

DOI: 10.26693/jmbs06.03.053

УДК 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

Проценко О. С., Ремньова Н. О., Панченко Н. В.

ВПЛИВ ЯКОСТІ СЛІЗНОЇ ПЛІВКИ НА ЗАХИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОТИ SARS-COV-2 І НА ПОДАЛЬШІ РИЗИКИ ЗАРАЖЕННЯ COVID-19 ПРИ ХВОРОБІ СУХОГО ОКА

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

SARS-CoV-2 – новий коронавірус, що став причиною глобальної пандемії COVID-19 в усьому світі, клінічними проявами якої можуть бути не тільки респіраторний синдром та системні прояви, а також очні симптоми. Багатьма дослідженнями було доведено наявність експресії ACE2, а також TMPRSS2 в епітелії кон'юнктиви й рогівки, а також виявлення РНК SARS-CoV-2 у слізній рідині інфікованих пацієнтів, що свідчить про тропність тканин ока до вірусу та можливий передачі його через очну поверхню. У зв'язку з введенням захисних протиепідемічних заходів, таких як захисні маски, почалося швидке збільшення та прогресування хвороби сухого ока, що призводить до зниження імунних механізмів очної поверхні, та може потенційно збільшувати ризики передачі вірусу SARS-CoV-2. В даному дослідженні була опрацьована та представлена науковій спільноті інформація щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно впливу якості слізної плівки на захисні властивості проти SARS-COV-2 і на подальші ризики зараження COVID-19 при хворобі сухого ока. Було проведено огляд механізмів захисту здорової очної поверхні та можливих шляхів боротьби з вірусом SARS-COV-2. Також було показано потенційні причини збільшення ураження очної поверхні під час пандемії. За рахунок носіння захисних масок відбувається додаткове розсіювання повітря навколо очей і пришвиджене випаровування слізної рідини, що супроводжується її витонченням і розривом, що сприяє прогресуванню поширеності хвороби сухого ока. Даний стан очної поверхні був визначений терміном «MADE» – сухе око, асоційоване з носінням маски. Хвороба сухого ока, в свою чергу, є багатофакторним захворюванням очної поверхні, що призводить до нестабільності слізної плівки, гіперосмолярного стресу та каскаду запальних реакцій. Це ініціює пошкодження поверхні ока, порушення імунного статусу, патологічний апоптоз клітин кон'юнктиви й рогівки, та втрату основної функції захисту. Таким чином, з огляду на очевидне зниження при хворобі сухого ока імунних захисних механізмів очної поверхні, яка є вразливим місцем для проникнення вірусу, ця область заслуговує подальшого поглибленого вивчення.

Ключові слова: слізна плівка, сухе око, кон'юнктива, COVID-19, коронавірус.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. 3 грудня 2019 року весь світ перебуває у боротьбі з новим пандемічним захворюванням – COVID-19. Незважаючи на те, що основні прояви представлені важким респіраторним синдромом, а також наслідками цитокинового шторму й судинними ускладненнями [1-5], не можна залишити без уваги очні прояви [6, 7]. Почервоніння очей, або кон'юнктивіт, у деяких випадках – це перший [8-11] або навіть єдиний симптом COVID-19 [12].

Багатьма дослідженнями підтверджено тропність тканин ока до вірусу, наявність експресії ACE2, а також TMPRSS2 в епітелії кон'юнктиви й рогівки [13-15].

Також, на даний момент є ряд досліджень, які виявили у пацієнтів з COVID-19, як з проявами очних симптомів, так і без, у зразках сльози SARS-CoV-2 [16-18]. Це вказує на те, що очна поверхня потенційно може служити вхідними воротами для вірусу, а також бути одним із способів передачі вірусу. Необхідно відзначити, що очні прояви, як і виявлення РНК SARS-CoV-2 у слізній рідині інфікованих пацієнтів, зустрічаються досить рідко [19].

На сьогодні немає пояснення, що є причиною цього ефекту – низьке вірусне навантаження або висока ефективність захисних механізмів ока.

Останнім часом сухе око є великою проблемою, так як частота його виникнення прогресивно зростає за рахунок постійної роботи з електронними пристроями [20-22]. У період пандемії COVID-19 додався новий провокуючий фактор – захисна маска, тривале носіння якої є обов'язковим елементом дотримання правил карантину [23, 24], але при цьому її носіння призводить до швидкого випаровування слізної плівки, що погіршує стан очної поверхні та знижує її захисні функції [25-27]. Оскільки захисні маски будуть обов'язковим елементом ще довгий час, є необхідність проаналізувати дані літератури щодо того, чи може якість слізної плівки або підвищене її випаровування впливати на захисні властивості проти SARS-CoV-2, що буде підвищувати ризик сприйнятливості до COVID-19 через очну поверхню.

Метою дослідження є опрацювання та представлення до уваги наукової спільноти інформації щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно впливу якості слізної плівки на захисні властивості проти SARS-COV-2 і на подальші ризики зараження COVID-19 при хворобі сухого ока.

Захист очної поверхні нормі. На відміну від усіх інших слизових, очна поверхня відкрита та безпосередньо піддається постійному впливу факторів зовнішнього середовища й різних патогенів, а також схильна до висихання і пошкодження. Однак, існують особливі механізми, фізичні та імунні, які регулюють секрецію і розподіл слюзи, а також захищають очну поверхню від механічних пошкоджень і різних мікроорганізмів [28, 29].

Серед імунних компонентів важливо виділити розташовані в епітелії кон'юнктиви дендритні антигенпрезентуючі клітини і безліч популяцій інтраепітеліальних лімфоцитів (IEL), які виходять за межі лімфоїдних органів і контактують з епітеліальними клітинами кишківника, шкіри й легень, та які виконують ефекторні й регуляторні функції, такі як ініціювання або пригнічення запалення [30, 31].

