002 yilda og‘ir o‘tkir respirator sindromli koronavirus, 2012 yilda Yaqin Sharq respirator sindromi virusi, 1998 yilda AH5N1 parranda grippi, 2009 yilda AH1N1 grippi va yangi infeksiya kabi pandemik viruslar –CoV–2 – 2019 yilda O‘RDS bilan kasallanishning sezilarli darajada yuqoriligi va mavsumiy viruslarga

nisbatan yuqori o'lim darajasi bilan tavsiflanadi. SARS-CoV-2 pandemiyasining dastlabki bosqichlarida SARS-CoV-2 o'pka jarohati bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning 30% gacha o'limning asosiy sababi bo'lgan O'RDSga o'tishi hisoblanadi. Bakterial pnevmoniya yoki o'pka kasalligining boshqa sabablaridan farqli o'laroq, virusli pnevmoniyaning tashxislash uchun patognomonik xususiyatlar mavjud emas [97]. Virusli pnevmoniya bakterial pnevmoniyaga qaraganda asta-sekin boshlanadi va yuqori nafas yo'llari infeksiyasining tez-tez klinik ko'rinishlariga ega. Grippga o'xshash simptomlar, toshmalar yoki oshqozon-ichak trakti belgilari, yiringli balg'amning yo'qligi, taxikardiya yoki haroratga nomutanosib taxipnoe, o'pka tekshiruvda yomon fizik topilmalar, nomutanosib zaiflik darajasi va tasviriy tadqiqotlarda o'pkaning ikki tomonlama ishtirok etishining mumkin bo'lgan dalillari ham virusli kasalliklarda ko'proq uchraydi [98].

Xulosa qilib aytganda viruslar, infeksiyadan so'ng, hujayra gomeostazini o'zgartirib, nafas yo'llarining hujayralariga bevosita zarar yetkazishi mumkin, bu esa infeksiyalangan hujayralarning to'g'ridan-to'g'ri lizisiga, maqsadli hujayralarning apoptoziga olib keladi. Biroq, respirator viruslar keltirib chiqaradigan immunitet bilan bog'liq zarar masalasi so'nggi paytlarda yanada keskinlashdi, chunki virusli infeksiya paytida immunitet tizimi himoya qilish va virus keltirib chiqaradigan zararni kuchaytirishi o'rtasida muvozanatni saqlab turadi. Immunitet tizimi tarkibiy qismlarining haddan tashqari faollashishi organizm uchun o'ta halokatli oqibatlariga olib kelishi mumkin, xususan, "sitokin bo'roni". Tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, tez klinik buzilish va SARS-CoV-2 da o'pkasining jiddiy shikastlanishida o'limning yuqori xavfi "sitokin bo'roni" natijasidir. SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarning qonida IL-1 β , IFN- γ , IFN- γ tomonidan qo'zg'atilgan protein 10 (IP10) va monotsit kimyoatrakant oqsili 1 kabi sitokinlar darajasi ko'tarildi [94]. Bundan tashqari, intensiv terapiya bo'limiga yotqizilgan bemorlarda IL-2, IL-7, IL-10 sitokinlari, granulotsitlar koloniyasini stimulyatsiya qiluvchi omil, IP10, MCP1, makrofag yallig'lanish oqsili 1 darajasi ICU-a va TNF-a davolashni talab qilmaydigan bemorlarga qaraganda yuqori edi. Ruan va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot (2020) IL-6 darajasi o'lim bilan yakunlangan

bemorlarda COVID–19 omon qolganlarga qaraganda yuqori ekanligini ko'rsatdi, bu esa COVID–19 o'limiga yallig'lanishga qarshi sitokinlarning gipersekretsiyasi sabab bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi [99].

Shuningdek, McGonagle va boshqalar, COVID–19dagi "sitokin bo'roni" immunitet tizimining virusni yo'q qila olmasligi natijasidir nazariyasini ilgari surgan. Ular "sitokin bo'roni"ni ikki bosqichga bo'lishdi: Birinchi bosqich – vaqtinchalik immunitet tanqisligi holati. Keyingi ikkilamchi bosqich – bu "sitokin bo'roni" ning klinik ko'rinishi sifatida namoyon bo'ladigan haddan tashqari faol immunitet holati. Inson koronavirusining sitokinlarga ta'sirini o'rganuvchi hujayra va hayvonlar tajribalari infeksiyaning dastlabki bosqichida IFN I va III turlari, shu jumladan IFN α/β sekretsiyasining kechikishini va makrofaglar tomonidan yallig'lanishga qarshi sitokinlarning haddan tashqari sekretsiyasini ko'rsatdi. Hadjadj va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot (2020), unda COVID–19 bilan kasallangan bemorlarda immunitet tahlili o'tkazildi, IFN faolligining past darajalari va IFN bilan stimulyatsiya qilingan genlarning pastga regulyatsiyasi bilan tavsiflangan 1-toifa IFN javobining chuqur buzilishini aniqladi [100]. Bundan tashqari, tadqiqotda IL–6 va TNF– α vositachiligida reaksiyalar qayd etilgan. Umuman olganda, ushbu tadqiqotlar SARS–CoV–2 ga dastlabki turdagi–I va III IFN javoblarining muvaffaqiyatsizligi haddan tashqari kech immunitetga va og'ir COVID–19ga olib kelishini ta'kidlaydi. Shu munosabat bilan, yangi koronavirus infeksiyasining og'ir kechishi va O`RDS paydo bo'lishining sababi qisman tushuniladi – SARS–CoV–2 infeksiyasining boshlang'ich davridagi immunitetning muvaffaqiyatsizligi o'pkada, o'pkaning o'tkir shikastlanishi va O`RDS uchun umumiy giperyallig'lanishni keltirib chiqaradi [101].

Ba'zi virusli infeksiyalarning, xususan, yangi SARS–CoV–2 koronavirus infeksiyasining xususiyatlari kasallikning kechishini bashorat qilishni jiddiy ravishda murakkablashtiradi va uni deyarli oldindan aytib bo'lmaydi. Shu munosabat bilan, o'ta muhim ilmiy yo'nalish virus va hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir qilish usullarini izlash, shuningdek, uning organizmga patologik ta'sirini kuchaytiradigan,

immunitet tizimining giperaktivatsiyaga olib keladigan virusning "sheriklari" molekulalarini izlashdir [102].

COVID-19 ning birinchi holatlari qayd etilganidan beri 2,5 yildan ko'proq vaqt o'tdi, pandemiya o'tkir global favqulodda holat bo'lib qolmoqda. Hozirda har hafta millionlab odamlar SARS-CoV-2 bilan kasallanishda davom etmoqda va 2022 yilning birinchi sakkiz oyida bir milliondan ortiq odam COVID-19 (JSST COVID-19 boshqaruv paneli) dan vafot etgani xabar qilinmoqda. Mavjud hayotni saqlab qolish vositalaridan foydalanish va ulardan to'g'ri foydalanish bilan COVID-19 kasallanish va o'limni sezilarli darajada kamaytiradigan boshqariladigan kasallikka aylanishi mumkin. Hayot va tirikchilikni saqlab qolish mumkin, lekin hali ko'p narsa qilish kerak. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) mamlakatlarning COVID-19 ga qarshi kurashishda davom etayotgan sog'liqni saqlash muammolari, mojarolar, iqlim o'zgarishi va iqtisodiy inqirozlarni hal qilishda duch keladigan muammolarni tan oladi [103]. JSST mamlakatlarga COVID-19 strategiyalarini bugungi kungacha erishilgan yutuqlarni aks ettirish va milliy reaksiyalaridan olingan saboqlarga asoslanish uchun tuzatishda qo'llab-quvvatlashda davom etmoqda. COVID-19 global favqulodda vaziyatga javob berish bo'yicha milliy va global sa'y-harakatlarni qo'llab-quvvatlash uchun JSST 2022 yilda COVID-19ni yangiladi va ikkita strategik maqsadni belgilab oldi. Birinchidan, odamlarni, ayniqsa og'ir kasallik yoki kasbiy virusga duchor bo'lish xavfi ostida bo'lgan zaif odamlarni himoya qilish orqali SARS-CoV-2 aylanishini kamaytiring [104]. Ushbu chora virusning rivojlanishi uchun bosimni kamaytiradi va kelajakdagi variantlar paydo bo'lish ehtimolini va sog'liqni saqlash tizimlariga yukni kamaytiradi. Ikkinchidan, o'lim, kasallanish va uzoq muddatli oqibatlarni kamaytirish uchun COVID-19 ning oldini olish, tashxislash va davolashni amalga oshirish. JSST rejasi, shuningdek, tadqiqot, ishlanmalar va samarali qarshi choralar va muhim ta'minotdan adolatli foydalanishga qaratilgan. Bir qator omillar, jumladan, aholi immunitetidagi farqlar tufayli mamlakatlar COVID-19 bilan bog'liq turli vaziyatlarda ekanini tan olib; aholining ishonch darajasi; COVID-19 diagnostikasi, terapevtikasi, vaksinalari, COVID-19 uchun shaxsiy himoya vositalaridan foydalanish va ulardan foydalanish;

va boshqa sog'liqni saqlash favqulodda vaziyatlari va sog'liqni saqlash bilan bog'liq bo'lmagan favqulodda vaziyatlar bilan bog'liq muammolarda JSST oltita siyosiy ma'lumot to'plamini tayyorladi[105].

Bundan tashqari omicron varianti oldingi variantlar va ajdodlar shtammi bilan solishtirganda kasallikning kamroq og'ir kursi bilan bog'liq. Biroq, u yanada samaraliroq uzatish va intensiv aylanishga qodir, bu esa kasallanish darajasining yuqoriligi tufayli ko'plab kasalxonaga yotqizish va o'limga olib keldi. Omicron varianti ajdodlar shtammiga nisbatan eng aniq antijenik o'zgarishlar bilan tavsiflanadi, bu infeksiya to'lqinlarini keltirib chiqaradigan boshqa variantlarga nisbatan immun javobdan samaraliroq qochishga va EV ning pasayishiga olib keladi. Og'ir kasalliklarga qarshi samaradorlik nisbatan yaxshi saqlangan bo'lsa-da, infeksiya va kasallikning engil belgilaridan himoyalanih oxirgi emlashdan keyin vaqt o'tishi bilan tezda pasayadi. Samaradorlik pasayganda, keksa kattalar va asosiy tibbiy sharoitlari bo'lgan odamlar Omicron varianti bilan kasallanish va o'lim xavfi yuqori bo'lib qolmoqda [106].

