

УДК 611.36:[616.98:578.834.1]

ББК Е70*694.6:Р514.31

Е.А. МАГНИТСКАЯ, Е.М. СПЕРАНСКАЯ, Н.Н. ГОЛУБЦОВА

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ SARS-COV-2 (обзор литературы)**

Ключевые слова: печень, гепатоциты, клетки Ито, макрофаги Купфера, pit-клетки, SARS-CoV-2.

В обзорной статье представлены результаты современных научных исследований, посвященные морфологическим изменениям печени при воздействии вируса SARS-CoV-2. **Цель обзора** – обобщить научные данные о влиянии новой коронавирусной инфекции на клеточные структуры долики печени. Печень представляет собой паренхиматозный орган, который отвечает за множество функций, включая обмен веществ, иммунитет, пищеварение, детоксикацию и накопление витаминов. Она составляет примерно 2% массы тела взрослого человека. Уникальность печени заключается в ее способности к регенерации и наличии двойного кровоснабжения. Изучение морфологических особенностей данного паренхиматозного органа при проникновении SARS-CoV-2 имеет огромное значение для медицины. Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2, выявить и разработать методы лечения, а также снизить количество осложнений при данном заболевании. Проанализированы научные публикации 2020–2025 гг. из баз данных электронных научных библиотек «PubMed», «eLIBRARY.RU», отобранные по следующим ключевым словам: гепатоциты, клетки Ито, макрофаги Купфера, pit-клетки, SARS-CoV-2. Остается актуальным вопрос о патологических изменениях паренхиматозных органов и их репаративной регенерации при медикаментозном лечении после перенесенной новой коронавирусной инфекции, что определяет научную новизну данного обзора.

Введение. Печень – паренхиматозный орган, располагающийся в верхнем отделе брюшной полости, участвующий во многих физиологических процессах: кроветворении во внутриутробном периоде, метаболизме белков, углеводов, жиров, регуляции объема крови, нейтрализации токсинов, поддержании иммунной и эндокринной систем, метаболизме лекарственных веществ [62]. Функциональная активность печени находится в прямой зависимости от насыщения тканей кислородом, а также наличия инфекционных антигенов в организме человека [28]. Патологические изменения в структуре данного органа являются ключевыми механизмами развития полиморбидности у лиц старшего возраста [5].

Данный литературный обзор расширяет представления о патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2, что может способствовать разработке новых методов лечения и снижению количества осложнений при данном заболевании.

В ходе изучения современной научной литературы проанализированы публикации 2020–2025 гг. из баз данных электронных библиотек «PubMed», «eLIBRARY.RU». Нами обработано более 90 научных публикаций, из которых отобрано 68 литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Критериями включения послужили временной период, соответствие тематике, источники с высокой достоверностью данных. Для полноты анализа в обзор литературы также включены отдельные, более ранние публикации, в которых содержатся ключевые теоретические положения данного исследования. Критерии исключения – несистематические обзоры, тезисы и исследования, опубликованные ранее 2020 г. (за исключением базовых трудов). Актуальность

работы заключается в изучении патологических изменений печени и ее репаративной регенерации при медикаментозном лечении после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Цель обзора – обобщить научные данные о влиянии новой коронавирусной инфекции на клеточные структуры дольки печени.

Общие сведения о гистологическом строении печени. Морфологически печень представлена стромой и паренхимой. Структурно-функциональной единицей печени являются печеночные дольки. Паренхиму органа образуют гепатоциты, выполняющие фундаментальные функции в метаболизме углеводов, липидов и белков, а также в детоксикации и активации иммунных клеток [55, 56]. Соединительная ткань в портальных трактах печени представляет собой строму, которая окружает сосудистые и билиарные структуры. Основная ее функция заключается в защите и поддержке главных элементов портальной триады: ветвей воротной вены, печеночной артерии и желчного протока [34].

Между гепатоцитами располагается желчный капилляр. Синусоидные капилляры заполняют пространство между балками гепатоцитов [43]. Данные капилляры (печеночные синусоиды) – это кровеносные сосуды в печени, которые отвечают за ее метаболизм и фильтрацию. Кровь, идущая через ветви воротной вены и печеночной артерии, проходит через синусоидные капилляры к центральной вене. Синусоиды печени выстланы прерывистым слоем эндотелиальных клеток [58]. Эндотелиоциты и гепатоциты разделены базальной мембраной и субэндотелиальным пространством (пространством Диссе), где происходит обмен между кровью и гепатоцитами [13].

В пространстве Диссе, находящемся между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидных капилляров, располагаются макрофаги Купфера, рѣт-клетки, клетки Ито (липоциты) [29].

Клетки Купфера являются специализированными печеночными макрофагами [50], главная функция которых – фагоцитоз (захват вируса и нарушение его репликации) [5, 13]. Они выступают в качестве первых клеток рожденного иммунитета, защищающих печень от инфекции [41].

Рѣт-клетки (натуральные киллеры, НК-клетки) – это главные клетки врожденного иммунитета, которые борются с зараженными клетками. НК-клетки представлены двумя классами рецепторов: ингибирующие и активирующие. Ингибирующий класс включает НК-рецепторы, киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR3DL1) и Т-клеточный иммуноглобулин [37]. Во втором классе клеток выделяют NKG2D, NKG2C, KIR2DS1, KIR2DS2/3, KIR3DS1, KIR2DS4 и вспомогательную молекулу DNAX-1 (DNAM-1) [14]. НК-клетки убивают вирус тремя путями: склоняя вирус к апоптозу через путь Fas/FasL; нацеливая его к разрушению через перфорин и гранзимы, а также взаимодействуя с другими иммунными клетками через продукцию цитокинов [28]. Пациенты с нарушением функционирования НК-клеток склонны к большему риску заражения вирусными заболеваниями [13].

Клетки Ито (печеночные звездчатые клетки, липоциты) расположены в пространстве между паренхиматозными клетками и синусоидальными эндотелиальными клетками печеночной дольки. Их главная функция заключается в депонировании витамина А, поддержке регенерации печени, иммунорегуляции, гемодинамической функции [23]. Клетки Ито запасают около 80% витамина А во всем организме в виде вещества ретинилпальмитата, находящегося в липидных каплях в цитоплазме [56].