На сьогоднішній день у кон'юнктиві людини ідентифіковано кілька підмножин IEL, включаючи в тому числі CD4 +, CD8 +, гаммадельта ($\gamma\delta$) + і NK-клітини [32].

Іншим основним компонентом захисту є слізна плівка, яка має виражені антибактеріальні та противірусні властивості, і, відповідно, може інактивувати патогени, що потрапляють на очну поверхню [33]. Стабільна і здорова слізна плівка забезпечує захисний шар, але коли якість або кількість слізної рідини погіршується за рахунок деяких дисфункцій, може розвинути нестабільність слізної плівки і хвороба сухого ока [34], що може бути фактором передачі вірусної інфекції очним шляхом.

Для збереження якості слізної плівки необхідне дотримання певних умов, таких як вологість, температура навколишнього середовища, чистота повітря, відсутність впливу хімічних речовин, а також патологічних станів і запальних процесів. Це важливо для підтримки достатньої заломлювальної здатності рогівки, гостроти зору, комфорту і здоров'я очної поверхні [35].

Хвороба сухого ока. Сухе око – це багатфакторне захворювання очної поверхні, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки і супроводжується очними симптомами, при яких нестабільність і гіперосмолярність слізної плівки, запалення і пошкодження очної поверхні, а також нейросенсорні аномалії відіграють етіологічну роль [36].

На даний момент хвороба сухого ока є одним з найбільш поширених захворювань, і являє собою глобальну проблему, від якої страждають більш ніж 344 мільйонів чоловік у всьому світі, і є однією

з найбільш частих причин відвідування пацієнтами офтальмолога [36-40].

При хворобі сухого ока відбувається порушення захисних механізмів слізної плівки, що супроводжується її нестабільністю, зміною кількісного і якісного складу, що викликають гіперосмолярний стрес [41]. Це ініціює запальну реакцію, секрецію прозапальних цитокінів, пошкодження поверхні ока, порушення імунного статусу й втрату її захисної функції [42-44].

Підкомітет з патофізіології TFOS DEWS II розглянув механізми, які беруть участь у виникненні та пролонгації сухого ока. Його центральний механізм – це втрата води за рахунок випаровування, що призводить до гіперосмолярного пошкодження тканин [41]. Синдром сухого ока був визнаний багатфакторним захворюванням, при якому відбувається втрата гомеостазу слізної плівки і причинами якого можуть бути гіперосмолярність, запалення, пошкодження очної поверхні та нейросенсорні розлади [45]. Хвороба сухого ока має на увазі серйозні зміни структури і функції слізної плівки, розрив якої призводить до локальної гіперосмолярності, і, як наслідок, пошкодження очної поверхні безпосередньо, або через каскад запалення, утворення запальних цитокінів (IL-1 [IL-1 α ; IL-1 β]), фактор некрозу пухлини- α [TNF- α] і протеаз, таких як MMP9 [46-51]. Залучення нейтрофілів викликає подальше пошкодження епітеліальних клітин шляхом апоптозу, активації матриксних металопротеаз, порушення бар'єрної функції, руйнування глікокаліксу і втрати келихоподібних клітин [52, 53]. Подальше зменшення зволоження очної поверхні призводить знову до передчасного розриву слізної плівки і посилення гіперосмолярності за рахунок порочного кола [28, 41].

Більш того, гіперосмолярний стрес надає гальмувальну дію на такі важливі функції нейтрофілів, як міграція й дегрануляція [54-56], що призводить до патологічних змін кон'юнктиви і плоскостінної метаблазії. Щільність келихоподібних клітин також різко знижується, що супроводжується порушенням нормальних механізмів вродженого захисту очної поверхні [28].

Довгий час вважалося, що цитокіни відіграють важливу роль в імунопатології при вірусній інфекції. Швидка і добре скоординована вроджена імунна відповідь – це перша лінія захисту від вірусної інфекції [57].

Однак порушення регуляції та утворення надмірної імунної реакції можуть викликати імунне ушкодження тканин.

Ситуація погіршилася з появою нового фактора, такого як постійне й тривале носіння захисних масок [23]. Широке використання масок для обличчя, хоча й необхідне для запобігання передачі

нового коронавірусу, супроводжується сухістю і подразненням очей. Спостерігається збільшення симптомів сухого ока серед регулярних користувачів масок і поява дискомфорту в осіб, які раніше не страждали на цю патологію [43, 58].

Американський офтальмолог DE White став спостерігати появу скарг на сухість очей у своїх пацієнтів, які раніше не відчували дискомфорт. У червні 2020 року він вперше пов'язав появу симптомів з тривалим носінням захисних масок і описав це в своєму блозі, визначивши даний стан терміном «MADE» – сухе око, асоційоване з носінням маски [59].

Перше дослідження, яке підтверджує MADE, було проведено анонімно у вигляді онлайн-опитування через різні соціальні мережі. В анкеті просили вказати про наявність симптомів сухого ока, таких як відчуття стороннього тіла, сухість, подразнення або печіння. Проаналізовано 3605 анкет. При цьому серед 2447 учасників з наявністю вищезазначених скарг, 658 (26,9%) повідомили, що ці симптоми загострювалися під час носіння маски. Таким чином, у 18,3% анкетованих спостерігалось пов'язане з маскою сухе око [60].

Механізм розвитку сухого ока полягає в розсіюванні повітря навколо очей і випаровування слізної рідини, що супроводжується швидким її витонченням і розривом [26, 61]. Було доведено, що вплив на слізну плівку високої швидкості повітря викликає значне зниження рівня стабільності сльози [62].