Oxirgi ming yillikda insoniyat hech kim bilmagan yuqumli kasalliklarga duch keldi. Vabo va tif o'rnini xavfli viruslar egalladi. Atrof-muhitning o'zgarishi, iqlimning isishi, aholi zichligining ortishi va boshqa omillar ularning paydo bo'lishiga olib keladi va aholining yuqori migratsiya faolligi ularning butun dunyo bo'ylab tarqalishiga yordam beradi. Darhaqiqat, infeksiyalar chegara bilmaydi. BMT prognozlariga ko'ra, 2050 yilga borib dunyo aholisi 10 milliard kishiga etadi. Demak, migratsiya va urbanizatsiya jarayonlari yanada tezlashadi. COVID-19 epidemiyasi allaqachon xalqaro ahamiyatga ega favqulodda holat sifatida tarixga kirgan. Ayni paytda dunyoda kasallanganlar soni 470 ming kishidan oshdi. Biz hali ham ushbu epidemiyaning xususiyatlarini o'rganishimiz, saboq olishimiz, aholining biologik xavfsizligini ta'minlashdagi kamchiliklarni tahlil qilishimiz kerak. Bir narsa aniq: yangi viruslar paydo bo'ladi, bu bizning dunyomizning ajralmas qismidir. Insoniyat bu tahdidlarga qarshi turishni o'rganishi kerak [107].

SARS - CoV -2 virusining tabiiy rezervuari yarasalardir. Qo'shimcha suv ombori ko'rshapalaklar bilan oziqlanadigan sutemizuvchilar bo'lishi mumkin va

keyinchalik odamlarga tarqaladi. Izolyatsiya qilingan shtammlarning filogenetik tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, ko'rshapalaklarda topilgan viruslarning genomik ketma-ketligi COVID -19 bilan kasallangan bemorlardan ajratilganlarga 99 foizga o'xshash [108].

Hozirgi vaqtda infeksiyaning asosiy manbai infeksiyalangan odam, shu jumladan inkubatsiya davrining oxirida, prodromal davrda (maqsadli hujayralardan virus chiqarilishining boshlanishi) va klinik ko'rinishda. Yuqish mexanizmi aspiratsiyadir. havo orqali (yo'talayotganda, hapşirganda, gaplashganda virusning chiqishi) yaqin masofada aloqa qilish orqali. Kontakt va maishiy yo'l uzatish omillari orqali amalga oshiriladi: suv, oziq-ovqat mahsulotlari va patogen bilan ifloslangan narsalar (eshik tutqichlari, smartfon ekranlari). Virusni qo'llardan ko'zning shilliq pardalariga, burun va og'iz bo'shliqlariga va kasallikka o'tkazish xavfi isbotlangan. Fekal-og'iz mexanizmi mumkin [109].

SARS-CoV-2 ning sun'iy yuqish mexanizmini amalga oshirish fakti aniqlandi. Xitoyda COVID -19 bilan kasallangan bemorlarga yordam ko'rsatgan tibbiyot xodimlarining 1700 dan ortiq tasdiqlangan kasallik holatlari qayd etilgan. Umuman olganda barcha aholi guruhlarida patogenga nisbatan sezuvchanlik yuqori. Og'ir kasallik va o'lim xavfi uchun xavf guruhlariga 60 yoshdan oshgan odamlar, surunkali kasalliklarga chalingan bemorlar kiradi [110].

O'lim darajasi 2 dan 4% gacha. SARS - CoV -2 virusi atrof-muhitga nisbatan past qarshilik bilan tavsiflanadi. Ultraviyole nurlanish, dezinfeksiyalash vositalari ta'sirida 1 soat davomida 40 ° C gacha, 30 daqiqa davomida 56 ° S gacha qizdirilganda nobud bo'ladi. Ob'ektlar yuzasida 18-25 ° C haroratda u 2 dan 48 soatgacha hayotiylikini saqlaydi [111].

2020-yil fevral oyigacha vaqtinchalik 2019- CoV nomiga ega bo'lgan SARS-CoV-2 koronavirusi keltirib chiqaradigan COVID-2019 infeksiyasi haqida ma'lumot berilgan. Xitoyning Uxan shahrida noma'lum etiologiyali pnevmoniyaning avj olgani, bu haqda rasmiy ma'lumot 2019-yil 31-dekabrda Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining Xitoydagi vakolatxonasi tomonidan birinchi marta e'lon qilingani nafaqat ixtisoslashgan mutaxassislar, balki butun dunyo ahlining

e'tiborini tortdi. Jahon hamjamiyati tomonidan 2020-yil 30-yanvarda sog'liqni saqlash sohasida favqulodda holat sifatida e'tirof etildi. Kasallikning birinchi holatlari 2019-yilning 12-dekabrida Xitoyda qayd etilgan bo'lsa, 2020-yilning 31-yanvarida Rossiyada ikki nafar Xitoy fuqarosida ushbu infeksiya bilan kasallanish holatlari qayd etilgan. Infeksiya qo'zg'atuvchisi 2020 yil 7 yanvarda xitoylik tadqiqotchilar tomonidan ilgari aniqlanmagan yangi SARS-CoV-2 koronavirusi bo'lib aniqlangan. Ishdan maqsad: COVID-2019 koronavirus infeksiyasi haqidagi ma'lumotlarni tizimlashtirish [112]. Epidemiya boshidan 2020-yil mart oyi boshigacha. Koronaviruslar haqida umumiy ma'lumot, SARS-CoV-2 koronavirusi sabab bo'lgan COVID-2019 epidemiyasi xronikasi va global epidemik vaziyatga baho berilgan. Milliy nazorat organlari va Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining SARS-CoV-2 keltirib chiqaradigan kasalliklar va septik shokni davolash bo'yicha tavsiyalari, shu jumladan bemorlarda tizimli gemodinamikaning maqsadli qiymatlari, tavsiya etilgan dori-darmonlar ro'yxati, ulardan foydalanish usullari va farmakoterapiya cheklovlari [112].

Inson tanasida yo'li ancha murakkab. Shunday qilib, endotoksin tufayli to'g'ridan-to'g'ri diffuziya bilan qon aylanish tizimiga ichak epitelial hujayralari tomonidan so'rilishi bilan ichakning paracellular o'tkazuvchanligi yoki xilomikronlarning sekretsiyasi paytida ko'chirilishi mumkin. Bundan tashqari, gepatotsitlarga HDL, LDL yoki xilomikronlarga bog'lanib, keyinchalik deatsilatsiya (inaktivatsiya) va safro bilan chiqariladi. Ichak o'tkazuvchanligiga virusli infeksiyalar, ichak mikroflorasining buzilishi, antibiotik terapiyasi, dietada mikro- va makroelementlarning muvozanati kabi bir qator holatlar ta'sir qilishi mumkin. Ushbu patologik sharoitlarning qon oqimiga kiradigan hajmining oshishiga ta'siri mahalliy olimlar tomonidan XX-asrning oxirlaridayoq taxmin qilingan. Hennezel va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotga ko'ra ortiqcha vaznli va semirib ketgan odamlarda ichak mikroflorasidagi nomutanosiblik tizimli qon aylanish tizimiga geksaatil lipid A bilan kirishining oshishiga olib keladi. Yuqori kaloriyalı, yuqori lipidli dietalar, shuningdek, turli mexanizmlar orqali qattiq tutashuvlarning tarqalishi va arxitektoniyasi o'zgaradi, ichak epiteliy hujayralarining apoptozi

faollashadi, yallig'lanishga qarshi signallar kaskadi rag'batlantiriladi ichak o'tkazuvchanligini oshirishi ma'lum va ichak epiteliysiga zarar yetkazadigan sitokinlar ishlab chiqarish ko'payadi, to'siq sitokinlari darajasini pasaytiradi; ichak shilliq qavatining tarkibi modulyatsiya qilinadi va ichak mikroflorasi shilliq qavatni yo'q qiluvchi turlar bilan boyitiladi [113].

Petruk va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda koronavirus C–reaktiv oqsili va o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni tasvirlab berdi, bu in vitro va in vivo yallig'lanishning kuchayishiga olib keladi. C–protein endotoksin bilan birgalikda THP–1 monotsit hujayralarida yadro omili–kappa B (NF–kB) faollashuvini va monotsit–makrofag hujayralarida sitokin reaksiyasini kuchaytiradi. Dinamik yorug'likning tarqalishi, transmissiya elektron mikroskopiyasi va –FITC tahlili shuni ko'rsatdiki, C proteinining agregatsiya holatini modulyatsiya qiladi, bu molekulyar darajada kuzatilgan kuchaytirish effekti uchun tushuntirish beradi. Ushbu ma'lumotlar bizga SARS–CoV–2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarda nazoratsiz yallig'lanish va bakterial endotoksin darajasining ko'tarilishi bilan bog'liq kasalliklar o'rtasidagi potentsial muhim molekulyar bog'lanishni ta'minlaydi [114]. Shuningdek, o'pkaning virusli shikastlanishi patogenezinining birinchi bo'g'ini – endotelial disfunksiyaning rivojlanishi va o'pka shishining rivojlanishiga ta'siri juda qiziq. Dastlab, bu o'zgarishlar o'pka endoteliyasi tomonidan o'pka kapillyar perfuziyasining pasayishi bilan mikroagregatlarning ushlab turilishi, interstitsialga zarar yetkazadigan yallig'lanishga qarshi vositachilarning shakllanishi bilan saqlanib qolgan mahsulotlarning yo'q qilinishi va toksik moddalar yoki mikroflorasining inhalatsiyasi alveolsitlarga zarar etkazadi va o'pka sirt faol moddasiga ta'sir qilashi natijasida yuzaga keladi [115].