Желчные капилляры в печени представлены системой микроскопических трубочек, главной функцией которых является образование и транспорт (сбор и выведение) желчи, вырабатываемой гепатоцитами [33].

Печень – единственный орган, обладающий способностью восстанавливаться до начальных размеров при помощи репаративной регенерации, активация которой возможна при малейшем повреждении органа [1, 3].

В паренхиме печени также выделяют печеночный ацинус – сегменты двух рядом расположенных классических долек. Печеночный ацинус разделяется на три зоны [22]. Первая зона представлена гепатоцитами, которые располагаются рядом с артериолами, в связи с этим они получают большее количество кислорода и первыми подвергаются воздействию токсинов, доставляемых из кишечника в воротную вену. Гепатоциты второй зоны определяются между первой и третьей зонами. Третья зона гепатоцитов находится на периферии ацинуса рядом с центральной веной [31].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на гепатоциты. Гепатоциты имеют способность к продуцированию и секреции медиаторов воспаления, которые играют роль в регуляции иммунного ответа и развитии фиброза [53]. Повреждение митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума определяет тяжесть повреждения гепатоцитов при воспалении [47]. Данный процесс проявляется выраженным отеком митохондрий, дилатацией эндоплазматического ретикулума и снижением гранул гликогена, что ведет к нарушению работы клетки и апоптозу [34]. Результаты исследований J. Gong et al. подтверждают важную роль межклеточных контактов гепатоцитов в формировании воспаления и фиброза печени [23].

Повреждение эндотелия и гиперкоагуляция являются стартовым механизмом в патогенезе поражения печени при COVID-19. Тромбоз, фиброзное утолщение стенки сосудов печени ведут к нарушению кровотока и вызывают повреждение гепатоцитов, что влечет за собой последующее развитие стеатоза, долькового и портального воспаления, а также формирование зон апоптоза и некроза [27, 64].

В ходе исследований E.C. Alexander et al. выявлены два потенциальных механизма, обуславливающих морфологические изменения, характерные для поражения печени при инфицировании COVID-19: постинфекционный иммунный ответ и нарушение регуляции иммунитета [9].

Нарушение иммунной регуляции происходит во время первичного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [11]. Печень экспрессирует рецепторы ACE2, с которыми взаимодействует вирус в легких и печени [38]. Это выражается синусоидальным расширением, пятнистым гепатическим некрозом и циррозом паренхимы печени [15].

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецепторы ACE2 и протеазу TMPRSS2, которые находятся на поверхности гепатоцитов [16]. В их цитоплазме отмечается большое количество вирусных частиц SARS-CoV-2, имеющих полную оболочку с короноподобными шипами, что может привести к репликации вируса в клетке [49]. Ответом макроорганизма на репликацию вируса является «цитокиновый шторм» [44]. Данный процесс представляет собой активную выработку провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации интерлейкина-6 (IL-6), лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и ферритина, которые повреждают гепатоциты [9, 16]. При морфологическом исследовании наблюдаются печеночная конгестия и очаговые сливные некрозы [17, 29].

В связи со сниженной функцией легких при COVID-19 возникает гипоксия гепатоцитов, в результате которой развиваются жировая и углеводная дистрофия клеток печени. Частой находкой является избыточное накопление гликогена и жировых включений в гепатоцитах [60]. Морфологически это сопровождается макро-везикулярным стеатозом, острым гепатитом и портальным воспалением [52].

Использование медикаментозной терапии усугубляет гепатотоксичность при COVID-19, оказывая дополнительную нагрузку на гепатоциты и способствуя развитию цитолиза печени, микровезикулярного стеатоза и очагового долькового воспаления с инфильтрацией лимфоцитов [50].

Макрофаги Купфера при COVID-19. Воспаление, вызванное вирусом SARS-CoV-2, запускает активацию клеток Купфера, что выражается в их гиперплазии и пролиферации в синусоидных капиллярах печени [12]. Активированные клетки Купфера продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов (IL-6), что способствует активной стимуляции «цитокинового шторма» [12, 25]. Но при их избыточной активности главная функция фагоцитоза нарушается, что ведет к затяжной вирусной репликации и иммунопатологии [24]. Без этих клеток гепатоциты не могут подавить репликацию вируса даже в присутствии IFN-I [1]. Кроме того, под действием гипоксии активация макрофагов Купфера приводит к повреждению клеток печени за счет формирования активных форм кислорода, индуцирующих апоптоз гепатоцитов [40].

При COVID-19 клетки Купфера утрачивают способность предотвращать распространение вируса в соседние гепатоциты и могут вызывать развитие повреждений печеночной ткани [40].

Участие pīt-клеток при COVID-19. Коронавирусная инфекция способствует снижению количества циркулирующих NK-клеток и истощению их фенотипа, что усугубляет тяжесть течения COVID-19 [36, 42]. В периферической крови сниженное количество NK-клеток связано с их перемещением в инфицированные органы (например, в легкие) или апоптозом в результате ускоренного распространения вируса. Частыми функциональными нарушениями оставшихся NK-клеток являются: утрата цитотоксической способности, уменьшение продуцирования цитокинов, усиление экспрессии ингибирующих рецепторов [36]. Вирус SARS-CoV-2 нарушает иммунный ответ, оказывая воздействие на NK-клетки, что вызывает неконтролируемую репликацию вируса на ранних стадиях заболевания и прогрессирование «цитокинового шторма» на поздних стадиях [42]. Длительное продуцирование интерлейкинов приводит к необратимому повреждению паренхимы печени, развитию печеночной недостаточности [62].

Клетки Ито. Без воздействия вирусного агента клетки Ито находятся в «спящем» состоянии и выполняют функцию депонирования витамина А [3]. Под действием воспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , ФНО- α) происходит активация клеток Ито [3, 7]. Они переходят в миофибробластоподобные клетки и активно вырабатывают компоненты внеклеточного матрикса (коллаген), что считается главным процессом в развитии фиброза печени [6]. Под воздействием гипоксии и гипоксемии происходит аккумуляция активных форм кислорода в избыточных концентрациях, сопровождающаяся гибелью гепатоцитов и активацией клеток Ито [3, 4].