Швидке випаровування слізної рідини, у свою чергу, супроводжується різким зниженням рівня лактоферину, ефективності муцину, активності макрофагів і лізоциму [63, 64], а також зміні імунного статусу очної поверхні. [44, 65]. Відбувається активація CD4+ Т-клітин і розвиток автоімунних реакцій, що, у свою чергу, призводить до запалення, зниження продукції сльози і втрати келихоподібних клітин кон'юнктиви [66]. Хоча точний механізм, за допомогою якого CD4+ клітини сприяють пошкодженню епітелію очної поверхні, повністю не вивчений, є дослідження, які показали, що в умовах штучно створеного підвищеного висихання слізної плівки відбувається опосередковане Т-клітинами запалення очної поверхні [65].

Т-хелпери (Th)-17 – це субпопуляція CD4+ клітин, яка необхідна для боротьби з вірусними, грибковими та внутрішньоклітинними бактеріальними інфекціями [67]. У сухому оці через активацію NK-клітин відбувається генерація неадекватної імунної відповіді Th-17 клітинами і секреція ними IFN- γ в зоні келихоподібних клітин кон'юнктиви, збільшення його концентрації в сльозах, що призводить до патологічного апоптозу клітин кон'юнктиви й рогики [29, 68]. З цих даних також можна зробити

висновок, що втрата імунного балансу може бути критичною, оскільки природна первинна протівірусна активність NK-клітин порушується. Деякі дослідження задокументували симптоми сухого ока у пацієнтів з COVID-19. Хоча ці дослідники припускають, що сухість очей є ускладненням самого захворювання, але є припущення, що результати можуть бути частково пов'язані з обов'язковим довгостроковим використанням маски, а не з єдиними наслідками COVID-19 [58].

Особливості COVID-19 і зв'язок SARS-CoV-2 зі структурами ока. COVID-19 – це респіраторне захворювання, що викликається новим вірусом SARS-CoV-2 [69, 70]. Перші випадки пневмонії невідомої етіології були зареєстровані в місті Ухань, Китайська Народна Республіка, у грудні 2019 року [71]. У найкоротші терміни хвороба поширилася на кілька континентів, а в березні 2020 року Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) охарактеризувала захворювання як пандемію [72].

Одним з перших лікарів, який опублікував повідомлення про 7 схожих з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS) випадків захворювання в його шпиталі, спалах якого було зареєстровано в Китаї у 2002 році, був молодий офтальмолог Лі Веньлян. Сам лікар Веньлян заразився вірусом після контакту з пацієнтом і, згодом, помер [73].

Збудник хвороби SARS-CoV-2 – це одноланцюговий бета-коронавірус, що належить до сімейства *Coornaviridae* і це єдиний вірус з позитивною РНК [74, 75]. Швидкість мутації РНК-вірусів вища, ніж у ДНК-вірусів, що передбачає більш ефективний процес адаптації для виживання. Геном кодує принаймні чотири основних структурних білка: шип (S), мембрану (M), білки оболонки (E), нуклеокапсид (N) та інші допоміжні білки, які допомагають реплікативним процесам і полегшують проникнення вірусу в клітини [76, 77].

Відомо, що передача інфекції SARS-CoV-2 від людини до людини в основному відбувається при прямому контакті або через аерозольні краплі від інфікованого пацієнта при кашлі або чханні [78].

Ключовим фактором клітинної сприйнятливості до SARS-CoV-2 є рецептор ACE2 на поверхні клітини, який пов'язує вірусний спайковий білок, а TMPRSS2 є важливою протеазою, що забезпечує проникнення вірусу в клітину-хазяїна [79-81].

Дані рецептори містяться на епітеліальних клітинах слизової носа й бронхів. Патогенетичні механізми інфікування кон'юнктиви досі залишаються предметом суперечок, однак імуногістохімічні дослідження виявили чітку присутність рецептора ACE-2 на кон'юнктиві, лімбі й рогиці [13-15], що свідчить про підвищену сприйнятливості поверхні ока до SARS-CoV-2 і про той факт, що слизова очей потенційно може служити вхідними воротами

для вірусу і резервуаром для передачі від людини до людини [82-84].

Не можна не враховувати той факт, що віруси, які досягають очної поверхні, можуть бути змиті сльозами через носослізний канал у носоглотку, а звідти в дихальні шляхи й шлунково-кишковий тракт [85]. Це відбувається завдяки тому, що носослізний канал анатомічно є з'єднувальним мостом між очною й дихальною системами [86]. Таким чином слізна рідина дренажується через носослізний канал у нижній носовий хід, де частково всмоктується через епітеліальну вистилку слізної протоки в кровеносну систему [87], проте велика частина проходить у носоглотковий простір [88], де у великій кількості присутні мембран-асоційовані первинні протеази, що сприяють адгезії вірусних частин [89]. До того ж є прямий імунний взаємозв'язок з носослізною і, навіть, системною лімфоїдною тканиною [90]. Це вказує ще на один механізм інфікування вірусом SARS-CoV-2 через очну поверхню [91, 92].

Підвищені ризики передачі коронавірусу через очну поверхню медпрацівникам під час проведення інтубації трахеї від лабораторно підтверджених пацієнтів з SARS були показані в ретроспективному дослідженні в Торонто. Найбільш прогностичною змінною було те, чи носили медичні працівники засоби захисту очей. За їх результатами виявилось, що 1% інфікованих медичних працівників використовували засоби захисту для очей, в той час як 8% інфікованих працювали без таких засобів [93].

Докази тропності коронавірусу SARS-CoV до тканин ока також були опубліковані ще в 2004 році. У Сінгапурі в лікарні Тан Ток Сенг після спалаху атипової пневмонії у 36 пацієнтів з підозрою на SARS були зібрані зразки слізної рідини. Була проведена екстракція РНК з подальшою стандартною якісною полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) з двома наборами праймерів і у трьох пацієнтів були отримані позитивні результати [94].

