

## Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве

Т.Н. Сафонова, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Г.В. Зайцева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Н.П. Кинтюхина, <https://orcid.org/0000-0002-2740-2793>, natakint@yandex.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б

### Резюме

**Введение.** Доступность объективной оценки микроциркуляторного русла возможна при исследовании сосудов конъюнктивы. Это особенно актуально у лиц, перенесших COVID-19 и имеющих заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией.

**Цель исследования** – изучить микроциркуляцию в конъюнктиве после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** Обследовано 83 пациента с перенесенной коронавирусной инфекцией, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Пациенты 1-й группы (n = 42) – с постковидными изменениями конъюнктивы: выраженной инъекцией глазного яблока, хемозом, микрогеморрагиями, фолликулезом тарзальной и бульбарной конъюнктивы, наличием узелкового образования (фликтены), незначительным отеком эпителия роговицы и сопутствующими заболеваниями в анамнезе: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом. Пациенты 2-й группы (n = 41) – с отсутствием сопутствующих заболеваний в анамнезе и аналогичными постковидными изменениями конъюнктивы. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (n = 30). Всем исследуемым была проведена лазерная доплеровская флоуметрия бульбарной конъюнктивы через 3, 6, 12 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

**Результаты.** По сравнению с контрольной группой лиц, через 3 мес. в обеих группах выявлены микроциркуляторные нарушения: 1-я группа – субкомпенсированные, 2-я группа – декомпенсированные. В 1-й группе через 6 и 12 мес. сохранялись нарушения в стадии субкомпенсации, которые сопровождалась ростом напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляции: показатель М соответствовал нормальным значениям, а значения  $\sigma$  и  $K_v$  были выше нормы. Через 6 мес. во 2-й группе отмечена компенсация микроциркуляторных нарушений (показатели М,  $\sigma$ ,  $K_v$  в норме), которые сохранялись и к 12 мес. наблюдения.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией процессы восстановления микроциркуляторного русла замедлены.

**Ключевые слова:** микроциркуляция конъюнктивы, COVID-19, постковидный синдром, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П. Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве. *Медицинский совет.* 2022;16(14):206–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva

Tatiana N. Safonova, <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>, safotat@mail.ru

Galina V. Zaitseva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>, privezentseva.galya@mail.ru

Natalia P. Kintyukhina, <https://orcid.org/0000-0002-2740-2793>, natakint@yandex.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

### Abstract

**Introduction.** The availability of an objective assessment of the microcirculatory bed is possible when examining the vessels of the conjunctiva. This is especially true in individuals who have had COVID-19 and have diseases associated with endothelial dysfunction.

**Aim.** To study the microcirculation in the conjunctiva after a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

**Materials and methods.** 83 patients with a history of coronavirus infection were examined. Patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of comorbidities. Group 1 patients (n = 42) with post-COVID changes in the conjunctiva

(severe injection of the eyeball, chemosis, microhemorrhagia, folliculosis of the tarsal and bulbar conjunctiva, the presence of a nodular formation (conflicts), slight edema of the corneal epithelium) and a history of concomitant diseases: arterial hypertension, diabetes, coronary heart disease, atherosclerosis. Group 2 patients (n = 41) with no history of concomitant diseases and similar post-COVID changes in the conjunctiva. The control group consisted of healthy volunteers without a history of coronavirus infection (n = 30). All subjects underwent laser Doppler flowmetry of the bulbar conjunctiva 3, 6, 12 months after the coronavirus infection.

**Results and discussion.** In comparison with the control group of persons after 3 months, microcirculatory disorders were detected in both groups (group 1 – subcompensated, group 2 – decompensated). In group 1, after 6 months and 12 months, violations persisted in the subcompensation stage, which were accompanied by an increase in the intensity of the functioning of the regulatory systems of the microcirculation: the M index corresponded to normal values, and the values of  $\sigma$  and Kv were above the norm. After 6 months in group 2, compensation of microcirculatory disorders was noted (indicators M,  $\sigma$ , Kv were normal), which persisted even by 12 months of observation.

**Conclusion.** The data obtained indicate that in patients with concomitant endothelial dysfunction, the processes of restoration of the microvasculature are slowed down.