Yangi koronavirus infeksiyasida asosiy rollardan biri angiotenzin II ni angiotensin 1–7 ga aylantiradigan angiotensin–konvertatsiya qiluvchi ferment 2 (ACE2) darajasining pasayishi bilan o'ynaydi, bu endotelial hujayralarni azot oksidi (NO) ishlab chiqarishni rag'batlantiradi. NO qon tomirlarining kengayishiga va trombotsitlar agregatsiyasini bostirishga yordam beradi. SARS–CoV–2 infeksiyasida angiotensin II darajasi ko'tarilib, vazokonstriksiyaga va qon oqimining

pasayishiga olib keladi. SARS–CoV–2 faollashgandan so'ng, monotsitlar va boshqa hujayralar o'z yuzasida to'qima omili va fosfatidilserinni ifodalaydi va o'pka tomirlari to'shagida prokoagulativ o'zgarishlarni boshlaydi [116].

Sodhi va boshqalar (2018) DABK o'pkada ACE2 ning biologik substrati va ACE2 o'tkir kasallikning patogenezida rol o'ynashi sababli laboratoriya hayvonlarida nafas olish epitelial hujayralarida ACE2 ning des–Arg9 bradikininga (DABK) ta'sirini sinab ko'rdi. O'pka yallig'lanishi, qisman DABK o'qi / bradikinin B1 (BKB1R) retseptorlari signalizatsiya jarayonini modulyatsiya qilish tufayli. Laboratoriya sichqonlarining o'pkasida ACE2 funksiyasini endotoksin bilan inhalatsiyalash natijasida yo'qolishi DABK/BKB1R o'qining faollashishiga, kemokin 5 (CXCL5), makrofag yallig'lanish oqsili–2 (MIP2) va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqarilishiga olib kelishi aniqlandi. Ushbu o'zaro ta'sir o'pka to'qimalarining neytrofillar tomonidan infiltratsiyasining kuchayishiga, yallig'lanishning kuchayishiga va parenximaning shikastlanishiga olib keladi. Shu munosabat bilan, yuklanishi fonida o'pkada ACE2 faolligining pasayishi o'pkada yallig'lanishni kuchaytiradi, bu qisman DABK / BKB1R o'qi orqali signalizatsiyani bostirish qobiliyatining buzilishi tufayli neytrofilning ko'payishiga va bu infiltratsiya o'pkani kuchliroq yallig'lanishiga olib keladi deb taxmin qilish mumkin [117].

Komplement tizimi SARS–CoV–2 ning patologik o'zaro ta'sirida ham ishtirok etishi mumkin. SARS–CoV–2 holatida komplement faollashuvi haddan tashqari ko'p bo'lib, hayot uchun xavfli o'tkir yallig'lanish jarayonlariga, endotelial hujayralarning shikastlanishiga olib keladi va tomir ichidagi koagulyatsiyaga yordam beradi. Shuningdek, SARS–CoV–2 da tasvirlangan lektin vositachiligidagi kaskadni qo'zg'atuvchi komplement tizimining kuchli faollashtiruvchisi bo'lganligi sababli, endotoksin bu turdagi immun javobni kuchaytiradigan molekuladir [118].

Endotelial disfunktsiya, bir qator endotoksin tadqiqotlariga ko'ra, lipopolisakkarid tomonidan TLR4 vositachiligidagi oksidlanish yo'lining faollashuvining natijasi bo'lishi mumkin. Bu mexanizm NADPH oksidaza ta'sirida reaktiv kislorod turlarini (ROS, ROS) hosil bo'lishini va keyinchalik eNOSni deaktivatsiyasini va endotelial disfunktsiyaning rivojlanishiga olib keladigan

endotelial azot oksidi samaradorligini pasayishini o'z ichiga oladi. Taklif etilayotgan mexanizm p38MAPK faollashuvini, IkBa oqsilining bog'liq va mustaqil degradatsiyasini va p65 NF- κ B ning yadroga keyingi ko'chirilishini o'z ichiga oladi, bu yallig'lanish vositachisi (IL-6) va adezyon molekulalarining transkripsiyasiga olib keladi [119]. Bundan tashqari, endotoksin va lipopolisaxaridlarni bog'laydigan oqsildan (LPB) tashkil topgan kompleks CD14 retseptorining eruvchan shakli bilan o'zaro ta'sir o'tkazishga qodir, bu uning miyeloid bo'lmagan hujayralarga endotelial qavatning disfunktsiyasi tufayli suyuqlik va qon plazmasi oqsillarining interstitsial va alveolyar bo'shliqqa o'tishi va o'tkir kardiogen bo'lmagan o'pka shishining rivojlanishi bilan o'pka shikastlanishi kapillyar oqma sindromi rivojlanishiga olib keladi [120].

Pandemiya davrida virus bilan kasallangan bemorlarning gemostatik tizimdagi (kaskad sistemasidagi o'zgarishlar) o'zgarishlar/buzilishlar juda keng tarqalgan bo'lib, shu jumladan va bolalarda uxhrash holatlari ko'p aniqlandi. Havo tomchi yo'li orqali tarqalgan va nafas olish sistemasining yuqori qismini zararlagan virus, egasining tanasiga kirgandan so'ng, faol ko'paya boshlaydi va ko'plab tizimlarda, masalan, qon ivish tizimida, tromboz va qon ketish xavfini orttiradi [121]. Bu esa bemorlarning turli a'zolarida tizimli o'zgarishlarga sabab bo'lishi mumkin. Yangi koronavirus infeksiyasining asoratlarini/oqibatlarini o'z vaqtida tashxislash va davolash uchun bir qator ko'rsatkichlar belgilab olindi va quyidagilar tavsiya etiladi. Umumiy qon tahlilining keng ko'lamli, ochiq testini o'tkazish (imkoni bo'lganda mikroskopik tekshirish, sababi tomir-trombotsit tizimi tekshirish muhim faktorlardan xisoblanadi). Bu, birinchi navbatda, gematokrit, leykotsitlar (limfotsitlar, neytrofillar, eozinofillar, bazofillar, monotsitlar ya'ni qisqacha qilib aytganda leyko formulani ko'rish), trombotsitlar darajasini aniqlash, trombotsitlarning agregatsion xususiyatini baxolay olish zarur bo'lib, ular COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda deyarli har doim sezilarli darajada o'zgarib turadi [122]. **Protrombin**, trombin vaqti va faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (APTT) kabi universal ko'rsatkichlar tufayli qon ketish va ortiqcha qon ivish xavfini kuzatish imkonini beruvchi koagulogramma tadqiqoti. Shuningdek, antitrombin III

faolligini, D-dimer, protein C va S darajasini va von Willebrand omilini kuzatish tavsiya etiladi. Agregogrammani o'tkazish, xususan, trombin, adenzin difosfor kislotasi (ADP) va araxidon kislotasi bilan testlar, bu trombotik epizodlar uchun zaruriy shartlarni aniqlaydi, shuningdek, aspirin kabi antiplatelet agentlari bilan terapiyani tanlash va sozlash [123]. Ushbu barcha tadqiqotlar to'plami og'ir virusli kasalliklar, jumladan, COVID-19 bilan kasallangan yoki azoblangan bemorlarga tegishli. Bu, ayniqsa, antikoagulyantlar yoki antiplatelet agentlari olgan bemorlar uchun juda muhimdir; qon tomirlari bilan bog'liq muammolar bo'lgan va ilgari yurak xuruji va / yoki insult epizodlarini boshdan kechirgan yoki qarindoshlarida koagulyatsion tizim genlarida mutatsiyalar bo'lgan va trombofiliya rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan oila a'zolari, shuningdek, oila a'zolari uchun erta qon tomir baxtsiz hodisalarga duch kelgan. Farzandingiz 12 yoshdan katta bo'lsa, siz uni yangi koronavirus infeksiyasiga qarshi emlash orqali himoya qilishingiz mumkin [124].

SARS-CoV-2 da –sirt faol moddalar kompleksining shakllanishi O'RDS patogenezigiga hissa qo'shishi mumkin. "–sirt faol moddasi" modelida sintetik lipid monoqatlami bilan o'zaro ta'siri bu plyonkalarga sezilarli darajada zarar etkazadi, bu erta yo'q qilinishiga va sirt tarangligini pasayishiga yordam beradi [40]. Bu jihatdan SP-A va SP-D kabi sirt faol moddalar oqsillari bilan o'zaro ta'siri immunologik jihatdan eng muhim hisoblanadi. Bu oqsillar kollektinlar guruhiga kiradi va nafas olish yo'li bilan o'pkaga kiradigan mikroorganizmlar bilan bog'lanib, ularni yo'q qilish orqali tug'ma himoya mexanizmidagi muhim rol o'ynaydi [125]. SP-A ning bog'lanish jarayoni, ehtimol, kaltsiyga bog'liq yo'l orqali amalga oshiriladi. SP-A butun molekulasi bilan o'zaro ta'sir qilmaydi, lekin maxsus endotoksinning A lipidiga bog'lanadi. SP-D oqsili bilan boshqa yo'l bilan bog'lanib, endotoksinning ichki yadrosining L-gliserol-D-mannogektosini tan oladi. SP-A laboratoriya hayvonlari (kalamushlar) va odamlarda bilan stimulyatsiya qilingan alveolyar makrofaglardan TNF- α ning chiqarilishini kamaytiradi. In vivo tajribalar shuni ko'rsatdiki, SP-A yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlar ni intratrakeal yuborishdan keyin yovvoyi turdagi sichqonlarga qaraganda sezilarli darajada ko'proq TNF- α ishlab chiqaradi [126]. Aksincha, SP-D bilan stimulyatsiya qilingan alveolyar

makrofaglarda TNF- α ishlab chiqarishni o'rtacha darajada oshiradi. Bu ko'rsatkichlardan lipopolisaxaridning xost organizmiga ta'sirining markerlari sifatida foydalaning.