Також відомо, що геном SARS-CoV-2 має загальну (82%) нуклеотидну ідентичність з SARS-CoV BJ01 2003 [95].

Про можливу передачу SARS-CoV-2 через кон'юнктиву першим повідомив Ван Гуанфу, член національної групи експертів з пневмонії 22 січня 2020 р. У нього була зареєстрована позитивна ПЛР до нового вірусу, однак першим симптомом захворювання був кон'юнктивіт лівого ока і тільки після цього з'явилися лихоманка й респіраторні симптоми [8].

На сьогоднішній день вже опубліковані дані, які вказують на наявність SARS-CoV-2 в кон'юнктиві й слізній рідині. У січні 2020 року в лікарні на базі Чжецзянського університету, Ханчжоу, Чжецзян,

Китай, проводилося проспективне дослідження слізної рідини у 30 пацієнтів з підтвердженням SARS-CoV-2. Зразки брали двічі з інтервалом 2-3 дні, а позитивний результат у двох зразках був зареєстрований в одного пацієнта з проявами кон'юнктивіту [17].

У лютому 2020 у провінції Хубей, Китай, були досліджені 38 пацієнтів з клінічно підтвердженим COVID-19. У двох були позитивні результати на SARS-CoV-2 при ЗТ-ПЛР з мазків з кон'юнктиви і носоглотки [18].

Також була проведена оцінка очних проявів (SARS-CoV-2) в сльозах у дітей. З 27 пацієнтів очні прояви у вигляді легкого кон'юнктивіту спостерігалися у 4 пацієнтів (15%). Мазки з кон'юнктиви були позитивні у 3 пацієнтів (11%), у одного з симптомами і у двох без симптомів [96].

Так само є дослідження, що проводилися в Гонконзі, які використовували культуру кон'юнктиви *ex vivo* людини, інфікували SARS-CoV-2, фіксували при 48 годин в 10% формаліні і обробляли для імуногістохімічного фарбування. У результаті були виявлені більш високі титри вірусу через 48 годин [97].

Дослідження пацієнтки 65 років з першим підтвердженням випадком COVID-19 в Італії, показали наявність РНК вірусу в кон'юнктиві навіть при відсутності його у мазках з носа [98].

І перші і другі дані досліджень підтверджують стійку реплікацію вірусу SARS-CoV-2 в кон'юнктиві. У цілому, точна частота кон'юнктивіту у пацієнтів з COVID-19 досі не ясна, але, за деякими даними, вона коливається в діапазоні від 0.8% до 31.6% [99].

Виявлення SARS-CoV-2 в зразках кон'юнктиви або сльози може залежати від вірусного навантаження й виділення, а також від часу забору зразків під час перебігу хвороби [100]. Були зроблені припущення, що SARS-CoV-2 схильний до існування на поверхні ока на ранніх стадіях кон'юнктивіту, а вірусне навантаження через кілька днів знижується [101]. Однак випадки виявлення вірусу без проявів кон'юнктивіту можуть вказувати на те, що SARS-CoV-2 може викликати латентну і безсимптомну інфекцію [102].

Також були проведені дослідження, які виявили наявність вірусу в зразках слізної рідини у пацієнтів з підтвердженням COVID-19, взятих у різні проміжки часу [103, 104].

Важливо відзначити, що мазки з кон'юнктиви могли мати недостатньо слізного матеріалу для виявлення вірусу в зразках, що може пояснювати низьку частоту позитивних результатів [105].

Відповідно, виникає питання про вплив кількості слізної рідини на результати досліджень виявлення вірусу, а також якість та вплив імунного

захисту на реплікацію SARS-CoV-2. Ефективність проникнення вірусу в клітину-хазяїна залежить від трьох чинників: інвазивності вірусу [106], вірусних рецепторів на мембрані клітини-хазяїна [107] та імунного статусу хазяїна [108, 109].

Захисні особливості ока проти SARS-CoV-2. Одним з важливих захисних компонентів очної поверхні є слізна плівка, що представляє особливий інтерес. Слізна плівка володіє проти-вірусними властивостями і, цілком ймовірно, що вона може інактивувати віруси, які потрапили на поверхню ока.

Слізна плівка містить такі важливі компоненти як лізоцим (LYZ), лактоферин (LTF; лактоферин) і ліпокалін-1 (LCN1), які разом складають від 70 до 85% всіх білків сльози, а також трансферин (ТФ), альбумін (ALB), секреторний ІgА (CD79А) і ліпофілін (PLP1) [110].

Лактоферин сльози становить 25% від загальної кількості білків сльози з середньою концентрацією 1.42 мг/мл у здорових людей [111]. Як багатофункціональний білок, лактоферин також проявляє ефективність у боротьбі з вірусною інфекцією. Зокрема, він запобігає проникненню вірусу в клітину-хазяїна, що відбувається або шляхом його зв'язування з рецепторами клітин гепарансульфатних глікозаміногліканів, або шляхом прямої взаємодії з вірусними частинами [112]. Багато досліджень виявили активність лактоферину проти інших поширених вірусних частин, включаючи цитомегаловірус (CMV), вірус простого герпесу (HSV), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту С (HCV), поліовірус (PV), вірус парагрипу (PIV), вірус папіломи людини (ВПЛ) [113]. Крім того, противірусна дія лактоферину може бути частково пов'язана з його імуномодуючими ефектами [114], що включають активацію інтерферону (IFN)-альфа, підвищення активності NK-лімфоцитів, стимуляцію дозрівання попередників Т-лімфоцитів у компетентні Т-хелпери, індукування диференціювання незрілих В-лімфоцитів у ефективні антиген-презентуючі клітини і стимуляцію відповіді антитіл [115]. Представлені дані підтверджують ключову роль лактоферину в забезпеченні гомеостатичного балансу очної поверхні і вказують на багатофункціональність цієї молекули, починаючи від відновлення цілісності епітелію та закінчуючи антибактеріальними та противірусними властивостями. Однак, старіння, а також наявність дисфункціональної

очної поверхні при хворобі сухого ока, корелює з низьким рівнем лактоферину, тим самим підвищуючи ризик розвитку очної інфекції [116].