Синусоидные капилляры. Важным механизмом повреждения печени является воздействие на синусоидные капилляры [22]. Одной из особенностей повреждения является образование микротромбов в синусоидах и мелких печеночных сосудах [27]. Данное состояние характеризуется наличием синусоидных

капилляров с расширенными просветами, в которых обнаруживаются эритроциты, перемежающиеся с лимфоцитами и гранулоцитами [20].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в синусоидные капилляры посредством взаимодействия с рецепторами ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), экспрессированными на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует развитию эндотелиита [18, 19, 66]. Вследствие воспаления и повреждения эндотелиальных клеток синусоидов отмечается активация системы комплемента и коагуляции, сопровождающаяся гиперкоагуляцией, что провоцирует агрегацию тромбоцитов и эритроцитов внутри капилляров [31, 61, 63].

Избыточное образование фибрина в печеночных синусоидах активирует сбой в функционировании нормального кровотока, что ведет к гипоксии и ишемическому повреждению рядом расположенных гепатоцитов [61]. Наиболее чувствительны к гипоксии гепатоциты, расположенные вдоль центральной вены, так как они получают кровь из синусоидов, в которых нарушен кровоток [18, 21].

Желчные каналцы, желчные протоки. Вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение желчных канальцев, что приводит к развитию COVID-19-ассоциированной холангиопатии [51]. Холангиопатия при COVID-19 идентифицируется по резкому повышению уровня щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови [51]. Клетками желчных протоков являются холангиоциты, экспрессирующие рецептор ACE2. Вирус использует это как место проникновения, тем самым нарушая барьерную и транспортную функцию холангиоцитов, что ведет к накоплению токсичных желчных кислот [57].

«Цитокиновый шторм» провоцирует интенсивное воспаление, которое способствует развитию холангита [10, 26]. В результате гипоксии нарушается кровоснабжение, вследствие чего происходят повреждение и некроз эпителия желчных протоков. Образование сгустков желчи (билиарных кастов) в желчных протоках чревато возникновением обструкции и последующим поражением протоков [8, 10].

Морфологические признаки повреждения желчных протоков характеризуются: уменьшением количества междольковых желчных протоков (главный признак холангиопатии); развитием вдоль портальных трактов воспалительной инфильтрации лейкоцитами; расширением портального/перипортального тракта за счет разрастания соединительной ткани с формированием фиброза (при крайне тяжелом поражении с развитием цирроза печени) и пролиферацией желчных протоков с дегенеративным повреждением холангиоцитов в сопровождении лейкоцитов; гепатоканаликулярным билирубиностазом с розеткообразованием и очаговым дольковым воспалением; фибриновыми тромбами в воротной вене; тельцами Маллори-Денка и очаговым расширением синусоидальных сосудов с застойными явлениями и атрофией гепатоцитов [48, 62]. Гепатоциты могут иметь признаки, свойственные для клеток желчных протоков, что называется билиарной метаплазией гепатоцитов [47, 65]. Для нее характерны уменьшение размера гепатоцита, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, перепортальная локализация гепатоцита (место повреждения желчных протоков), формирование структур, подобных желчным протокам [47].

Соединительная ткань в портальных трактах печени. Под воздействием COVID-19 соединительная ткань в портальных трактах в местах, где проходят желчные протоки, ветви воротной вены и печеночной артерии, пропитывается воспалительными клетками (лимфоцитами и макрофагами). Это является иммунным ответом организма на атаку вируса [10]. COVID-19 способен активировать фиброгенез, повышая сывороточный маркер фиброза (FIB-4

и гиалуроновую кислоту). При тяжелом течении заболевания хроническое воспаление и повреждение желчных протоков ведут к развитию мостовидного фиброза соединительной ткани, что характеризуется соединением портальных трактов между собой с дальнейшим исходом в цирроз печени [45].

Репаративная регенерация печени при COVID-19. Регенерация печени – уникальный процесс восстановления органа после повреждений [47, 60]. Этот механизм осуществляется комплексной системой, состоящей из печеночных клеток (гепатоцитов, клеток Купфера, синусоидальных эндотелиальных клеток, звездчатых клеток, стволовых клеток), которые создают внутripеченочную сеть, функционально связанную с внепеченочными органами (щитовидной железой, надпочечниками, поджелудочной железой, двенадцатиперстной кишкой и вегетативной нервной системой) [47].

Восстановление объема печени зависит от пролиферации гепатоцитов, которая включает фазы инициации, собственно пролиферации и терминации [35]. Гепатоциты подготавливаются преимущественно клетками Купфера посредством цитокинов (IL-6 и TNF-альфа), а затем пролиферация и рост клеток гепатоцитов индуцируются стимуляцией цитокина и факторами роста (HGF и TGF-альфа) [39].

Для начала пролиферации гепатоциты должны заново пройти стадии клеточного цикла (фазы G1-M), а после регенерации выйти в фазу G0 [39, 67].

На начальном этапе запускаются реакции в клетках Купфера, которые высвобождают провоспалительные цитокины, способствующие переходу из фазы G0 в фазу G1 [68]. В результате активируются транскрипционные факторы (NF-kB, STAT3), обеспечивающие чувствительность клетки к факторам роста [1, 39]. Далее наступает пролиферация гепатоцитов, опосредованная митогенными сигнальными молекулами, такими как эпидермальный фактор роста и фактор роста гепатоцитов [60]. В связи с этим происходит удвоение генетического материала (S-фаза) и митоз (M-фаза). При отсутствии завершения митоза цитокинезом образуется полиплоидия [1]. После достижения массы, близкой к начальной массе органа, регенерация печени переходит в стадию завершения (терминации) [60], которая характеризуется угнетением пролиферации и переходом клетки в состояние покоя [1].

Репаративная способность печени при воздействии COVID-19 высокая, особенно при течении легкой формы [35], но в большинстве случаев процесс становится длительным из-за системного характера заболевания [32].