Xulosa qilib aytganda SARS-CoV-2- bemorlarda kasallik kechish og'irligi, kechish oqibati va har bir bemorga individual davolash rejasini belgilab olishda periferik qondagi leykotsitlar, limfotsitlar va EChT ko'rsatkichlarga ahamiyat berish maqsadga muvofiq. Kasallik kechishini baholash va davolashda bemorlar yoshi hamda hamroh kasalliklar inobatga olinishi kerak [127]. Juda og'ir kechish bosqichidagi COVID-19 bemorlar orasida qari yoshdagilarda yallig'lanishga limfotsitlar javobning o'ziga xosligi bo'lib, absolyut limfotsitopeniya va trombositopeniya bo'lib hisoblandi. Bemorlarda klinik-laborator ko'rsatkichlar orasidagi bog'lanishlar orasida tana vazni indeksi, tana haroratining ko'tarilishi, SRO va fibrinogenning periferik qondagi neytrofil granulotsitlar, EChT orasida ishonchli musbat korrelyatsiya aniqlandi va bu holat bemorlarda e'tiborga molik sifat jihatidan katta ahamiyatga ega deb topildi [128].

Shunday qilib, SARS-CoV-2 virusi gemostaz tizimining turli darajalarda faollashishiga olib keladi. Ayniqsa o'pka to'qimalarining shikastlanishidan tortib, mahalliy endotelial shikastlanishning plazma gemostazini va kasallik jarayonida trombositlar faollashishiga olib kelishi mumkin. Yangi koronavirus infeksiyasi bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda antikoagulyant terapiyadan muntazam foydalanish kafolatlangan ko'rinadi [129]. Ushbu savollar qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi. Умумий қон таҳлили кўрсаткичлари SARS-CoV-2 касаллигининг оқибатлари ва кечиш оғирлигини баҳоловчи тизим бўлиб хизмат қилади. Клиник амалиётда шифокорлар томонидан вирус ташувчилари ёки касалланганларда жараён кўзғалиши ва турли асоратлар беришини олдини олиш мақсадида гематологик кўрсаткичларнинг ўзгаришига аҳамият бериши зарур. COVID-19 patogenezida trombning faollashishi va tromboembolik asoratlar muhim element hisoblanadi. Ularning og'irligi COVID-19 namoyon bo'lishining og'irligi va uning prognozi bilan bog'liq. COVID-19da TEA oldini olish va davolashda ko'p narsa noaniqligicha qolmoqda [130]. Muayyan bemorni davolash

usullarini tanlash, COVID-19 va o'zlarining turli xil aralashuvlari natijalari to'g'risidagi ma'lumotlarni tezda jamlayotgan ekspertlar hamjamiyatining mulohazalari bo'yicha ilgari ma'lum bo'lgan faktlarni hisobga olgan holda, ushbu tajribalar, hozirda faoliyat yuritayotgan davolovchi shifokorlarning ustuvorligi bo'lib qolmoqda [131]. Trombozning faollashishi va kamroq tarqalgan trombotik yoki tromboembolik asoratlar COVID19 patogenezida muhim element hisoblanadi. Ularning zo'ravonligi COVID-19 namoyon bo'lishining og'irligi va uning prognozi bilan bog'liq. COVID-19da trombozning oldini olish va davolash haqida ko'p narsa noaniq. Muayyan bemorni davolash usullarini tanlash hozirda ilgari ma'lum bo'lgan faktlar, COVID-19 uchun turli aralashuvlar natijalari to'g'risidagi ma'lumotlarni tezda to'playdigan ekspertlar hamjamiyatining mulohazalari asosida ish olib borayotgan davolovchi shifokorlarning ustuvorligi bo'lib qolmoqda. o'z tajribasi. Adabiyotlarga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda qon ivishining sezilarli faollashuvi va qon tomir-trombotsitlar gemostazi kuzatilgan. Nafaqat trombotsitlar sonining ko'payishi aniqlandi, bu og'ir tizimli yallig'lanishni aks ettiradi, balki trombotsitlarning funktsional faolligini ham ko'rsatadi [132]. Buni COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda ushbu tizimning ishlashi sezilarli darajada oshgani tasdiqladi. Shunday qilib, COVID-19 fonida koagulyatsiya va trombotsitlar gemostaz ko'rsatkichlari COVID-19 bo'lmagan bemorlarga nisbatan ushbu tizimlarning o'rganilayotgan ko'rsatkichlarining yuqori faolligiga nisbatan aniqroq destabilizatsiyasi bilan tavsiflanadi [133].

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Gaydishev, I. Анализ и обработка данных [Текст] / I. Gaydishev. — СПб: Питер, 2001. — 752 с.
2. Gordiyenko, A. I. Gordiyenko Взаимосвязь между уровнями антител к липополисахариду и аутоантител к ДНК у больных вульгарной пузырчаткой [Текст] / A. A. Gordiyenko, O. A. Pritulo, V. A. Beloglazov, A. A. Bakova va boshqalar] // Имунология та алергология. - 2002. - №4. — С. 67-72.
3. Zabolotskix, I. B. Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации [Текст] / I. B. Zabolotskix, Ye. M. Shifman — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 960 с.
4. Ivanter, E. V. Основы биометрии: введение в статистический анализ биологических явлений и процессов [Текст] / Э. Е. V. Ivanter, A. V. Korosov. Петрозаводск: ПетрГУ. —1992. — 168 с.
5. Ipatov, A. I. О возможном прогностическом значении показателей антиэндотоксинового иммунитета при остром инфаркте миокарда [Текст] / Ipatov, A. I. // Клин. медицина. — 2000. - №4. — С. 33-38.
6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Учебник
7. / под ред. V. V. Zvereva, A. S. Bikova. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — с. 700.
8. Petrov, A. A. Генетический полиморфизм CD14, TNF α и FCGR2A у больных гриппом А H1N1 в Забайкальском крае / A. A. Petrov, N. N. Strambovskaya, A. V. Govorin, Yu. A. Vitkovskiy // Медицинская иммунология. — 2011. — Т.13. — №1. — С. 83-86.
9. Pokusayeva, D. P. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе / Д. D. P. Pokusayeva, I. A. Anixovskaya, L. A. Korobkova // Физиология человека. — 2019. — Т. 45. — №5. — С. 543-551.

10. Sergiyenko, V. I. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст]/ Sergiyenko V.I., Bondareva I.B. — М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 256 с.
11. Shaxmardanov, M. Z. Эпидемиология COVID-19 / М. Z. Shaxmardanov, V. V. Nikiforov, A. A. Skryabina [va bosh] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2021. — Т. 26. — № 1. — С. 5-14.
12. Эндотоксин-связывающие системы крови [Текст] / А.А. Rudik [va bosh]// 157 Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1990. - №11. — С. 100-105.
13. Yakovlev, M.Y. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления [Текст] // Казан. мед. журн. — 1988. - №5. — С. 353 - 358.
14. Yakovlev, M.Y. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. — М.: Наука; 2021.
15. Aboudounya, M. M. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS- CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation / M. M. Aboudounya, R. J. Heads // Mediators Inflamm. — 2021. — 2021. — P. 8874339.
16. Adamik, B. The importance of early detection of endotoxemia / B. Adamik, J. Smiechowicz, A. Kubler // Innate Immunity. — 2016. — Vol. 22. — №7. — P. 503-509.
17. Adcock, I. M. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma / I. M. Adcock, S. J. Lane, C. R. Brown [et al.] // J Exp Med. — 1995. — Vol. 182. — №6. — P. 1951-1958.
18. Agwunobi, A. O. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia / A. O. Agwunobi, C. Reid, P. Maycock [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2000. — Vol. 85. — P. 3770-3778.

19. Akgun, E. Proteins associated with neutrophil degranulation are upregulated in nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2 patients / E. Akgun, M. B. Tuzuner, B. Sahin, M. Kilercik [et al.] // PLoS One. — 2020. — Vol. 15. — №10. — P. e0240012.
20. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // Cell. — 2006. — Vol. 124. — №4. — P. 783-801
21. Alenina, N. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models / N. Alenina, M. Bader // Neurochem Res. — 2019. — Vol. 44. — №6. — P.1323–1329.
22. Alexopoulou, L. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3 / L. Alexopoulou, A. C. Holt, R. Medzhitov, R. A. Flavell // Nature. — 2001. — Vol. 413. — №6857. — P. 732–738.
23. Arner, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. / P. Arner // Ann Med. — 1995. — Vol.27. — №4. — P. 435- 438.
24. Arpino, V. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis / V. Arpino, M. Brock, S. E. Gill // Matrix Biology. — 2015. — Vol. 44. — P. 247-254.
25. Arribas, S. M. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. / S. M. Arribas, A. Hinek, M. C. González // Pharmacol. Ther. —2006. — Vol. 111. — № 3. —P. 771-791.
26. Ashburn, D. D. Pulmonary system and obesity / D. D. Ashburn, A. DeAntonio, M. J. Reed // Crit Care Clin. — 2010. — Vol. 26. — №4. — P. 597-602.
27. Aulakh, G.K. Neutrophils in the lung: "the first responders" / G. K. Aulakh // Cell Tissue Res. — 2018. — Vol. 371. — P. 577e88
28. Baldwin, A.K. Elastic fibres in health and disease / A. K. Baldwin,

- A. Simpson, R. Steer, S. A. Cain, C. M. Kielty // *Expert Rev. Mol. Med.* — 2013. — Vol. 15. — P. e8.
29. Barnes, P.J. Glucocorticosteroids / P. J. Barnes // *Handb Exp Pharmacol.*
— 2017. — Vol. 237. — P. 93-115.
30. Barnes, P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56. — №4. — P. 515-548.
31. Ben-Ali, M. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients / M. Ben-Ali, M. R. Barbouche, S. Bousnina, A. Chabbou, K. Dellagi // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 625–626.
32. Bertola, A. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients /
A. Bertola, T. Ciucci, D. Rousseau [et al.] // *Diabetes.* — 2012. — Vol. 61. — №9. — P. 2238-2247.
33. Bhattacharyya, S. TLR4-dependent fibroblast activation drives persistent organ fibrosis in skin and lung / S. Bhattacharyya, W. Wang, W. Qin [et al.] // *JCI Insight.* — Vol. 3. — №13. — P. e98850.
34. Biancardi, V. C. The interplay between angiotensin II, TLR4 and hypertension / V. C. Biancardi, G. F. Bomfim, W. L. Reis, S. al-Gassimi, K. P. Nunes // *Pharmacological Research.* — 2017. — Vol. 120. — P. 88–96.
35. Blanco-Melo, D. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Moller [et al.] // *Cell.* — 2020. — Vol. 181. — №5. — P. 1036–45.e9.
36. Bowman, E.R. Levels of Soluble CD14 and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 May Be Predictive of Death in Severe Coronavirus Disease 2019 / E.
R. Bowman, C. M. A. Cameron, A. Avery [et al.] // *J Infect Dis.* — 2021.