**Keywords:** conjunctival microcirculation, COVID-19, post-COVID syndrome, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction

**For citation:** Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P. The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):206–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 (coronavirus disease 2019, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) от 12.02.2020) – опасное эпидемическое инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным РНК-содержащим (рибонуклеиновая кислота) вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), обладающее высокой степенью контагиозности и вероятностью развития нарушений функции органов – острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений, сопровождающихся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром) [1, 2]. На фоне гиперкоагуляции при ДВС-синдроме происходит нарушение микроциркуляции в глазном яблоке [3, 4]. Клинически поражение глазной поверхности при SARS-CoV проявляется выраженной инъекцией, хемозом, фолликулезом тарзальной и бульбарной конъюнктивы, появлением узелкового образования (фликтены), незначительным отеком эпителия роговицы [5].

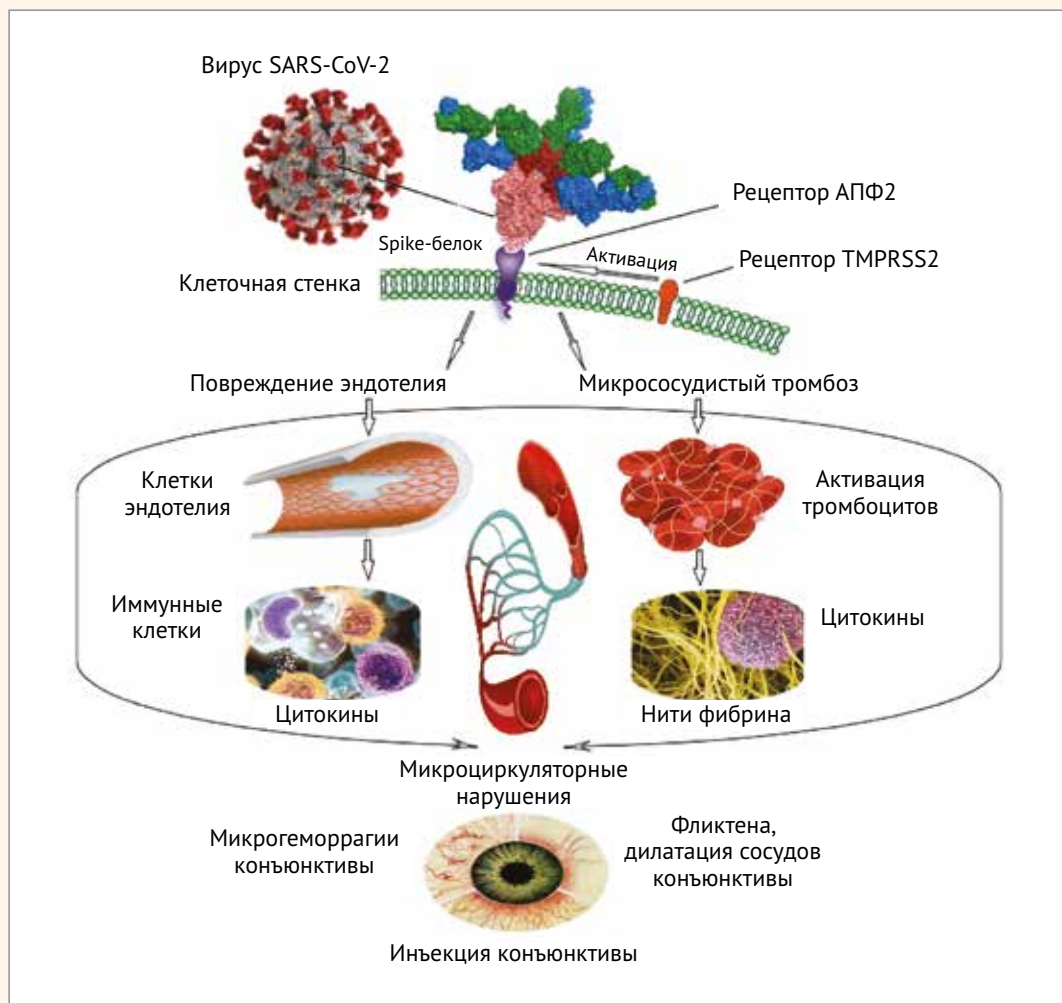
В настоящее время установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток легких, конъюнктивы и эндотелиальных клетках сосудов [6, 7]. Вирусная инфекция приводит к воспалению эндотелиальных клеток (эндотелиит), что запускает иммунные реакции, ответственные за массовое локальное высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 6, IL-1 $\beta$ , IL-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- $\gamma$  индуцируемый белок-10 kDa, IL-17, хемокиновый лиганд-7 (ранее – моноцит-хемотаксический белок-3), антагонист рецептора интерлейкина-1 и т. д.), что ведет

к дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции [8]. Поскольку эндотелий поддерживает гомеостаз крови, его дисфункция приводит к сужению просвета сосудов с последующей ишемией органов и прокоагулянтным состоянием.

Результаты проведенного метаанализа показали, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у инфицированных пациентов были те, в патогенезе которых установлено наличие предшествующей эндотелиальной дисфункции: артериальная гипертензия (17  $\pm$  7%), сахарный диабет (8  $\pm$  6%), ишемическая болезнь сердца (5  $\pm$  4%) [9]. Это объясняет повышенную предрасположенность и менее благоприятный прогноз течения COVID-19 у пожилых пациентов, имеющих вышеперечисленные заболевания [8]. Вариабельный поверхностный spike-белок SARS-CoV-2 обеспечивает связывание с рецептором АПФ2, расположенным на поверхности роговицы и конъюнктивы. Совместная экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза) увеличивает клеточную проницаемость SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV интернализируется и вызывает прямую альтерацию эндотелиальных клеток. Снижение количества свободных рецепторов АПФ2 дополнительно приводит ко вторичному повреждению клеток эндотелия, а цитокиновый шторм, который является гиперреакцией врожденного иммунитета, усугубляет повреждение эндотелия [10–13]. Итогом становятся микрососудистый тромбоз, выпадение нитей фибрина, что наряду с эндотелиальной дисфункцией ведет к развитию микроциркуляторных нарушений [14–16]. Патологические механизмы, лежащие в основе развития микрогеморрагии, фликтены, инъекции, дилатации конъюнктивы [17–19], представлены на рисунке.

Исходя из вышеизложенного, исследования изменений микрососудистых и эндотелиальных повреждений бульбарной конъюнктивы могут сыграть значительную

- **Рисунок.** Механизм поражения микроциркуляторного русла конъюнктивы
- **Figure.** Mechanisms of injury of the conjunctival microvasculature



роль в объяснении патофизиологических механизмов клинического течения поражения глазной поверхности, вызванной COVID-19.

**Цель исследования** – изучить состояние микроциркуляторного русла в конъюнктиве после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 83 пациента с перенесенной коронавирусной инфекцией. Пациенты в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст 53,5 года) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний:

- 1-я группа (n = 42) с постковидными изменениями конъюнктивы (инъекция сосудов глазного яблока, фолликулез тарзальной и бульбарной конъюнктивы, образование фликтены, микрогеморрагии, отек эпителия роговицы) и с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом в анамнезе;

- 2-я группа (n = 41) с аналогичными постковидными изменениями конъюнктивы, но с отсутствием сопутствующих заболеваний в анамнезе.

Для определения контрольных значений показателей кровотока конъюнктивы в исследование были включены 30 добровольцев идентичного полового и возрастного состава без перенесенной коронавирусной инфекции и признаков изменения структур переднего отрезка глаза. Перед исследованием было получено добровольное информированное согласие каждого пациента. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Оценку микроциркуляторного русла во всех группах проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) конъюнктивы на анализаторе периферического кровотока и лимфотока «ЛАЗМА МЦ-1».

Метод ЛДФ основан на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе излучения, рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов [20–22]. В анализаторе осуществля-

ется фильтрация доплеровского сдвига частоты при регистрации обратно отраженного излучения от эритроцитов в микрогемососудах и от рассеивателей лимфообразования в лимфососудах в диапазоне скоростей, соответствующих их движению. Отраженное от статических (неподвижных) компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Метод имеет высокую специфичность и чувствительность и позволяет определить параметры микроциркуляции кровотока и лимфотока: коэффициент вариации, нейрогенные и миогенные осцилляции [23, 24].