Обсуждение. В результате анализа литературных данных проведено сравнение изменений в структурах печени при COVID-19 и вирусном гепатите А. После утраты части гепатоцитов при гепатите А печень начинает цикл деления здоровых клеток, что сопровождается полным замещением поврежденных участков [27, 46]. Процесс регенерации характеризуется гиперплазией – сохранившиеся клетки активно делятся для восстановления массы и функции органа, не нарушая архитектонику печени. Процесс длится до 6 месяцев, что отражается в нормализации биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, билирубин) [7]. Нарушение регенерации печени при вирусном гепатите А происходит из-за агрессивного иммунного ответа и повреждения структурной основы органа, а не вследствие вирусного повреждения [59]. К основным звеньям нарушения регенерации относятся: 1) иммуноопосредованный апоптоз – орган не успевает восстановиться из-за высокой скорости гибели клеток, которая выше скорости их деления, в печени происходит апоптоз с образованием телец

Каунсильмена; 2) развитие мостовидного некроза – вследствие гибели большого количества гепатоцитов ретикулярные волокна спадаются, механизм деления клеток нарушается, образуя «ложные дольки» вместо нормальной ткани; 3) лимфоцитарная инфильтрация характеризуется наличием большого количества лимфоцитов и макрофагов в портальных трактах, выраженным отеком пространства Диссе, что блокирует питание сохранных клеток и препятствует клеточному циклу; 4) внутрипеченочный холестаз сопровождается накоплением желчи и желчных пробок, в результате расширяются желчные канальца [59].

При поражении COVID-19 регенерация печени происходит более 6 месяцев [59]. Прежде всего это связано с активной лекарственной нагрузкой, которая оказывает дополнительное токсическое воздействие наряду с вирусным [53].

Поражение печени лекарственными препаратами может быть гепатоцеллюлярным (самый частный тип поражения), холестатическим или смешанным [53, 54]. Гепатоцеллюлярное поражение характеризуется повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 и более раз, а также соотношением сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) к АЛТ в 5 или более раз выше верхней границы нормы [30]. Холестатическим называют поражение, при котором двукратное (или более высокое) повышение уровня ЩФ либо соотношение сывороточной ЩФ к АЛТ в 2 раза превышает верхнюю границу нормы. Смешанным типом считается соотношение сывороточной АЛТ к ЩФ от 2 до 5 раз [30].

Вопрос механизмов, ведущих к лекарственно-индуцированному поражению печени, до конца не изучен. Исследователи выделяют множество путей, приводящих к сенсibilизации гепатоцитов и индукции повреждения печени [30, 31]. Часто встречается лекарственно-индуцированный стеатоз. Микровезикулярный стеатоз в печени пациентов с COVID-19 характеризуется гепатоцитами, заполненными жировыми везикулами [31]. Лекарственные препараты вмешиваются в β -окисление жирных кислот и митохондриальное дыхание, что ведет к накоплению неэтерифицированных жирных кислот, которые затем превращаются в триглицериды [53].

Кроме того, под действием лекарственных препаратов происходит снижение активности цитохрома P450. Этот фермент участвует в окислительной биотрансформации лекарственных препаратов, необходимых для лечения COVID-19 [22]. Увеличение концентрации цитокинов и интерлейкинов (особенно IL-6) вследствие «цитокинового шторма» также ведет к снижению активности цитохрома P450.

К основным группам препаратов, влияющих на регенерацию печени, относятся: 1) иммуномодуляторы (ингибиторы IL-6) – лекарственный препарат Токцилизумаб, основной эффект которого связан с блокировкой рецепторов IL-6, что препятствует делению гепатоцитов в фазах G0-G1. На этом фоне происходит резкое увеличение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ); 2) противовирусные препараты оказывают прямое токсическое воздействие на клетки печени, что угнетает их деление; лекарственный препарат Ритонавир нагружает систему цитохрома P450, затрудняя детоксикацию и восстановление печени, стимулируя развитие умеренного микровезикулярного стеатоза и очагового некроза гепатоцитов; 3) антибиотики – лекарственный препарат Азитромицин способствует развитию холестатического гепатита; 4) высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (Парацетамол) способствует резкому снижению активности глутатиона, что ведет к центрлобулярному некрозу и истреблению зон активной регенерации; 5) кортикостероиды (Дексаметазон) приводят к усилению

перекисного окисления липидов в печени и угнетению антиоксидантной активности [49].

Таким образом, анализ литературных патоморфологических данных свидетельствует о том, что повреждение печени при COVID-19 носит комплексный характер. Репаративная регенерация печени осуществляется системой, состоящей из печеночных клеток, которые создают внутripеченочную сеть, функционально связанную с внепеченочными органами. Восстановление объема печени зависит от пролиферации гепатоцитов. Процесс регенерации характеризуется гиперплазией – сохранившиеся клетки активно делятся для восстановления массы и функции органа, не нарушая архитектонику печени. Поражение печени лекарственными препаратами ведет к формированию лекарственно-индуцированного стеатоза и снижению активности цитохрома P450.

Вывод. Вирус SARS-CoV-2 вызывает выраженное морфологическое повреждение печени. К основным механизмам патогенеза относят «цитокиновый шторм», прямое вирусное воздействие, гипоксию и лекарственную гепатотоксичность. Поражение печени обусловлено двумя ключевыми факторами: прямым цитопатическим действием вируса и иммуноопосредованным воспалением. Повреждение эндотелия и гиперкоагуляция являются стартовыми механизмом в патогенезе поражения печени при COVID-19. Тромбоз и фиброзное утолщение сосудов стенок печени нарушают кровоток, что приводит к повреждению гепатоцитов. Это, в свою очередь, провоцирует развитие стеатоза, долькового и портального воспаления, а также формирование зон апоптоза и некроза в гепатоцеллюлярной ткани. Нарушение репаративной регенерации печени при COVID-19 является преимущественно ключевым и временным механизмом, обоснованным угнетением пролиферативных сигналов на фоне системной декомпенсации и токсической фармакотерапии. Нарушение функции печени – один из показателей неблагоприятного исхода и повышенного риска инвалидизации пациентов. Понимание морфологических изменений в структурах печени при COVID-19 имеет важное значение для разработки новых методов лечения, оценки патологических и возрастных изменений.