—Vol.223.

— №5. — P. 805-810.

37. Brehm, A. Cathepsin G degradation of phospholipid transfer protein (PLTP) augments pulmonary inflammation / A. Brehm, P. Geraghty, M. Campos, I. Garcia-Arcos [et al.] // FASEB J. — 2014. — Vol. 28. — № 5. — P. 2318-2331.

38. Brenchley, J.M. Microbial translocation across the GI tract / J. M. Brenchley, D. C. Douek // Annu Rev Immunol. — 2012. — Vol. 30. — P. 149-173.

39. Bufler, P. Surfactant protein A and D differently regulate the immune response to nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* and its lipopolysaccharide / P. Bufler, B. Schmidt, D. Schikor, A. Bauernfeind [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. — 2003.

— Vol. 28. — P. 249-256.

40. Burster, T. Cathepsin G: roles in antigen presentation and beyond / T. Burster, H. Macmillan, T. Hou, B. O. Boehm, E. D. Mellins // Mol Immunol. — 2010.

—Vol.47. — P. 658–65.

41. Canadas, O. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. / O. Canadas, K. M. Keough, C. Casals // Biophys. — 2011. — Vol. 100. — P. 108-116.

42. Cani, P. D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance /

P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // Diabetes. — 2007. — Vol.56. — P. 1761- 1772.

43. Cantan, B. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit / B. Cantan, C. E. Luyt, I. Martin-Loeches // Semin Respir Crit Care Med. — 2019. — Vol.40. — P. 488–497.

44. Cantini, F. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate

- pneumonia; multicentre study / F. Cantini, L. Niccoli, C. Nannini // The Journal of infection. — 2020. — Vol.81. — № 4. — P. 647–679.
45. Chehimi, M. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases / M. Chehimi, H. Vidal, A. Eljaafari // J Clin Med. — 2017. — Vol. 6. — № 7. — P. 68.
 46. Choudhury, A. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARSCoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs / A. Choudhury, S. Mukherjee // Journal of Medical Virology. — 2020. — Vol. 92. — № 10. — P. 2105–2113.
 47. Chow, J. C. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide induced signal transduction / J. C. Chow, D. W. Young, D. T. Golenbock, W. J. Christ, F. Gusovsky // The Journal of Biological Chemistry. — 1999. — Vol. 274. — № 16. — P.10689–10692.
 48. Ciesielska, A. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced proinflammatory signaling / A. Ciesielska, M. Matyjek, K. Kwiatkowska // CellMol Life Sci. — 2021. — Vol. 78. — № 4. — P. 1233–1261.
 49. Clementi, N. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury / N. Clement, S.Ghosh, M. De Santis, M. Castelli [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2021. — Vol. 34.
 50. Cox, A. J. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes / A. J. Cox, P. Zhang, D. W. Bowden [et al.] // Diabetes and Metabolism. — 2017. — Vol. 43. — P. 163–166.
 51. d’Hennezel, E. Total Lipopolysaccharide from the Human Gut Microbiome Silences Toll-Like Receptor Signaling / E. d’Hennezel, S. Abubucker, L. O. Murphy, T.W. Cullen // mSystems. — 2017. — Vol. 2. — № 6. — P. e00046–17.
 52. C. J. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2 / C.

- J. da Silva, K. Soldau, U. Christen [et al.] // J Biol Chem. — 2001. — Vol. 276. — № 24. — P. 21129-21135.
53. Dabek, M. Luminal cathepsin g and protease-activated receptor 4: a duet involved in alterations of the colonic epithelial barrier in ulcerative colitis / M. Dabek, L. Ferrier, R. Roka, K. Gecse [et al.] // Am J Pathol. — 2009. — Vol. 175. — № 1. — P.207-14.
54. Dahan, S. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation / S. Dahan, G. Segal, I. Katz [et al.] // Isr Med Assoc J. — 2020. — Vol. 22. — № 8. — P. 494-500.
55. Dandona, P. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes / P. Dandona, A. Aljada, A. Bandyopadhyay // Trends in Immunology. — 2004. — Vol. 25. — P. 4-7.
56. Darenskaya, M. A. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy / M. A. Darenskaya, L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov // Annals of the Russian academy of medical sciences. — 2020. — Vol. 75. — № 4. — P. 318-325.
57. de Kleijn, D. Toll-like receptors in cardiovascular diseases / D. de Kleijn, G. Pasterkamp // Cardiovascular Research. — 2003. — Vol. 60. — № 1. — P. 58–67.
58. Di Lorenzo, F. Activation of Human Toll-like Receptor 4 (TLR4) Myeloid Differentiation Factor 2 (MD-2) by Hypoacylated Lipopolysaccharide from a Clinical Isolate of Burkholderia cenocepacia / F. Di Lorenzo, L. Kubik, A. Oblak [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2015. — Vol. 290. — № 35. — P. 21305-21319.
59. Di Lorenzo, F. The Lipid A from Rhodopseudomonas palustris Strain BisA53 LPS Possesses a Unique Structure and Low Immunostimulant Properties / F. Di Lorenzo, A. Palmigiano, S. Al Bitar-Nehme [et al.] //

Chemistry. —2017. —Vol. 23. —№ 15. — P. 3637-3647.

60. Díaz, E. Impact of Obesity in Patients Infected With 2009 Influenza A (H1N1) / E. Díaz, A. Rodríguez, I. Martin-Loeches [et al.] // Chest. — 2011. — Vol. 139. — № 2. — P. 382-386.

61. Dillon, T.J. Plasma elastin-derived peptide levels in normal adults, children, and emphysematous subjects: physiologic and computed tomographic scan correlates / T. J. Dillon, R. L. Walsh, R. Scicchitano, B. Eckert [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol. 146. — № 5. — P. 1143-1148.

62. Duffaut, C. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators / C. Duffaut, A. Zakaroff-Girard, V. Bourlier [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2009. — Vol. 29. — № 10. — P.1608-1614.

63. Dunzendorfer, S. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor / S. Dunzendorfer, H. K. Lee, K. Soldau, P. S. Tobias // J Immunol. — 2004. — Vol. 173. — № 2. — P. 1166-1170.

64. Eriksson, O. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically ill COVID-19 Patients / O. Eriksson, M. Hultström, B. Persson, M. Lipcsey [et al.] // Thromb Haemost. — 2020. — Vol. 120. — № 12. — P. 1720-1724.

65. Faraday, N. Cathepsin G-dependent modulation of platelet thrombus formation in vivo by blood neutrophils / N. Faraday, K. Schunke, S. Saleem, J. Fu [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — № 8. — P. e71447.

66. Flegal, K. M. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014 / K. M. Flegal, D. Kruszon-Moran, M. D. Carroll [et al.] // JAMA. — 2016. — Vol. 315 — № 21. — P. 2284-2291.

67. Frantz, S. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium / S. Frantz, L. Kobzik, Y. D. Kim [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. — 1999. — Vol. 104. — № 3. — P. 271–

280.

68. Freeman, A. M. Viral pneumonia / A. M. Freeman A. M., T. R. Leigh // In StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL Jr. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286> (дата обращения: 05.03.2022)

69. Frost, R. A. Lipopolysaccharide regulates proinflammatory cytokine expression in mouse myoblasts and skeletal muscle / R. A. Frost, G. J. Nystrom, C. H. Lang // Am J Physiol Integr Comp Physiol. — 2002. — Vol. 283. — № 3. — P. R698- R709.

70. Gallo Marin, B. Predictors of COVID-19 severity: A literature review /B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine, L. Yang [et al.] // Rev Med Virol. — 2021. — Vol. 31. — №1. — P. 1-10.

71. Gao, F. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity / F. Gao,

K. I. Zheng, X. B. Wang [et al.] // Diabetes Care. — 2020. — Vol. 43. — № 7. — P. e72-e74.

72. Gardai, S. J. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation / S. J. Gardai, Y. Q. Xiao, M. Dickinson, J. A. Nick [et al.] // Cell. — 2003. — Vol. 115. — P. 13-23.

73. Gastaldelli, A. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes / A. Gastaldelli, Y. Miyazaki, M. Pettiti [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87. — № 11. — P. 5098-5103.

74. Gioannini, T. L. Isolation of an endotoxin-MD-2 complex that produces Toll-like receptor 4-dependent cell activation at picomolar concentrations [Text] / T.L. Gioannini, A. Teghanemt, D. Zhang, N.P. Coussens [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 2004. — Vol. 101. — P. 4186–4191.

75. Gordienko, A. I. Humoral Anti-Endotoxin Immunity Imbalance as a Probable Factor in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / A. I.