В работе изучены основные показатели микроциркуляции: средняя перфузия кровотока (М), среднее колебание перфузии кровотока ( $\sigma$ ), коэффициент вариации кровотока (Кв), изменения которых связаны между собой. Исследования были проведены через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной пациентами коронавирусной инфекции. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoft Office 2007, IBM SPSS Statistics 22. Различия между значениями считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее или равной 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании методом ЛДФ микроциркуляторного русла конъюнктивы в 1-й группе пациентов через 3 мес. после перенесенного заболевания было выявлено наличие субкомпенсированных структурных и гемореологических сдвигов микроциркуляции. Эти изменения проявлялись увеличением притока крови в микроциркуляторное русло и возрастанием средней перфузии кровотока (М на 10,58%), что характерно для гиперемического типа микроциркуляции. Микрогемодинамическое расстройство сопровождалось угнетением модуляции кровотока (понижение  $\sigma$  на 15,89%; Кв – на 24,97%). Через 6 мес. в этой группе пациентов наблюдали нормализацию

перфузии (снижение М на 8,29%), однако выявленное повышение параметров среднего колебания перфузии и коэффициента вариации соответствовало росту напряженности функционирования регуляторных систем микрокровотока. Так, увеличение Кв на 32,53% в сочетании с нормальным значением средней перфузии кровотока М и возрастанием среднего колебания перфузии кровотока  $\sigma$  на 25,32% связывали с усилением активных механизмов контроля, возрастанием энергетики колебательного процесса. Данная напряженность регуляции микроциркуляции не только сохранялась, но и возросла на этапе мониторинга в течение 12 мес. (увеличение  $\sigma$  на 19,15%; Кв – на 18,82%), что позволяло поддерживать значение перфузии и величину М кровотока в пределах нормальных значений, препятствуя формированию декомпенсированных нарушений микроциркуляции и угнетению тканевого кровотока.

В отличие от результатов, полученных при исследовании микроциркуляции в 1-й группе, у пациентов 2-й группы через 3 мес. после перенесенного заболевания выявлен застойный гемодинамический тип микроциркуляции с признаками декомпенсированных изменений микрокровотока, сопровождающийся снижением значения средней перфузии М на 15,60%. При этом наблюдали увеличение параметров  $\sigma$  на 35,63% и Кв на 45,23%. Возрастание значения среднего колебания перфузии  $\sigma$  характерно для более глубокой модуляции кровотока – интенсивного функционирования регуляторных механизмов активного контроля микроциркуляции. Увеличение показателя коэффициента вариации отражало напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла. К 6 мес. наблюдения был отмечен переход к нормоциркуляторному гемодинамическому типу микроциркуляции: произошла нормализация перфузии (увеличение М на 10,77%) и механизмов регуляции (понижение  $\sigma$  на 33,23%; Кв – на 39,90%). Признаки нарушения периферического кровообращения отсутствовали. Данный тип микроциркуляции сохранялся до 12 мес. и отражал наличие компенсации в системе микрокровотока.

Основные показатели микроциркуляции в контрольной группе на разных этапах мониторинга не изменялись, результаты представлены в *таблице*.

- **Таблица.** Динамика основных параметров лазерной доплеровской флоуметрии на разных этапах наблюдения, М  $\pm$  SD
- **Table.** Changes in the main parameters measured by laser Doppler flowmetry at different stages of observation, М  $\pm$  SD

Показатель	Группа	Контроль	Этап наблюдения, мес.		
			3	6	12
Средняя перфузия кровотока (М), перфузионная единица	1-я	24,74 $\pm$ 0,28	24,38 $\pm$ 1,93	22,36 $\pm$ 1,52	22,68 $\pm$ 0,83
	2-я	21,8 $\pm$ 1,17	20,88 $\pm$ 2,06	23,40 $\pm$ 1,70	23,77 $\pm$ 1,40
Среднее колебание перфузии кровотока ( $\sigma$ ), перфузионная единица	1-я	4,3 $\pm$ 0,62	4,13 $\pm$ 1,51	5,53 $\pm$ 1,04	6,84 $\pm$ 3,18
	2-я	4,91 $\pm$ 0,20	6,68 $\pm$ 1,69	4,46 $\pm$ 0,08	4,73 $\pm$ 1,60
Коэффициент вариации кровотока (Кв), %	1-я	17,38 $\pm$ 2,71	16,92 $\pm$ 3,84	24,71 $\pm$ 2,02	30,44 $\pm$ 12,53
	2-я	22,55 $\pm$ 2,49	31,73 $\pm$ 4,97	19,07 $\pm$ 1,06	20,24 $\pm$ 8,21