Литература

1. Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 104 с.
2. Возрастная патология печени: молекулярные маркеры и перспективные гепатопротекторы / И.Е. Мещерякова, А.Р. Ильина, Н.С. Линькова и др. // Врач. 2020. Т. 31, № 6. С. 16–23.
3. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х. Регенерация печени млекопитающих: межклеточные взаимодействия. М.: Наука, 2020. 125 с.
4. Механизмы повреждения печени при COVID-19 / М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, А.С. Лышута и др. // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 4. С. 427–430.
5. Механизмы поражения печени при COVID-19 / Т.В. Пинчук, Н.В. Орлова, Т.Г. Суранова, Т.И. Бонкало // Медицинский алфавит. 2020. № 19. С. 39–46.
6. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение // Эффективная фармакотерапия. 2022. № 18. С. 86–92.
7. Aggarwal R., Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 28(5), pp. 488–496. DOI: 10.1097/QCO.000000000000188.
8. Akbari H., Taghizadeh-Hesary F. COVID-19 induced liver injury from a new perspective: Mitochondria. *Mitochondrion*, 2023, vol. 70, pp. 103–110. DOI: 10.1016/j.mito.2023.04.001.
9. Alexander E.C., Deep A. Characterization of a Hepatitis Outbreak in Children. *JAMA Netw. Open*, 2022, vol. 3, pp. 5–10. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37091.
10. Baroiu L., Dumitru C., Iancu A. et al. COVID-19 impact on the liver. *World J. Clin. Cases*, 2021, vol. 9(16), pp. 3814–3825. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i16.3814.

11. Beigmohammadi M.T., Jahanbin B., Safaei M. et al. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *Int. J. Surg. Pathol.*, 2021, vol. 29(2), pp. 135–145. DOI: 10.1177/1066896920935195.
12. Biassoni R., Malnati M.S. Human Natural Killer Receptors, Co-Receptors, and Their Ligands. *Curr. Protoc. Immunol.*, 2018, vol. 121(1), e47. DOI: 10.1002/cpim.47.
13. Borges V.F.A., Cotrim H.P., Andrade A. et al. COVID-19-Related Cholangiopathy: Histological Findings. *Diagnostics*, 2024, vol. 14(16), 1804. DOI: 10.3390/diagnostics14161804.
14. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp. Hepatol.*, 2002, vol. 23(1), 1. DOI: 10.1186/1476-5926-1-1.
15. Cao J., Wang L., Yu C. et al. Development of an antibody-dependent cellular cytotoxicity reporter assay for measuring anti-Middle East Respiratory Syndrome antibody bioactivity. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 6(1), 16615. DOI: 10.1038/s41598-020-73960-x.
16. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2021, vol. 74(2), pp. 76–83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
17. Dixon L.J., Barnes M., Tang H. et al. Kupffer cells in the liver. *Compr. Physiol.*, 2013, vol. 3(2), pp. 785–797. DOI: 10.1002/cphy.c120026.
18. Dominik F., Katarzyna Z., Konrad K. et al. Overreactive macrophages in SARS-CoV-2 infection: The effects of ACEI. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, vol. 110858, pp. 1567–5769. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110858.
19. Dousari A.S., Hosseininiasab S.S., Dousari F.S. et al. The impact of COVID-19 on liver injury in various age. *World J. Virol.*, 2023, vol. 12(2), pp. 91–99. DOI: 10.5501/wjv.v12.i2.91.
20. Drescher H., Bartsch L., Weiskirchen S., Weiskirchen R. Intrahepatic TH17/TReg cells in homeostasis and disease-it's all about the balance. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11, pp. 58–63. DOI: 10.3389/fphar.2020.588436.
21. Effenberger M., Grander C., Grabherr F. et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Dig. Liver Dis.*, 2021, vol. 53, pp. 158–165.
22. El-Ghiaty M.A., Shohieb S.M., El-Kadi A.O.S. Cytochrome P450-mediated drug interactions in COVID-19 patients: Current findings and possible mechanisms. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 144, 110033. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110033.
23. Gong J., Tu W., Liu J., Tian D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 18, pp. 10–13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1083780.
24. Haruki S., Naosuke K., Mitsuru S. Vitamin A-Storing Cells (Stellate Cells). *Vitam. Horm.*, 2007, vol. 75, pp. 131–159. DOI: 10.1016/S0083-6729(06)75005-4.
25. Hellerbrand C. Hepatic stellate cells--the pericytes in the liver. *Pflugers Arch.*, 2013, vol. 465(6), pp. 775–778. DOI: 10.1007/s00424-012-1209-5.
26. Hojo S., Uchida M., Tanaka K. et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen.*, 2020, vol. 10(1), pp. 37–40. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
27. Hora S., Wuestefeld T. Liver Injury and Regeneration: Current Understanding, New Approaches, and Future Perspectives. *Cells*, 2023, vol. 12(17), 2129. DOI: 10.3390/cells12172129.
28. Ippolito D., Maino C., Vernuccio F. et al. Liver involvement in patients with COVID-19 infection: A comprehensive overview of diagnostic imaging features. *World J. Gastroenterol.*, 2023, vol. 29(5), pp. 834–850. DOI: 10.3748/wjg.v29.i5.834.
29. Jindal A., Jagdish R.K., Kumar A. Hepatic Regeneration in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2022, vol. 12(2), pp. 603–616. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.029.
30. Karlafti E., Paramythiotis D., Pantazi K. et al. Drug-Induced Liver Injury in Hospitalized Patients during SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58(12), 1848. DOI: 10.3390/medicina58121848.
31. Kleiner D.E. Liver Biopsy Shines a Light on COVID-19-Related Liver Injury. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, vol. 11(3), pp. 881–882. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.10.003.
32. Kolesova O., Vanaga I., Laivacuma S. et al. Intriguing findings of liver fibrosis following COVID-19. *BMC Gastroenterol.*, 2021, vol. 21, 370. DOI: 10.1186/s12876-021-01939-7.
33. Kondo R., Kawaguchi N., McConnell M.J. et al. Pathological characteristics of liver sinusoidal thrombosis in COVID-19 patients. *Hepatol. Res.*, 2021, vol. 51(9), pp. 1000–1006. DOI: 10.1111/hepr.13696.
34. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*, 2013, vol. 29(2), pp. S4–S7. DOI: 10.1002/cld.147.
35. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C. et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod. Pathol.*, 2020, vol. 33(11), pp. 2147–2155. DOI: 10.1038/s41379-020-00649-x.
36. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92(9), pp. 1491–1494. DOI: 10.1002/jmv.25973.
37. Lozano-Sepulveda S.A., Galan-Huerta K., Martínez-Acuña N. et al. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann. Hepatol.*, 2020, vol. 19(6), pp. 592–596. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.062.

38. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147(4), pp. 765–783. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
39. Ma X., Huang T., Chen X. et al. Molecular mechanisms in liver repair and regeneration: from physiology to therapeutics. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2025, vol. 10(1), 63. DOI: 10.1038/s41392-024-02104-8.
40. Market M., Angka L., Martel A.B. et al. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 23, 1512. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01512.
41. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1033–1034.
42. Metaweia M.I., Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig. Liver Dis.*, 2021, vol. 53, pp. 146–152. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.011.
43. Michael L., Diana N., Catia T. et al. The immune niche of the liver. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2021, vol. 135(20), pp. 2445–2466. DOI: 10.1042/CS20190654.
44. Moretta L., Montaldo E., Vacca P. et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2014, vol. 164(4), pp. 53–64. DOI: 10.1159/000365632.
45. Nasir N., Khanum I., Habib K. et al. Insight into COVID-19 associated liver injury: Mechanisms, evaluation, and clinical implications. *Hepatol. Forum*, 2024, vol. 5(3), pp. 139–149. DOI: 10.14744/hf.2023.2023.0025.
46. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J. Enzymol. Metab.*, 2015, vol. 1(1), 101. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4771376>.
47. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2020, vol. 100, pp. 62–73. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.10.007.
48. Petrov S., Taskov H., Murdjeva M. Guardians of immunity: NK cell-mediated defense in COVID-19 and post-COVID scenarios. *Folia Med.*, 2024, vol. 66(1), pp. 12–18. DOI: 10.3897/folmed.66.e113356.
49. Rahman A., Niloofa R., Jayarajah U. et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2021, vol. 104(4), pp. 1188–1201. DOI: 10.4269/ajtmh.20.1536.
50. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann. Hepatol.*, 2020, vol. 19(4), pp. 353–358. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.05.001.
51. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 2015, vol. 313(22), pp. 2263–2273. DOI: 10.1001/jama.2015.5370.
52. Sakellariou S., Michaelides C., Voulgaris T. et al. Keratin 7 expression in hepatic cholestatic diseases. *Virchows Arch.*, 2021, vol. 479(4), pp. 815–824. DOI: 10.1007/s00428-021-03152-z.
53. Sodeifian F., Seyedalhosseini Z.S., Kian N. et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8, pp. 731436. DOI: 10.3389/fmed.2021.731436.
54. Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W. et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52(2), pp. 258–271. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012.
55. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver. *Curr. Biol.*, 2017, vol. 27(21), pp. 1147–1151. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
56. Tu T., Calabro S.R., Lee A. et al. Hepatocytes in liver injury: Victim, bystander, or accomplice in progressive fibrosis? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 30(12), pp. 1696–1704. DOI: 10.1111/jgh.13065.
57. Veerankutty F.H., Sengupta K., Vij M. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: Current understanding and management options. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2023, vol. 15(5), pp. 788–798. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i5.788.
58. Vekemans K., Braet F. Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11(33), pp. 95–102. DOI: 10.3748/wjg.v11.i33.5095.
59. Wang M., Feng Z. Mechanisms of Hepatocellular Injury in Hepatitis A. *Viruses*, 2021, vol. 13(5), pp. 861. DOI: 10.3390/v13050861.
60. Wang N., Guo M., Zhang C. et al. Liver regeneration: unraveling the molecular mechanisms and clinical application. *J. Transl. Med.*, 2025, vol. 23(1), pp. 1409. DOI: 10.1186/s12967-025-07412-3.
61. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.*, 2020, vol. 73(4), pp. 807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
62. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8(4), pp. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
63. Yadlapati S., Jarrett S.A., Baik D. et al. COVID-19 related biliary injury: A review of recent literature. *World J. Gastroenterol.*, 2023, vol. 29(14), pp. 2127–2133. DOI: 10.3748/wjg.v29.i14.2127.
64. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future Virol.*, 2023, vol. 18, pp. 22–40. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.
65. Zghal M., Bouhamed M., Mellouli M. et al. Liver injury in COVID-19: pathological findings. *Pan Afr. Med. J.*, 2022, vol. 41, pp. 56. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.56.31114.

66. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, vol. 5(5), pp. 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
67. Zhou Z., Xu M.J., Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, vol. 13(3), pp. 301–315. DOI: 10.1038/cmi.2015.97.
68. Zuniga-Aguilar E., Ramirez-Fernandez O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022, vol. 7, pp. 9. DOI: 10.21037/tgh.2020.02.21.

МАГНИТСКАЯ ЕКАТЕРИНА АНАТОЛЬЕВНА – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (razbirinae@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-0360>).

СПЕРАНСКАЯ ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

Ekaterina A. MAGNITSKAYA, Ekaterina M. SPERANSKAYA, Natalya N. GOLUBTSOVA

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE HUMAN LIVER WHEN EXPOSED TO SARS-CoV-2 (literature review)

Key words: liver, hepatocytes, Ito cells, Kupffer macrophages, pit cells, SARS-CoV-2.

The review article presents the results of modern scientific research on morphological changes in the liver when exposed to the SARS-CoV-2 virus. **The purpose of the review** is to summarize scientific data on the effect of the new coronavirus infection on the cellular structures of the liver lobule. The liver is a parenchymal organ that is responsible for many functions, including metabolism, immunity, digestion, detoxification and vitamin accumulation. It makes up approximately 2% of an adult's body weight. The uniqueness of the liver lies in its ability to regenerate and the presence of a dual blood supply. The study of the morphological features of this parenchymal organ when SARS-CoV-2 penetrates it is of great importance for medicine. The data obtained will expand understanding of the pathogenesis of SARS-CoV-2 viral infection, identify and develop treatment methods and reduce the number of complications in this disease. The scientific publications dated 2020-2025 from the databases of the electronic scientific libraries "PubMed", "eLIBRARY.RU" were analyzed, they were selected by the following Key words: hepatocytes, Ito cells, Kupffer macrophages, pit cells, SARS-CoV-2. The issue of pathological changes in parenchymal organs and their reparative regeneration during drug treatment after a new coronavirus infection remains relevant, which determines the scientific novelty of this review.