- Gordienko, V. A. Beloglazov, A. V. Kubyshkin [et al.] // Hum Physiol. – 2019. – Vol. 45. – № 3. – P. 337-341.
76. Gottlieb, J. Community-acquired respiratory viruses / J. Gottlieb // Curr Opin Organ Transplant. – 2019. – Vol. 24. – № 3. – P. 311-317.
77. Goutaki, M. The role of TLR4 and CD14 polymorphisms in the pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis in greek infants / M. Goutaki, K. Haidopoulou, S. Pappa [et al.] // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2014. – Vol. 27. – P. 563-572.
78. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / M. F. Gregor, G. S. Hotamisligil // Annu Rev Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P.415-445.
79. Grylls, A. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics / A. Grylls, K. Seidler, J. Neil // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 137. – P. 111334.
80. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708.
81. Gudmann, N. S. Lung tissue destruction by proteinase 3 and cathepsin G mediated elastin degradation is elevated in chronic obstructive pulmonary disease / N. S. Gudmann, T. Manon-Jensen, J. M. B. Sand, C. Diefenbach [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2018. – Vol. 503. – № 3. – P. 1284-1290.
82. Guo, Y. Glucocorticoids Should Be Used With Caution in Patients With SARS-CoV-2 / Y. Guo, Y. Chen, Y. Li // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 564943.
83. Hadjadj, J. Impaired type I interferone activity and inflammatory responses in severe Covid-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 369. – № 6504. – P.718–24

84. Haeberle, H. A. Respiratory syncytial virus-induced activation of nuclear factor-kappaB in the lung involves alveolar macrophages and toll-like receptor 4- dependent pathways / H. A. Haeberle, R. Takizawa, A. Casola [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 186. – № 9. – P. 1199–1206.
85. Harte, A. L. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease / A. L. Harte, N. F. da Silva, S. J. Creely [et al.] // Journal of Inflammation (London England). – 2010. – Vol. 7. – P. 15.
86. Harte, A. L. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects / A. L. Harte, M. C. Varma, G. Tripathi [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 375-382.
87. He, X. TLR4-Upregulated IL-1 β and IL-1RI Promote Alveolar Macrophage Pyroptosis and Lung Inflammation through an Autocrine Mechanism / X. He, Y. Qian, Z. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 31663.
88. He, Z. Lipopolysaccharide induces lung fibroblast proliferation through Toll-like receptor 4 signaling and the phosphoinositide3-kinase-Akt pathway / Z. He, Y. Gao, Y. Deng [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – № 4. – P. e35926.
89. Heinz, A. The action of neutrophil serine proteases on elastin and its precursor / A. Heinz, M. C. Jung, G. Jahreis, A. Rusciani [et al.] // Biochimie. – 2012. – Vol. 94. – № 1. – P. 192-202.
90. Hirsch, H. H. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) / H. H. Hirsch, R. Martino, K. N. Ward, M. Boeckh [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. e327-40.
91. Hodinka, R. L. Respiratory RNA Viruses / R. L. Hodinka // Microbiol Spectr. – 2016. – Vol. 4. – № 4.
92. Hoel, H. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement / H. Hoel, L. Heggelund, D. H. Reikvam [et al.] // J Intern Med. – 2021. – Vol. 289. – №

4. – P. 523-531.

93. Holmskov, U. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense / U. Holmskov, S. Thiel, J. C. Jensenius // *Annu Rev Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 547-578.

94. Hotamisligil, G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – № 5091. – P. 87-91.

95. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu [etal.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497–506.

96. Huang, J. Upregulation of UCP2 Expression Protects against LPS-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes / J. Huang, W. Peng, Y. Zheng // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 2758262.

97. Imai, Y. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury / Y. Imai, K. Kuba, G. G. Neely [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 133. – № 2. – P. 235–249.

98. Jacobs, M. C. Effect of antibiotic gut microbiota disruption on LPS-induced acute lung inflammation / M. C. Jacobs, J. M. Lankelma, N. S. Wolff [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 11. – P. e0241748.

99. Jiang, X. Expression of plasma phospholipid transfer protein mRNA in normal and emphysematous lungs and regulation by hypoxia / X. Jiang, J. d'Armiento, R. K. Mallampalli, J. Mar [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – № 25. – P. 15714-15718.

100. Jin, X. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019 / X. Jin, J. Ren, R. Li, Y. Gao [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 37. – P. 100986.

101. Johansson, A. Polymorphonuclear leukocyte degranulation induced by leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / A. Johansson, R. Claesson, L. Hännström, G. Sandström, S. Kalfas // *J Periodontal Res.* –

2000. – Vol. 35. – № 2. – P. 85-92.

102. Kalil, A. C. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A. C. Kalil, T. F. Patterson // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – № 9. – P.795-807.

103. Kallio, K. A. E. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders / K.A. E. Kallio, K. A. Hätönen, M. Lehto [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2015. – Vol. 52. – № 2. – P. 395-404.

104. Kang, T. J. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients / T. J. Kang, G. T. Chae // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* –2001. – Vol. 31. – P. 53–58.

105. Karan, A. COVID-19 and ethnicity: Does reduced responsiveness to glucocorticoids explain the more aggressive nature of disease among minorities? / A. Karan, K. Ali, K. Rambaran // *Med Hypotheses.* – 2020. – Vol. 144. – P. 110220.

106. Karpova, T. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phosphor-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose / T. Karpova, A. A. de Oliveira, H. Naas [et al.] // *Life Sciences.* – 2020. –Vol. 245. –P. 117365.

107. Kazazian, N. Lupus Autoimmunity and Metabolic Parameters Are Exacerbated Upon High Fat Diet-Induced Obesity Due to TLR7 Signaling / N. Kazazian, Y. Wang, A. Roussel-Queval [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2015.

108. Khan, M. S. Anthocyanins protect against LPS-induced oxidative stress- mediated neuroinflammation and neurodegeneration in the adult mouse cortex / M. S. Khan, T. Ali, M. W. Kim // *Neurochem Int.* – 2016. – Vol. 100. – P. 1-10.

109. Khodir, A. E. A novel role of nifuroxazide in attenuation of sepsis-associated acute lung and myocardial injuries; role of TLR4/NLPR3/IL-1 β signaling interruption / A. E. Khodir, Y. A. Samra, E. Said // *Life Sciences.* – 2020. – Vol. 256. – P. 117907.

110. Kielty, C.M. Catabolism of intact fibrillin microfibrils by neutrophil elastase, chymotrypsin and trypsin / C. M. Kielty, D. E. Woolley, S. P. Whittaker, C. Shuttleworth // FEBS Lett. – 1994. – Vol. 351. – № 1. – P. 85-89.
111. Kim, H. S. Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity? / H. S. Kim // mBio. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. e03022-20.
112. Kim, J. S. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 / J. S. Kim, J. Y. Lee, J. W. Yang, K. H. Lee [et al.] // Theranostics. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 316-329.
113. Kissebah, A. H. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity / A. H. Kissebah, N. Vydelingum, R. Murray [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1982. – Vol. 54. – № 2. – P. 254-260.
114. Kochumon, S. Elevated adipose tissue associated IL-2 expression in obesity correlates with metabolic inflammation and insulin resistance / S. Kochumon, A. Al Madhoun, F. Al-Rashed [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 16364.
115. Kocyigit, A. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients / A. Kocyigit, O. Sogut, E. Durmus [et al.] // Sci Prog. – 2021. – Vol. 104. – № 2. – P. 368504211026119.
116. Kong, X. Activation of autophagy attenuates EtOH-LPS-induced hepatic steatosis and injury through MD2 associated TLR4 signaling / X. Kong, Y. Yang, L. Ren, [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 9292.
117. Korkmaz, B. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions / B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier // Biochimie. – 2008. – Vol. 90. – P. 227–42.
118. Kratz, M. Metabolic dysfunction drives an echanistically distinct

- proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages / M. Kratz, B. R. Coats, K. B. Hisert [et al.] // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 614-625.
119. Krogh-Madsen, R. Effect of short-term intralipid infusion on the immuneresponse during low-dose endotoxemia in humans / R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, T. Akerstrom [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* –2008. – Vol. 294. – P. 371-379.
120. Kumar, A. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19 / A. Kumar, P. Prasoon, C. Kumari, V. Pareek [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. № 3.– P. 1343-1350.
121. Kunz, H. E. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity / H. E. Kunz, C.R. Hart, K. J. Gries [et al.] // *Am J Physiol Metab.* – 2021. –Vol. 321. –№ 1. – P. E105-E121.
122. Kuzmich, N. N. TLR4 signaling pathway modulators as potentialtherapeutics in inflammation and sepsis / N. N. Kuzmich, K. V. Sivak, V. N. Chubarev, Y. B. Porozov [et al.] // *Vaccines.* – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 34.
123. Landmann, R. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock / R. Landmann, W. Zimmerli, S. Sansano [etal.] // *J Infect Dis.* – 1995. – Vol. 171. – № 3. – P. 639-644.
124. Langford, B. J. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapidreview and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan, V. Leung [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* –2021. – Vol. 27. № 4 . – P. 520-531.
125. Lembo-Fazio, L. Bradyrhizobium Lipid A: Immunological Properties and Molecular Basis of Its Binding to the Myeloid Differentiation Protein-2/Toll-Like Receptor 4 Complex / L. Lembo-Fazio, J. M. Billod, F. Di Lorenzo [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1888.
126. Lemieux, I. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future / I. Lemieux, J. P. Després // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 3501.

127. Lepper, P. M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock / P. M. Lepper // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – № 7. – P. 824-33.
128. Leung, W. K. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome- associated coronavirus infection / W. K. Leung, K. F. To, P. K. Chan [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – № 4. – P. 1011-7.
129. Li, X. X. Toll-like receptor 4 promotes fibrosis in bleomycin-induced lung injury in mice / X. X. Li, D. Y. Jiang, X. X. Huang, S. L. Guo [et al.] // *Genetics and Molecular Research.* – 2015. – Vol. 14. – № 4. – P. 17391–17398.
130. Li, Y. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals / Y. Li, S. L. Deng, Z. X. Lian, K. Yu // *Cells.* – 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 576.
131. Lighter, J. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – № 15. – P. 896-897.
132. Liu, J. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice / J. Liu, A. Divoux, J. Sun [et al.] // *Nat Med.* – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 940-945.
133. Liu, X. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: A prospective study among middle-aged and older Chinese / X. Liu, L. Lu, P. Yao [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57. – P. 1834-1841.
134. Liu, Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Liu, X. Du, J. Chen, Y. Jin [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81. – № 1. – P. e6-e12.
135. Lloyd-Jones, K. L. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide / K. L. Lloyd-Jones, M. M. Kelly, P. Kubes // *J Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – № 2. – P. 1446-1453.