По сравнению с контрольной группой лиц, через 3 мес. в обеих исследуемых группах были выявлены микроциркуляторные нарушения: 1-я группа – субкомпенсированные, 2-я группа – декомпенсированные.

Через 6 мес. во 2-й группе пациентов по данным ЛДФ отмечена компенсация микроциркуляторных нарушений: показатели М,  $\sigma$ , Кв в норме.

В 1-й группе пациентов через 6 и 12 мес. сохранялись нарушения в стадии субкомпенсации, которые сопровождались ростом напряженности функционирования регуляторных систем микрокровотока: показатель М соответствовал нормальным значениям, а значения  $\sigma$  и Кв были выше нормы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроциркуляторное русло в системе кровообращения выступает в виде связующего звена между артериальными и венозными сосудами, поэтому состояние капиллярного кровотока зависит от ряда факторов, которые действуют на тканевом уровне [25]. Патологические механизмы микроциркуляторных нарушений могут развиваться либо по типу нарушения притока крови (в результате его усиления при артериальной гиперемии или ослабления при артериальной ишемии), либо по типу нарушения оттока, которые

сопровождаются венозным застоем. Для различного типа гемодинамических расстройств характерны гемореологические сдвиги и нарушения проницаемости стенки микрососудов, что приводит к нарастающей гипоксии и ишемии тканей [26–28]. Сосуды конъюнктивы по своей архитектонике относятся к микрососудам, что делает их мишенями при вовлечении в патологический процесс. Полученные результаты свидетельствуют о замедлении процессов восстановления в микроциркуляторном русле у пациентов с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией.

Известно, что вирус непосредственно атакует эндотелиальные клетки микрососудов [29, 30], но неясно, можно ли рассматривать эндотелиальную дисфункцию как событие, связанное с вирусной инвазией, или как вторичное, связанное с последствием цитокинового шторма [31]. Вероятно, оба механизма патогенеза вовлечены одновременно, что подтверждается данными, полученными в ходе проведенного исследования. ЛДФ сосудов конъюнктивы может стать скрининговым методом для оценки степени нарушений микроциркуляторного русла организма и мониторинга их состояния на фоне проводимой терапии.

Поступила / Received 24.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2022