References

1. Blinkova N.B., Sazonov S.V., Leont'ev S.L. *Poliploidiya gepatotsitov v regeneratsii pecheni pri khronicheskom gepatite u patsientov iz raznykh vozrastnykh grupp* [Polyploidy of hepatocytes in liver regeneration in chronic hepatitis in patients of different age groups]. Moscow, 2017, 104 p.
2. Meshcheryakova I.E., Il'ina A.R., Lin'kova N.S. et al. *Vozrastnaya patologiya pecheni: molekulyarnye markery i perspektivnye gepatoprotektory* [Age-related liver pathology: molecular markers and promising hepatoprotectors]. *Vrach*, 2020, vol. 31, no. 6, pp. 16–23.
3. El'chaninov A.V., Fatkhudinov T.Kh. *Regeneratsiya pecheni mlekoпитayushchikh: mezhkлетochnye vzaimodeystviya* [Mammalian liver regeneration: intercellular interactions]. Moscow, Nauka Publ., 2020, 125 p.
4. Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Lishuta A.S. et al. *Mekhanizmy povrezhdeniya pecheni pri COVID-19* [Mechanisms of liver damage in COVID-19]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2021, vol. 93, no. 4, pp. 427–430.
5. Pinchuk T.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Bonkalo T.I. *Mekhanizmy porazheniya pecheni pri COVID-19* [Mechanisms of liver damage in COVID-19]. *Meditsinskii alfavit*, 2020, no. 19, pp. 39–46.
6. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. *Porazhenie pecheni pri COVID-19: epidemiologiya, patogenez, lechenie* [Liver damage in COVID-19: epidemiology, pathogenesis, treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2022, no. 18, pp. 86–92.
7. Aggarwal R., Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 28, no. 5, pp. 488–496. DOI: 10.1097/QCO.000000000000188.

8. Akbari H., Taghizadeh-Hesary F. COVID-19 induced liver injury from a new perspective: Mitochondria. *Mitochondrion*, 2023, vol. 70, pp. 103–110. DOI: 10.1016/j.mito.2023.04.001.
9. Alexander E.C., Deep A. Characterization of a Hepatitis Outbreak in Children. *JAMA Netw. Open*, 2022, vol. 3, pp. 5–10. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37091.
10. Baroiu L., Dumitru C., Iancu A. et al. COVID-19 impact on the liver. *World J. Clin. Cases*, 2021, vol. 9, no. 16, pp. 3814–3825. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i16.3814.
11. Beigmohammadi M.T., Jahanbin B., Safaei M. et al. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *Int. J. Surg. Pathol.*, 2021, vol. 29, no. 2, pp. 135–145. DOI: 10.1177/1066896920935195.
12. Biassoni R., Malnati M.S. Human Natural Killer Receptors, Co-Receptors, and Their Ligands. *Curr. Protoc. Immunol.*, 2018, vol. 121, no. 1, e47. DOI: 10.1002/cpim.47.
13. Borges V.F.A., Cotrim H.P., Andrade A. et al. COVID-19-Related Cholangiopathy: Histological Findings. *Diagnostics*, 2024, vol. 14, no. 16, 1804. DOI: 10.3390/diagnostics14161804.
14. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp. Hepatol.*, 2002, vol. 23, no. 1, 1. DOI: 10.1186/1476-5926-1-1.
15. Cao J., Wang L., Yu C. et al. Development of an antibody-dependent cellular cytotoxicity reporter assay for measuring anti-Middle East Respiratory Syndrome antibody bioactivity. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 6, no. 1, 16615. DOI: 10.1038/s41598-020-73960-x.
16. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2021, vol. 74, no. 2, pp. 76–83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
17. Dixon L.J., Barnes M., Tang H. et al. Kupffer cells in the liver. *Compr. Physiol.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 785–797. DOI: 10.1002/cphy.c120026.
18. Dominik F., Katarzyna Z., Konrad K. et al. Overreactive macrophages in SARS-CoV-2 infection: The effects of ACEI. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, vol. 123, pp. 110858. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110858.
19. Dousari A.S., Hosseininasab S.S., Dousari F.S. et al. The impact of COVID-19 on liver injury in various age. *World J. Virol.*, 2023, vol. 12, no. 2, pp. 91–99. DOI: 10.5501/wjv.v12.i2.91.
20. Drescher H., Bartsch L., Weiskirchen S. et al. Intrahepatic TH17/TReg cells in homeostasis and disease—it's all about the balance. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11, 588436. DOI: 10.3389/fphar.2020.588436.
21. Effenberger M., Grander C., Grabherr F. et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Dig. Liver Dis.*, 2021, vol. 53, pp. 158–165.
22. El-Ghiaty M.A., Shoiab S.M., El-Kadi A.O.S. Cytochrome P450-mediated drug interactions in COVID-19 patients: Current findings and possible mechanisms. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 144, 110033. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110033.
23. Gong J., Tu W., Liu J. et al. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14, 1083780. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1083780.
24. Haruki S., Naosuke K., Mitsuru S. Vitamin A-Storing Cells (Stellate Cells). *Vitam. Horm.*, 2007, vol. 75, pp. 131–159. DOI: 10.1016/S0083-6729(06)75005-4.
25. Hellerbrand C. Hepatic stellate cells—the pericytes in the liver. *Pflugers Arch.*, 2013, vol. 465, no. 6, pp. 775–778. DOI: 10.1007/s00424-012-1209-5.
26. Hojo S., Uchida M., Tanaka K. et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen.*, 2020, vol. 40, no. 1, pp. 37–40. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
27. Hora S., Wuestefeld T. Liver Injury and Regeneration: Current Understanding, New Approaches, and Future Perspectives. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 17, 2129. DOI: 10.3390/cells12172129.
28. Ippolito D., Maino C., Vernuccio F. et al. Liver involvement in patients with COVID-19 infection: A comprehensive overview of diagnostic imaging features. *World J. Gastroenterol.*, 2023, vol. 29, no. 5, pp. 834–850. DOI: 10.3748/wjg.v29.i5.834.
29. Jindal A., Jagdish R.K., Kumar A. Hepatic Regeneration in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 603–616. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.029.
30. Karlafti E., Paramythiotis D., Pantazi K. et al. Drug-Induced Liver Injury in Hospitalized Patients during SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58, no. 12, 1848. DOI: 10.3390/medicina58121848.
31. Kleiner D.E. Liver Biopsy Shines a Light on COVID-19-Related Liver Injury. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 881–882. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.10.003.
32. Kolesova O., Vanaga I., Laivacuma S. et al. Intriguing findings of liver fibrosis following COVID-19. *BMC Gastroenterol.*, 2021, vol. 21, 370. DOI: 10.1186/s12876-021-01939-7.
33. Kondo R., Kawaguchi N., McConnell M.J. et al. Pathological characteristics of liver sinusoidal thrombosis in COVID-19 patients. *Hepatol. Res.*, 2021, vol. 51, no. 9, pp. 1000–1006. DOI: 10.1111/hepr.13696.
34. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*, 2013, vol. 29, no. 2, pp. S4–S7. DOI: 10.1002/cld.147.
35. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C. et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod. Pathol.*, 2020, vol. 33, no. 11, pp. 2147–2155. DOI: 10.1038/s41379-020-00649-x.

36. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 9, pp. 1491–1494. DOI: 10.1002/jmv.25973.
37. Lozano-Sepulveda S.A., Galan-Huerta K., Martínez-Acuña N. et al. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann. Hepatol.*, 2020, vol. 19, no. 6, pp. 592–596. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.062.
38. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 4, pp. 765–783. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
39. Ma X., Huang T., Chen X. et al. Molecular mechanisms in liver repair and regeneration: from physiology to therapeutics. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2025, vol. 10, no. 1, pp. 63. DOI: 10.1038/s41392-024-02104-8.
40. Market M., Angka L., Martel A.B. et al. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 1512. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01512.
41. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
42. Metaweia M.I., Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig. Liver Dis.*, 2021, vol. 53, pp. 146–152. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.011.
43. Michael L., Diana N., Catia T. et al. The immune niche of the liver. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2021, vol. 135, no. 20, pp. 2445–2466. DOI: 10.1042/CS20190654.
44. Moretta L., Montaldo E., Vacca P. et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2014, vol. 164, no. 4, pp. 53–64. DOI: 10.1159/000365632.
45. Nasir N., Khanum I., Habib K. et al. Insight into COVID-19 associated liver injury: Mechanisms, evaluation, and clinical implications. *Hepatol. Forum*, 2024, vol. 5, no. 3, pp. 139–149. DOI: 10.14744/hf.2023.2023.0025.
46. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J. Enzymol. Metab.*, 2015, vol. 1, no. 1, 101. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4771376>.
47. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2020, vol. 100, pp. 62–73. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.10.007.
48. Petrov S., Taskov H., Murdjeva M. Guardians of immunity: NK cell-mediated defense in COVID-19 and post-COVID scenarios. *Folia Med.*, 2024, vol. 66, no. 1, pp. 12–18. DOI: 10.3897/folmed.66.e113356.
49. Rahman A., Niloofa R., Jayarajah U. et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2021, vol. 104, no. 4, pp. 1188–1201. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1536.
50. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann. Hepatol.*, 2020, vol. 19, no. 4, pp. 353–358. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.05.001.
51. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 2015, vol. 313, no. 22, pp. 2263–2273. DOI: 10.1001/jama.2015.5370.
52. Sakellariou S., Michaelides C., Voulgaris T. et al. Keratin 7 expression in hepatic cholestatic diseases. *Virchows Arch.*, 2021, vol. 479, no. 4, pp. 815–824. DOI: 10.1007/s00428-021-03152-z.
53. Sodeifian F., Seyedalhosseini Z.S., Kian N. et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8, Art. 731436. DOI: 10.3389/fmed.2021.731436.
54. Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W. et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, no. 2, pp. 258–271. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012.
55. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver. *Curr. Biol.*, 2017, vol. 27, no. 21, pp. 1147–1151. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
56. Tu T., Calabro S.R., Lee A. et al. Hepatocytes in liver injury: Victim, bystander, or accomplice in progressive fibrosis? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 30, no. 12, pp. 1696–1704. DOI: 10.1111/jgh.13065.
57. Veerankutty F.H., Sengupta K., Vij M. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: Current understanding and management options. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2023, vol. 15, no. 5, pp. 788–798. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i5.788.
58. Vekemans K., Braet F. Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11, no. 33, pp. 95–102. DOI: 10.3748/wjg.v11.i33.5095.
59. Wang M., Feng Z. Mechanisms of Hepatocellular Injury in Hepatitis A. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 5, 861. DOI: 10.3390/v13050861.
60. Wang N., Guo M., Zhang C. et al. Liver regeneration: unraveling the molecular mechanisms and clinical application. *J. Transl. Med.*, 2025, vol. 23, no. 1, 1409. DOI: 10.1186/s12967-025-07412-3.
61. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.*, 2020, vol. 73, no. 4, pp. 807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.

62. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8(4), pp. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
63. Yadlapati S., Jarrett S.A., Baik D. et al. COVID-19 related biliary injury: A review of recent literature. *World J. Gastroenterol.*, 2023, vol. 29(14), pp. 2127–2133. DOI: 10.3748/wjg.v29.i14.2127.
64. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future Virol.*, 2023, vol. 18, pp. 22–40. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.
65. Zghal M., Bouhamed M., Mellouli M. et al. Liver injury in COVID-19: pathological findings. *Pan Afr. Med. J.*, 2022, vol. 41, 56. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.56.31114.
66. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, vol. 5(5), pp. 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
67. Zhou Z., Xu M.J., Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, vol. 13(3), pp. 301–315. DOI: 10.1038/cmi.2015.97.
68. Zuniga-Aguilar E., Ramirez-Fernandez O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022, vol. 7, 9. DOI: 10.21037/tgh.2020.02.21.

EKATERINA A. MAGNITSKAYA – Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a Course in Radiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (razbiri-nae@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-0360>).

EKATERINA M. SPERANSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

NATALYA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

Формат цитирования: Магнитская Е.А., Сперанская Е.М., Голубцова Н.Н. Морфологические особенности печени человека при воздействии SARS-CoV-2 (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2026. № 3. С. 87–100. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/3/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-3-87-100.