136. López-Boado, Y. S. Neutrophil serine proteinases cleave bacterial flagellin, abrogating its host response-inducing activity / Y. S. López-Boado, M. Espinola, S. Bahr, A. Belaaouaj // *The Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 172. – № 1. – P. 509-515.
137. Louie, J. K. A Novel Risk Factor for a Novel Virus: Obesity and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) / J. K. Louie, M. Acosta, M. C. Samuel [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 52. – № 3. – P. 301-312.
138. Lu, Y.C. LPS/TLR4 signal transduction pathway / Y. C. Lu, W. C. Yen, P. S. Ohashi // *Cytokine*. – 2008. – Vol. 42. – P. 145-151.
139. Lumeng, C. N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / C. N. Lumeng, J. L. Bodzin, A. R. Saltiel // *J Clin Invest*. – 2007. – Vol. 117. – № 1. – P. 175-184.
140. Luo, Y. P. Hemin inhibits NLRP3 inflammasome activation in sepsis-induced acute lung injury, involving heme oxygenase-1 / Y. P. Luo, L. Jiang, K. Kang [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 24–32.
141. Luyt, C. E. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management, and outcome / C. E. Luyt, A. Combes, J. L. Trouillet, A. Nieszkowska, J. Chastre // *Presse Med*. – 2011. – Vol. 40. – P. e561–e568.
142. Mantovani, A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M. A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon // *Nat Rev Immunol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 519–31.
143. Manzel, A. Role of «Western diet» in inflammatory autoimmune diseases / A. Manzel, D. N. Muller, D. A. Hafler [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 404.
144. Maretzky, T. ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and beta-catenin translocation / T. Maretzky, K. Reiss, A. Ludwig, J. Buchholz [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2005. – Vol. 102. – № 26. – P. 9182-7.

145. Martin, L. Heart in sepsis: molecular mechanisms, diagnosis and therapy of septic cardiomyopathy / L. Martin, M. Derwall, C. Thiemermann, T. Schürholz // *Anaesthesist*. – 2017. – Vol. 66. – № 7. – P. 479–490.
146. Maryanoff, B. E. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation / B. E. Maryanoff, L. de Garavilla, M. N. Greco, B. J. Haertlein [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – №3. – P. 247-253.
147. McGonagle, D. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19. – № 6. – P. 102537.
148. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1033–4.
149. Meiler, C. Different effects of a CD14 gene polymorphism on disease outcome in patients with alcoholic liver disease and chronic hepatitis C infection / C. Meiler, M. Muhlbauer, M. Johann // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6031-7.
150. Molinaro, A. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity / A. Molinaro, O. Holst, F. Di Lorenzo [et al.] // *Chem A Eur J.* – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 500-519.
151. Molteni, M. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation / M. Molteni, S. Gemma, C. Rossetti // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6978936.
152. Mongraw-Chaffin, M. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study / M. Mongraw-Chaffin, K. G. Hairston, A. J. G. Hanley [et al.] // *Obesity*. – 2021. – Vol. 29. – № 7. – P. 1195-1202.

153. Monte, S. V. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus / S. V. Monte, J. A. Caruana, H. Ghanim [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol. 151. – P. 587-593.
154. Moreira, A. P. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia / A. P. Moreira, T. F. Texeira, A. B. Ferreira [et al.] // *Br J Nutr*. – 2012. – Vol. 108. – № 5. – P. 801-809.
155. Morikawa, A. Augmentation of nitric oxide production by gamma interferon in a mouse vascular endothelial cell line and its modulation by tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide / A. Morikawa, N. Koide, Y. Kato [et al.] // *Infect Immun*. – 2000. – Vol. 68. – № 11. – P. 6209-14.
156. Morrison, D. C. Evidence for antibiotic-mediated endotoxin release as a contributing factor to lethality in experimental gram-negative sepsis / D. C. Morrison, S. E. Bucklin // *Scand J Infect Dis Suppl*. – 1996. – Vol. 101. – P. 3-8.
157. Munford, R. S. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? / R. S. Munford // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76. – P. 454-465.
158. Mussap, M. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers / M. Mussap, A. Noto, M. Fravega, V. Fanos // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 2. – P. 12-14.
159. Nagpal, R. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet / R. Nagpal, T. M. Newman, S. Wang [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-9.
160. Nara, N. Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice

- ameliorates obesity-induced insulin resistance / N. Nara, Y. Nakayama, S. Okamoto [et al.] // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282. – № 42. – P. 30794-30803.
161. Nawaz, A. CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors / A. Nawaz, A. Aminuddin, T. Kado [et al.] // *Nat Commun.* – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 286.
162. Nguyen-Van-Tam, J. S. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009) / J. S. Nguyen-Van-Tam, P. J. M. Openshaw, A. Hashim [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – № 7. – P. 645-651.
163. Nishimura, M. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll- like receptors and related genes / M. Nishimura, S. Nait // *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* – 2005. – Vol. 28. – № 5. – P. 886–892.
164. Nishimura, S. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki [et al.] // *Nat Med.* – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 914-920.
165. Noris, M. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact / M. Noris, A. Benigni, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98. – № 2. – P. 314-322.
166. Okorokov, P. L. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport / P. L. Okorokov, I. A. Anychovskaya, M. M. Yakovleva [et al.] // *Hum Physiol.* – 2012. – Vol. 38. – № 6. – P. 649-655.
167. Oliva, A. Low-Grade Endotoxemia and Thrombosis in COVID-19 / A. Oliva, V. Cammisotto, R. Cangemi, D. Ferro [et al.] // *Clin Transl Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 12. – № 6. – P. e00348.
168. Oram, J.F. An amphipathic helical region of the N-terminal barrel of phospholipid transfer protein is critical for ABCA1-dependent cholesterol

- efflux / J. F. Oram, G. Wolfbauer, C. Tang, W. S. Davidson, J. J. Albers // J. Biol.Chem. – 2008. – Vol. 283. – № 17. – P. 11541-11549.
169. Ouchi, N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // Nat Rev Immunol. – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 85-97.
170. Owen, C. A. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis / C. A.Owen, E. J. Campbell // J Leukoc Biol. – 1999. – Vol. 65. – № 2. – P. 137-150.
171. Paik, J. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible Mdr1a^{-/-} male mice / J. Paik, Y. Fierce, P. M. Treuting [et al.] // J Nutr. – 2013. – Vol. 143. – № 8. – P. 1240-1247.
172. Pallach, M. Structure and inflammatory activity of the LPS isolated from *Acetobacter pasteurianus* CIP103108 / M. Pallach, F. Di Lorenzo, F. A. Facchini [et al.]// International Journal of Biological Macromolecules. – 2018. – Vol. 119. – P. 1027- 1035.
173. Panda, A. K. CD14 (C-159T) polymorphism is associated with increased susceptibility to SLE, and plasma levels of soluble CD14 is a novel biomarker of disease activity: A hospital-based case-control study / A. K. Panda, R. Tripathy, B. K. Das // Lupus. – 2021. – Vol. 30. – № 2. – P. 219-227.
174. Park, B. S. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex / B. S. Park, D. H. Song, H. M. Kim [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 458. – P. 1191-1195.
175. Park, E. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation / E. Park, S.W. Chung // Cell Death Dis. – 2019. – Vol. 10. – № 11. – P. 822.
176. Pati, A. A CD14 Polymorphism (C-159T rs2569190) Is Associated With SARS-CoV-2 Infection and Mortality in the European Population / A.

Pati, S. Padhi, D. Panda, S. Suvankar, A. K. Panda // J Infect Dis. – 2021. – Vol. 224. – № 5. – P. 921- 922.

177. Patra, M. C. Toll-like receptorinduced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases / M. C. Patra, M. Shah, S. Choi // Seminars in Cancer Biology. – 2020. – Vol. 64. – P. 61–82.

178. Pawlinski, R. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis / R. Pawlinski, N. Mackman // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32. – № 5. – P. S293-S297.

179. Petrakis, D. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review) / D. Petrakis, D. Margină, K. Tsarouhas [et al.] // Mol Med Rep. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 9-19.

180. Petruk, G. SARS-CoV-2 Spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity / G. Petruk, M. Puthia, J. Petrlova, A. Strömdahl [et al.] // Journal of Molecular Cell Biology. – 2020. – Vol. 2. – № 12. – P. 916-932.

181. Popescu, C. M. Are community acquired respiratory viral infections an underestimated burden in hematology patients? / C. M. Popescu, A. L. Ursache, G. Feketea, C. Bocsan [et al.] // Microorganisms. – 2019. – Vol. 7. – № 11. – P. 521.

182. Popkin, B. M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships / B. M. Popkin, S. Du, W.D. Green [et al.] // Obes Rev. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. e13128.

183. Pussinen, P. J. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes / P. J. Pussinen, A. S. Havulinna, M. Lehto [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 392-397.

184. Qin, K. GRP78 Impairs Production of Lipopolysaccharide-Induced

- Cytokines by Interaction with CD14 / K. Qin, S. Ma, H. Li [et al.] // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 579.
185. Qiu, Q. Activation of NLRP3 inflammasome by lymphocytic microparticles via TLR4 pathway contributes to airway inflammation / Q. Qiu, Z. Yang, F. Cao [et al.] // Experimental Cell Research. – 2020. – Vol. 386. – № 2. – P. 111737.
 186. Ramamoorthy, S. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease / S. Ramamoorthy, J. A. Cidlowski // Rheumatic Diseases Clinics of North America. – 2016. – Vol. 42. – № 1. – P. 15–31.
 187. Ramkhalawon, B. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity / B. Ramkhalawon, E. J. Hennessy, M. Ménager [et al.] // Nat Med. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 377-384.
 188. Richardson, S. Presenting characteristics, comorbidities, outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052–9.
 189. Rønnow, S. R. Specific elastin degradation products are associated with poor outcome in the ECLIPSE COPD cohort / S. R. Rønnow, L. L. Langholm, J. M. B. Sand, J. Thorlacius-Ussing [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 4064.
 190. Roos, A. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum / A. Roos, L. H. Bouwman, J. Munoz // Mol. Immunol. – 2003. – Vol. 39. – P. 655-668.
 191. Rosadini, C. V. Early innate immune responses to bacterial LPS / C. V. Rosadini, J. C. Kagan // Current Opinion in Immunology. – 2017. – Vol. 44. – P. 14–19.
 192. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – № 5.