Принята в печать / Accepted 22.06.2022



## Список литературы / References

- Higgins V, Sohaei D, Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.
- To K.K., Sridhar S., Chiu K.H., Hung D.L., Li X., Hung I.F. et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):507–535. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>.
- Rodriguez-Morales A.J., Bonilla-Aldana D.K., Balbin-Ramon G.J., Rabaan A.A., Sah R., Paniz-Mondolfi A. et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med.* 2020;28(1):3–5. Available at: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_1\\_2020\\_1.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_1_2020_1.pdf).
- Malik Y.S., Sircar S., Bhat S., Sharun K., Dhama K., Dadar M. et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020;40(1):68–76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>.
- Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395(10224):e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5).
- Hamming I., Timens W., Bultuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
- McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437–e445. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- Hu Y., Sun J., Dai Z., Deng H., Li X., Huang Q. et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
- Gąsecka A., Filipiak K.J., Jaguszewski M.J. Impaired microcirculation in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiol J.* 2020;27(5):485–488. <https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0154>.
- Huntley K.S., Fine L., Bernstein J.A. Atopic endotypes as a modulating factor for SARS-CoV-2 infection: mechanisms and implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(3):252–260. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000724>.
- Grolmusz V.K., Bozsik A., Papp J., Patócs A. Germline genetic variants of viral entry and innate immunity may influence susceptibility to SARS-CoV-2 infection: toward a polygenic risk score for risk stratification. *Front Immunol.* 2021;12:653489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653489>.
- V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
- Das S. Microcirculatory changes and thrombotic complications in COVID-19. *Br J Community Nurs.* 2021;26(10):474–480. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2021.26.10.474>.
- Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capecchi P.L., Gnasso A. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:747. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00747>.
- Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov Y.K., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Parts D.S. The state of microcirculatory hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(4):453–457. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05248-7>.
- Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):488–509. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_297\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21).
- Lawrenson J.G., Buckley R.J. COVID-19 and the eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40(4):383–388. <https://doi.org/10.1111/opo.12708>.
- Yener A.Ü. COVID-19 and the eye: ocular manifestations, treatment and protection measures. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6):1225–1233. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1977829>.
- Rizzoni D., Agabiti Rosei C., De Ciuceis C., Semeraro F., Rizzoni M., Doccio F. New methods to study the microcirculation. *Am J Hypertens.* 2018;31(3):265–273. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx211>.
- Mottet B., Aptel F., Geiser M.H., Hera R., Zhou T., Almanjoui A. et al. Choroidal blood flow after the first intravitreal ranibizumab injection in neovascular age-related macular degeneration patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e783–e788. <https://doi.org/10.1111/aos.13763>.
- Roeykens H.J., Deschepper E., De Moor R.J. Laser Doppler flowmetry: reproducibility, reliability, and diurnal blood flow variations. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1083–1092. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1953-4>.

23. Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Сидоров В.В., Гладкова О.В., Рейн Е.С. Исследование микроциркуляции кровотока и лимфотока в коже век методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21>.  
Safonova T.N., Kintukhina N.P., Sidorov V.V., Gladkova O.V., Reyn E.S. Microcirculatory blood and lymph flow examination in eyelid skin by laser Doppler flowmetry. *Vestnik Oftalmologii*. 2017;133(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21>.
24. Тахчиди Х.П., Митронина М.Л., Потапова Л.С., Сидоров В.В. Исследование состояния микроциркуляции переднего сегмента глаза методом лазерной доплеровской флоуметрии у детей с различными видами рефракции. *Офтальмохирургия*. 2011;(4):49–53. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?10141>.  
Takhchidi K.P., Mitronina M.L., Potapova L.S., Sidorov V.V. Investigation of microcirculation status of anterior segment of eyes by method of the laser Doppler flowmetry in children with different refraction types. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2011;(4):49–53. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?10141>.
25. Funk R.H. Funktionelle Unterschiede in den Mikrozirkulationsgebieten des Auges. *Klin Monats Augenheilkd*. 2015;232(2):133–140. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383384>.
26. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(1):63–69. <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.  
Barkhatov I.V. Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(1):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.
27. Felder A.E., Mercurio C., Wanek J., Ansari R., Shahidi M. Automated real-time conjunctival microvasculature image stabilization. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(7):1670–1675. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2522918>.
28. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., Морозов М.В., Ибрагим Р.Х. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007;6(1):75–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.  
Kozlov V.I., Gurova O.A., Litvin F.B., Morozov M.V., Ibragim R.Kh. Disorders of tissue blood flow, their pathogenesis and classification. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2007;6(1):75–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9471294>.
29. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
30. Jung F., Krüger-Genge A., Franke R.P., Hufert F., Küpper J.H. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;75(1):7–11. <https://doi.org/10.3233/CH-209007>.
31. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250–256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>.

### Информация об авторах:

**Сафонова Татьяна Николаевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; [safotat@mail.ru](mailto:safotat@mail.ru)

**Зайцева Галина Валерьевна**, к.м.н., младший научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; [privezentseva.galya@mail.ru](mailto:privezentseva.galya@mail.ru)

**Кинтюхина Наталия Павловна**, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; [natakint@yandex.ru](mailto:natakint@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Tatiana N. Safonova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; [safotat@mail.ru](mailto:safotat@mail.ru)

**Galina V. Zaitseva**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; [privezentseva.galya@mail.ru](mailto:privezentseva.galya@mail.ru)

**Natalia P. Kintyukhina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; [natakint@yandex.ru](mailto:natakint@yandex.ru)