– P. 846–8.

193. Rutting, S. Obesity alters the topographical distribution of ventilation and the regional response to bronchoconstriction / S. Rutting, S. Mahadev, K. O. Tonga [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 128. – № 1. – P. 168-177.

194. Ruuskanen, O. Viral pneumonia / O. Ruuskanen, E. Lahti, L. C. Jennings, D. R. Murdoch // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1264–1275.

195. Schriver, E. E. Comparison of elastin peptide concentrations in body fluids from healthy volunteers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. E. Schriver, J. M. Davidson, M. C. Sutcliffe, B. B. Swindell, G. R. Bernard

// *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145. – № 4. – P. 762-766.

196. Schumann, R.R. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein / R.R. Schumann, S.R. Leong, G.W. Flaggs [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 249. – № 4975. – P. 1429-1431.

197. Segal, A. W. How neutrophils kill microbes / A. W. Segal // *Annu Rev Immunol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 197-223.

198. Seren, S. Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non-COVID-19 and COVID-19 pneumonia / S. Seren, L. Derian, I. Keleş, A. Guillon [et al.] // *Eur Respir J*. – 2021. – Vol. 57. – № 4. – P. 2003755.

199. Shirakawa, K. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one- step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients/ K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2011. – Vol. 49. – № 5. – P. 937-939.

200. Simonnet, A. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 1195-1199.

201. Sodhi, C. P. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs

inactivation of des-Arg bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration /

C. P. Sodhi, C. Wohlford-Lenane, Y. Yamaguchi, T. Prindle [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2018. – Vol. 314. – № 1. – P. 17-31.

202. Sohn, K. M. COVID-19 patients upregulate toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling that mimics bacterial sepsis / K. M. Sohn, S. G. Lee, H. J. Kim [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2020. – Vol. 35. – № 38. – P. e343.

203. Sokolowska, M. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) / M. Sokolowska, Z. M. Lukasik // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 10. – P. 2445-2476.

204. Son, E. D. Cathepsin G increases MMP expression in normal human fibroblasts through fibronectin fragmentation, and induces the conversion of proMMP-1 to active MMP-1 / E. D. Son, H. Kim, H. Choi, S. H. Lee [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2009. – Vol. 53. – № 2. – P. 150-2.

205. Song, M. J. Activation of toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes / M. J. Song, K. H. Kim, J. M. Yoon, J. B. Kim // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – Vol. 346. – P. 739-745.

206. Stefanovic-Racic, M. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c⁺ cells in adipose tissue and liver / M. Stefanovic-Racic, X. Yang, M. S. Turner [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61. – № 9. – P. 2330-2339.

207. Stoller, J. K. A review of α 1-antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 185. – № 3. – P. 246-259.

208. Swee, M.H. Developmental regulation of elastin production / M.H. Swee, W.C. Parks, R.A. Pierce // *J. Biol. Chem*. – 1995. – Vol. 270. – № 25.

– P. 14899- 14906.

209. Tan, Y. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide / Y. Tan, J.C. Kagan // *Mol Cell*. – 2014. – Vol. 54. – № 2. – P. 212-223.

210. Tavener, S. A. Cellular and molecular mechanisms underlying LPS-associated myocyte impairment / S. A. Tavener, P. Kubes // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 290. – № 2. – P. H800–H806.

211. Teixeira, J. P. Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets / J. P. Teixeira, S. Barone, K. Zahedi, M. Soleimani // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 2242.

212. Teixeira, P. C. Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in severe COVID-19 patients / P. C. Teixeira, G. P. Dorneles, P. C. Santana Filho, I. M. da Silva [et al.] // *Int Immunopharmacol*. – 2021. – Vol. 100. – P. 108125.

213. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report / RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W. S. Lim [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693-704.

214. Thompson, M. Increased cardiomyocyte intracellular calcium during endotoxin cardiac dysfunction in guinea pigs / M. Thompson, A. Kliever, D. Maass [et al.] // *Pediatric Research*. – 2000. – Vol. 47. – № 5. – P. 669–676.

215. Timmermans, S. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the Renin Angiotensin system / S. Timmermans, J. F. Bogie, T. Vanmierlo [et al.] // *J Neuroimmune Pharmacol*. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – P. 209-217.

216. Triplette, M. Emphysema and soluble CD14 are associated with pulmonary nodules in HIV-infected patients: implications for lung cancer screening / M. Triplette, K. M. Sigel, A. Morris [et al.] // *AIDS*. – 2017. – Vol. 31. – № 12. – P. 1715-1720.

217. Tsai, C.C. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism / C.C. Tsai, W. P. McArthur, P. C. Baehni, B. F. Hammond, N. S. Taichman // *Infect Immun.* – 1979. – Vol. 25. – № 1. – P. 427-439.
218. Turner, N. A. Inflammatory and fibrotic responses of cardiac fibroblasts to myocardial damage associated molecular patterns (DAMPs) / N. A. Turner // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 94. – P. 189–200.
219. Twig, G. Body mass index and infectious disease mortality in midlife in a cohort of 2.3 million adolescents / G. Twig, N. Geva, H. Levine [et al.] // *International Journal of Obesity.* – 2018. – Vol. 42. – № 4. – P. 801-807.
220. Ulbrich, H. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease / H. Ulbrich, E.E. Eriksson, L. Lindbom // *Trends Pharmacol Sci.* – 2003. – Vol. 24. – № 12. – P. 640-647.
221. Van Gaal, L. F. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease / L. F. Van Gaal, I. L. Mertens, E. Christophe // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 875-880.
222. Vianna, R. C. Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: impact on cytokines and endotoxin release / R. C. Vianna, R. N. Gomes, F. A. Bozza, R. T. Amâncio [et al.] // *Shock.* – 2004. – Vol. 21. – № 2. – P. 115-20.
223. Villar, J. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019 / J. Villar, M. Confalonieri // *Crit Care Explor.* – 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. e0111.
224. Vuletic, S. PLTP regulates STAT3 and NFκB in differentiated THP1 cells and human monocyte-derived macrophages. *Biochim* / S. Vuletic, W. Dong, G. Wolfbauer, C. Tang, J. Albers // *Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1813. – № 10. – P. 1917-1924.
225. Wang, C. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a

- national cross-sectional study / C. Wang, J. Xu, L. Yang, Y. Xu [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1706–1717.
226. Wang, J. Cathepsin G activity lowers plasma LDL and reduces atherosclerosis / J. Wang, S. Sjöberg, T. T. Tang, K. Öörni [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1842. – № 11. – P. 2174-83.
227. Wang, R. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells / R. Wang, A. Zagariya, O. Ibarra-Sunga, C. Gidea [et al.] // *Am J Physiol*. – 1999. – Vol. 276. – P. L885–89.
228. Winer, S. Obesity predisposes to Th17 bias / S. Winer, G. Paltser, Y. Chan [et al.] // *Eur J Immunol*. – 2009. – Vol. 39. – № 9. – P. 2629-2635.
229. Wise, S.G. Tropoelastin: a versatile, bioactive assembly module / S.G. Wise, G.C. Yeo, M.A. Hiob, J. Rnjak-Kovacina [et al.] // *Acta Biomater*. – 2014. – Vol. 10. – № 4. – P. 1532-1541.
230. Wong, M. H. Differential response of primary alveolar type I and type II cells to LPS stimulation / M. H. Wong, M. D. Johnson // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. e55545.
231. Wright, S.D. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein / S.D. Wright, R.A. Ramos, P.S. Tobias [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 249. – № 4975. – P. 1431-1433.
232. Wu, Y. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples / Y. Wu, C. Guo, L. Tang [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 5. – № 5. – P. 434-5.
233. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 1239–1242.
234. Yang, R. Toll-like receptor 4 contributes to a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts and is associated with autophagy after myocardial infarction in a mouse model / R. Yang, Z. Song, S. Wu, Z. Wei, Y. Xu, X. Shen // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 279. – P. 23–31.

235. Yang S. C., Luteolin attenuates neutrophilic oxidative stress and inflammatory arthritis by inhibiting Raf1 activity / S. C. Yang, P. J. Chen, S. H. Chang, Y. T. Weng [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 154. – P. 384-396.
236. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. 607-613.
237. Yuan, F. F. High prevalence of the CD14-159CC genotype in patients infected with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus / F. F. Yuan, I. Boehm, P. K. Chan [et al.] // *Clin Vaccine Immunol*. – 2007. – Vol. 14. – P. 1644-5.
238. Yuan S.Y. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability / S.Y. Yuan // *Vascul Pharmacol*. – 2002. – Vol. 39. – № 4-5. – P. 213- 223.
239. Zamolodchikova, T. S. Human cathepsin G – multifunctional immunity protease / T. S. Zamolodchikova, S. M. Tolpygo, B. B. Shoibonov, A. V. Kotov // *Immunologiya*. – 2018. Vol. 39. – P. 151–7.
240. Zaninotto, M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients / M. Zaninotto, M. M. Mion, C. Cosma [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 507. – P. 161-163.
241. Zanoni, I. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation / I. Zanoni, F. Granucci // *Front Cell Inf Microbiol*. – 2013. – Vol. 3. – P. 32.
242. Zhang, J. [Serpins as important protective factors in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome] / J. Zhang, C. Xu, G. Zhang, Y. Luo [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2021. – Vol. 33. – № 3. – P. 368-372.
243. Zhao, J. Contribution of CD14-159C/T polymorphism to tuberculosis susceptibility: a meta-analysis / J. Zhao, G. Lin, W. H. Zhang, M. Ge, Y. Zhang // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2013. – Vol. 17. – P. 1472-8.

244. Zou, N. Critical role of extracellular heat shock cognate protein 70 in the myocardial inflammatory response and cardiac dysfunction after global ischemia- reperfusion / N. Zou, L. Ao, J. C. Cleveland [et al.] // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. – 2008. – Vol. 294. – № 6. – P. H2805–H2813.
245. Zuo, T. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization / T. Zuo, F. Zhang, G. C. Y. Lui [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159. – № 3. – P. 944-955.e8.