Є дані, що лактоферин бере участь в імунній відповіді хазяїна проти інвазії коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), посилюючи активність NK-клітин, стимулюючи агрегацію й адгезію нейтрофілів, а також інгібуючи зв'язування SARS-CoV з його вхідним рецептором, ангіотензин-конвертуючим ферментом-2 (ACE2), запобігаючи тим самим адгезії SARS-CoV до його рецепторів прикріплення, гепарансульфатпротеогліканів (HSPG) [113, 117]. На сьогоднішній день даних щодо взаємозв'язку лактоферину і SARS-CoV-2 немає. Секреторний ІgА – це ще один важливий проти-мікробний агент слізної рідини, який має як проти-мікробний, так і противірусний ефект [117]. У зразках сльози пацієнтів з підтвердженим COVID-19 у 35.7% були виявлені ІgА до SARS-CoV-2, спрямовані проти основного поверхневого антигену вірусу, білка S1. При цьому очні прояви у вигляді легкого почервоніння очей були тільки у одного пацієнта. Отримані результати свідчать про наявність певної відповіді слизової оболонки проти вірусу SARS-CoV-2 в очах пацієнтів з COVID-19 [118].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Багатьма дослідженнями було доведено, що SARS-CoV-2 виявляється в слізній рідині пацієнтів з COVID-19 як при наявності очних симптомів, так і без них. Це вказує на той факт, що око не тільки може бути вхідними воротами інфекції, але й може бути одним із способів передачі вірусу.

Захисні імунні компоненти нормальної очної поверхні мають певні механізми для боротьби з вірусом, однак при пошкодженні очної поверхні і нестабільності слізної плівки захисні механізми знижуються, що може збільшувати ризик зараження COVID-19. Хвороба сухого ока вже є глобальною проблемою, а у зв'язку з постійним носінням захисних масок може й прогресувати. Точних досліджень, які показують пряму кореляцію між порушенням нормальної функції слізної плівки і сухим оком з одного боку, і підвищеним ризиком передачі коронавірусу з іншого, на даний момент немає. Але з огляду на очевидне зниження при хворобі сухого ока імунних захисних механізмів очної поверхні, яка є вразливим місцем для проникнення вірусу, ця область заслуговує подальшого вивчення.

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 15-21 February; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet]. Feb 18, 2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

3. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
4. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug; 192: 152–160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun; 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
6. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 May 22: 1413-1414. doi: 10.1002/jmv.25938
7. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020 Apr 26: 10.1111/aos.14445. doi: 10.1111/aos.14445
8. Xuan D. Wang Guangfa of Peking University Hospital disclosed the treatment situation on Weibo, suspected of causing infection without wearing goggles. *bjnews.com.cn*. [Internet]. 2020 Jan 23. Available from: <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/01/23/678189.html>
9. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020 Aug; 55(4): e125–e129. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003
10. Khavandi S, Tabibzadeh E, Naderan M, Shoard S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 Jun; 43(3): 211–212. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.010
11. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol*. 2020 May; 43(5): 389–391. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.002
12. Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020; 20: e00774. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00774
13. Schnichels S, Rohrbach JM, Bayyoud T, Thaler S, Ziemssen F, Hurst J. Kann SARS-CoV-2 das Auge infizieren? – Ein Überblick über den Rezeptorstatus in okularem Gewebe. *Ophthalmologe*. 2020 Jun 24: 1–4. doi: 10.1007/s00347-020-01160-z
14. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020 April 26:681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
15. Zhang BN, Wang Q, Liu T, Dou SQ, Qi X, Jiang H, et al. A special on epidemic prevention and control: analysis on expression of 2019-nCoV related ACE2 and TMPRSS2 in eye tissues. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020 Jun 11; 56 (6): 438-446. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20200310-00170
16. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020 Jul; 18(3): 360–362. doi: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
17. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Mar; 92(6): 589-594. doi: 10.1002/jmv.25725
18. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May; 138(5): 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
19. Aiello F, Gallo Afflitto G, Mancino R, Li JP, Cesareo M, Giannini C, et al. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2020 May 18. 34: 1206-1211. doi: 10.1038/s41433-020-0926-9
20. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of Dry Eye Disease and its Risk Factors in Visual Display Terminal Users: The Osaka Study. *American journal of ophthalmology*. 2013; 156(4): 759-766. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.040
21. Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, Ogawa Y, Shibuya M, Nakashima H, et al. Lacrimal Hypofunction as a New Mechanism of Dry Eye in Visual Display Terminal Users. *PLoS One*. 2010; 5(6): e11119. doi: 10.1371/journal.pone.0011119
22. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25; 328(8): 584. doi: 10.1056/nejm199302253280817
23. Greenhalgh T, Schmid MB, Czypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *BMJ* 2020; 369: m1435. doi: 10.1136/bmj.m1435
24. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan HK, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020; 26: 676–680. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2

25. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksson JT, Bergmanson JPG, et al. Entrapment of Conjunctival Goblet Cells by Desiccation-Induced Cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 May; 52(6): 3492–3499. doi: 10.1167/iovs.10-5782
26. Pelegriño FCA, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Low humidity environmental challenge causes barrier disruption and cornification of the mouse corneal epithelium in mice via a c-jun N-terminal kinase 2 (JNK2) pathway. *Exp Eye Res*. 2012 Jan; 94(1): 150–156. doi: 10.1016/j.exer.2011.11.022
27. Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A, Scordia V. Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov; 258(11): 2567–2568. doi: 10.1007/s00417-020-04808-3
28. Zhang X, Jeyalatha MV, Qu Y, He X, Shangkun Ou S, Bu J, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul; 18(7): 1398. doi: 10.3390/ijms18071398
29. Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, Schaumburg CS, Siemasko KF, Pangelinan SB, et al. NK Cells Promote Th-17 Mediated Corneal Barrier Disruption in Dry Eye. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36822. doi: 10.1371/journal.pone.0036822
30. Jameson JM, Sharp LL, Witherden DA, Havran WL. Regulation of skin cell homeostasis by gamma delta T cells. *Front Biosci*. 2004 Sep 1; 9: 2640-51. doi: 10.2741/1423
31. MacLeod AS, Havran WL. Functions of skin-resident $\gamma\delta$ T cells. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jul; 68(14): 2399–2408. doi: 10.1007/s00018-011-0702-x
32. Dua HS, Gomes JA, Donoso LA, Laibson PR. The ocular surface as part of the mucosal immune system: conjunctival mucosa-specific lymphocytes in ocular surface pathology. *Eye*. 1995; 9 (Pt 3): 261-7. doi: 10.1038/eye.1995.51
33. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*. 2020; 197: 108115. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115
34. Tavazzi S, Origgi R, Anselmi M, Corvino A, Colciago S, Fagnola M, et al. Effects of Aqueous-Supplementing Artificial Tears in Wearers of Biweekly Replacement Contact Lenses vs Wearers of Daily Disposable Contact Lenses. *Clin Optom (Auckl)*. 2020 Jun 25; 12: 75-84. doi: 10.2147/opto.s249078
35. Alves M, Novaes P, de Morraye MA, Reinach PS, Rocha EM. Is dry eye an environmental disease? *Arq Bras Oftalmol*. 2014; 77(3). doi: 10.5935/0004-2749.20140050
36. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15(3): 276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008
37. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern. *Am Acad Ophthalmol*. 2019; 126(11): 286-334. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023
38. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(2): 318-326. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00218-6
39. Jie Y, Xu L, Wu Y, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye*. 2009; 23: 688–693. doi: 10.1038/sj.eye.6703101
40. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clinical and Experimental Optometry*. 2015; 98(1): 45-53. doi: 10.1111/cxo.12210
41. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15(3): 438-510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011
42. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001 Mar; 45(Suppl 2): S203-10. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00203-4
43. Marinova E, Dabov D, Zdravkov Y. Ophthalmic complaints in face-mask wearing: prevalence, treatment, and prevention with a potential protective effect against SARS-CoV-2. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020; 34(1): 1323-1335. doi: 10.1080/13102818.2020.1838323
44. Pflugfelder SC, Corrales RM, de Paiva CS. T helper Cytokines in Dry Eye Disease. *Exp Eye Res*. 2013 Dec; 117: 10.1016/j.exer.2013.08.013. doi: 10.1016/j.exer.2013.08.013
45. Awisi-Gyau D, Begley CG, Situ P, Simpson TL. Changes in Corneal Detection Thresholds After Repeated Tear Film Instability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Oct; 60(13): 4234–4240. doi: 10.1167/iovs.19-27802
46. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and Anti-inflammatory Forms of Interleukin-1 in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Dry-Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(10): 2283-2292.
47. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec; 45(12): 4293-301. doi: 10.1167/iovs.03-1145.

48. Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea*. 2007 Jun; 26(5): 579-84. doi: 10.1097/ICO.0b013e318033a729
49. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006 Apr; 82(4): 588–596. doi: 10.1016/j.exer.2005.08.019
50. Roda M, Corazza I, Reggiani MLB, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, et al. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020 May; 21(9): 3111. doi: 10.3390/ijms21093111
51. VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Mar 21; 53(3): 1512-8. doi: 10.1167/iovs.11-7627
52. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jan; 44(1): 124-9. doi: 10.1167/iovs.02-0581
53. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec; 21(23): 9271. doi: 10.3390/ijms21239271
54. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis*. 2013; 19: 1247-1257.
55. Flanagan JL, Willcox MDP. Role of lactoferrin in the tear film. *Biochimie*. 2009; 91(1): 35-43. doi: 10.1016/j.biochi.2008.07.007
56. Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, et al. Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol*. 1987 Sep-Oct; 67(1-2): 105-13. doi: 10.1007/BF00142704
57. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun; 80(6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
58. Moshirfar M, West WB Jr, Marx DP. Face Mask-Associated Ocular Irritation and Dryness. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep; 9(3): 397–400. doi: 10.1007/s40123-020-00282-6
59. White DE. Blog: MADE: A new coronavirus-associated eye disease. [Internet]. The Healyo Network. June 22, 2020. Available from: <https://www.healyo.com/news/ophthalmology/20200622/blog-a-new-coronavirus-associated-eye-disease>
60. Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: A survey study of 3,605 people. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Jan 20: 101408. doi: 10.1016/j.clae.2021.01.003
61. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning Rate of the Precorneal and Prelens Tear Films. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jul; 46: 2353-2361. doi: 10.1167/iovs.05-0094
62. Koh S, Tung C, Kottaiyan R, Zavislan J, Yoon G, Aquavella G. Effect of Airflow Exposure on the Tear Meniscus. *J Ophthalmol*. 2012; 2012: 983182. doi: 10.1155/2012/983182
63. Contini C, Gallenga CE, Neri G, Maritati M, Conti P. A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144: 109876. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109876
64. Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzini M, Roda A, et al. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. *Eye*. 2010; 24: 1396–1402. doi: 10.1038/eye.2010.7
65. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, de Paiva CS, Corrales RM, Gao J, et al. Desiccating Stress Induces T Cell-Mediated Sjögren's Syndrome-Like Lacrimal Keratoconjunctivitis. *J Immunol*. 2006; 176(7): 3950-3957. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.3950
66. Zhang X, Chen W, de Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, Farley WJ, et al. Desiccating Stress Induces CD4+ T-Cell-Mediated Sjögren's Syndrome-Like Corneal Epithelial Apoptosis via Activation of the Extrinsic Apoptotic Pathway by Interferon- γ . *Am J Pathol*. 2011 Oct; 179(4): 1807–1814. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.030
67. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher III JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol*. 2009 May; 2(3): 243–253. doi: 10.1038/mi.2009.5
68. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. IFN- γ Promotes Goblet Cell Loss in Response to Desiccating Ocular Stress. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(13): 5579.
69. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22. [Internet]. 2020 Feb 11. **Available from:** https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
70. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11; 27(3): 325–328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
71. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

72. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. [Internet]. 2020 Mar 11. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
73. Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L, Madoff LC, Pollack M, et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr; 93: 205–207. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.052
74. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
75. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten Ch, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
76. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006; 66: 193–292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3
77. Seah I, Su X, Lingam G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. *Eye (Lond)*. 2020 Jul; 34(7): 1155–1157. doi: 10.1038/s41433-020-0790-7
78. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94: 44–48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
79. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16; 181(2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
80. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis G, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*. 2020; 251(3): 228–248. doi: 10.1002/path.5471
81. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Apr; 94(7): e00127–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
82. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duha EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf*. 2020 Oct; 18(4): 537–544. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
83. Al-Sharif E, Strianese D, AlMadhi NH, D'Aponte A, dell'Omo R, Benedetto RD, et al. Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. *Int Ophthalmol*. 2021 Jan; 41: 349–362. doi: 10.1007/s10792-020-01575-2
84. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020 Jun; 28(5): 726–734. doi: 10.1080/09273948.2020.1772313
85. Belser JA, Gustin KM, Maines TR, Pantin-Jackwood MJ, Katz JM, Tumpey TM. Influenza virus respiratory infection and transmission following ocular inoculation in ferrets. *PLoS Pathog*. 2012; 8(3): e1002569. doi: 10.1371/journal.ppat.1002569
86. Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2003; 170(III-XI): 1–106.
87. Paulsen FP, Schaudig U, Thale AB. Drainage of tears: impact on the ocular surface and lacrimal system. *Ocul Surf*. 2003 Oct; 1(4):180–91. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70013-7
88. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013 Mar; 77(1): 144–156. doi: 10.1128/MMBR.00058-12
89. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020 Jul; 24: 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005
90. Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, Bettahi I, Binder NR, Choudhury ZS, et al. Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4(+) T-cell responses induced following topical ocular or intranasal immunization. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Mar; 17(3): 342–353. doi: 10.1128/CI.00347-09
91. Lawrenson JG, Buckley RJ. COVID-19 and the eye. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020 Jul; 40(4): 383–388. doi: 10.1111/opo.12708
92. Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? *J Clin Med*. 2020 May; 9(5): 1269. doi: 10.3390/jcm9051269
93. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One*. 2010; 5(5): e10717. doi: 10.1371/journal.pone.0010717

94. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
95. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jul; 88(7): 861-863. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
96. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J AAPOS.* 2020 Aug; 24(4): 212-215. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.05.002
97. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul; 8(7): 687-695. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4
98. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020 Apr; 173(3): 242-243. doi: 10.7326/M20-1176
99. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassa N, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol.* 2020; 2020: 4827304. doi: 10.1155/2020/4827304
100. Chen Z, Yuan G, Duan F, Wu K. Ocular Involvement in Coronavirus Disease 2019: Up-to-Date Information on Its Manifestation, Testing, Transmission, and Prevention. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 569126. doi: 10.3389/fmed.2020.569126
101. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jun; 104(6): 748-751. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
102. Xie HT, Jiang SY, Xu KK, Liu X, Xu B, Wang L, et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis (Lond).* 2020; 7: 23. doi: 10.1186/s40662-020-00189-0
103. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020 Jul; 127(7): 977-979. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.026
104. Navel V, Chiambaretta F, Duthheilb F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Sep; 19: 100735. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100735
105. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.* 2020 Jul; 59(1): 137-140. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.060
106. Maginnis MS. Virus–Receptor Interactions: The Key to Cellular Invasion. *J Mol Biol.* 2018 Aug 17; 430(17): 2590–2611. doi: 10.1016/j.jmb.2018.06.024
107. Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury S, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec; 17(24): 9411. doi: 10.3390/ijerph17249411
108. Vetter P, Eberhardt CS, Meyer B, Murillo PAM, Torriani G, Pigny F, et al. Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series. *mSphere.* 2020 Nov-Dec; 5(6): e00827-20. doi: 10.1128/mSphere.00827-20
109. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020 May 28; 181(5): 1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
110. Laurie GW, Olsakovsky LA, Conway BP, McKown RL, Kitagawa K, Nichols JJ. Dry eye and designer ophthalmics. *Optom Vis Sci.* 2008 Aug; 85(8): 643. doi: 10.1097/OPX.0b013e318181ae73
111. Rusciano D, Pezzino S, Olivieri M, Cristaldi M, Gagliano C, Lupo G, et al. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018 Jul; 60(2): 94-99. doi: 10.1159/000489093
112. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 2576. doi: 10.1007/s00018-005-5372-0
113. Vagge A, Senni C, Bernabei F, Pellegrini M, Scordia V, Traverso CE, et al. Therapeutic Effects of Lactoferrin in Ocular Diseases: From Dry Eye Disease to Infections. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep; 21(18): 6668. doi: 10.3390/ijms21186668
114. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017; 8: 1438. doi: 10.3389/fimmu.2017.01438
115. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(17): 1956-1973. doi: 10.2174/138161209788453202
116. D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis (Lond).* 2014; 1: 6. doi: 10.1186/s40662-014-0006-y

117. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Health*. 2020; 8: 155. doi: 10.3389/fpubh.2020.00155
118. Caselli E, Soffritti I, Lamberti G, D'Accolti M, Franco F, Demaria D, et al. Anti-SARS-Cov-2 IgA Response in Tears of COVID-19 Patients. *Biology (Basel)*. 2020 Nov; 9(11): 374. doi: 10.3390/biology9110374

УДК 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ НА ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВ SARS-COV-2 И НА ДАЛЬНЕЙШИЕ РИСКИ ЗАРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ СУХОГО ГЛАЗА

Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Панченко Н. В.

Резюме. SARS-CoV-2 – новый коронавирус, который стал причиной глобальной пандемии COVID-19 во всем мире, клиническими проявлениями которой могут быть не только респираторный синдром и системные проявления, а также глазные симптомы. Многими исследованиями было доказано наличие экспрессии ACE2, а также TMPRSS2 в эпителии конъюнктивы и роговицы, а также выявления РНК SARS-CoV-2 в слезной жидкости инфицированных пациентов, что говорит о тропности тканей глаза к вирусу и возможной передаче его через глазную поверхность. В связи с введением защитных противоэпидемических мероприятий, таких как защитные маски, началось быстрое увеличение и прогресс болезни сухого глаза, который приводит к снижению иммунных механизмов глазной поверхности, и может потенциально увеличивать риски передачи вируса SARS-CoV-2. В данном исследовании была обработана и представлена научному сообществу информация последних научных данных мировой литературы касательно влияния качества слезной пленки на защитные свойства против SARS-COV-2 и на дальнейшие риски заражения COVID-19 при болезни сухого глаза. Был проведен обзор механизмов защиты здоровой глазной поверхности и возможные пути борьбы с вирусом SARS – COV – 2. А также были показаны потенциальные причины увеличения поражения глазной поверхности во время пандемии. За счет ношения защитных масок происходит дополнительное рассеивание воздуха вокруг глаз и ускоренное испарение слезной жидкости, которая сопровождается ее истончением и разрывом, что способствует прогрессированию распространенности болезни сухого глаза. Данное состояние глазной поверхности было определено термином «MADE» – сухой глаз, ассоциируемый с ношением маски. Болезнь сухого глаза, в свою очередь, является многофакторным заболеванием глазной поверхности, которая приводит к нестабильности слезной пленки, гиперосмолярному стрессу и каскаду воспалительных реакций. Это инициирует повреждение поверхности глаза, нарушение иммунного статуса, патологический апоптоз клеток конъюнктивы и роговицы, и потерю основной функции защиты. Таким образом, учитывая очевидное снижение при болезни сухого глаза иммунных защитных механизмов глазной поверхности, которая является уязвимым местом для проникновения вируса, эта область заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: слезная пленка, сухой глаз, конъюнктивит, COVID-19, коронавирус.

UDC 617.764.1-008.811.4-06:[616.98:578.834.1

The Effect of Tear Film Quality on Protective Properties against SARS-CoV-2 and on Further Risks of Infection in Dry Eye Disease

Protsenko E. S., Remnyova N. A., Panchenko N. V.

Abstract. SARS-CoV-2 is a new coronavirus causing global pandemic COVID-19 throughout the world, the clinical manifestations of which may include not only respiratory syndrome and systemic manifestations, but also eye symptoms.

The purpose of the study. This study processed and presented to the scientific community the latest scientific evidence from the world literature regarding the effect of tear film quality on protective properties against SARS-CoV-2 and on further risks of COVID-19 infection in dry eye disease.

Many studies have proven the presence of ACE2 as well as TMPRSS2 expression in the conjunctival and corneal epithelium and detection of SARS-CoV-2 RNA in the tear fluid of infected patients, which indicates the ocular tissue tropism to the virus and its possible transmission through the ocular surface. The detection of SARS-CoV-2 in conjunctival or tear samples may depend on viral load and secretion, as well as on sampling time during the course of the disease. It has been suggested that SARS-CoV-2 is prone to exist on the surface of the eye in the early stages of conjunctivitis, and the viral load decreases after a few days. However, cases of virus detection without conjunctivitis may indicate that SARS-CoV-2 can cause latent and asymptomatic infection.

With the introduction of protective anti-epidemic measures such as protective masks, the rapid increase and progression of dry eye disease has begun, which leads to decreased ocular surface immune mechanisms, and could potentially increase the risks of SARS-CoV-2 virus transmission.

The mechanisms of protection of the healthy ocular surface and possible ways to combat SARS-CoV-2 were reviewed. And the potential causes of increased ocular surface infections during a pandemic were also shown. Through wearing of protective masks, there is additional dispersion of air around the eyes and accelerated evaporation of tear fluid with its thinning and rupture, which contributes to the progression of the prevalence of dry eye disease. The information confirmed by research has already appeared in the literature. This ocular surface condition has been defined by the term “MADE” – dry eye associated with wearing a mask. Dry eye disease, in turn, is a multifactorial ocular surface disease that results in tear film instability, hyperosmolar stress, and a cascade of inflammatory responses. This initiates ocular surface damage, impaired immune status, pathological apoptosis of conjunctival and corneal cells, and loss of basic protective function.

Conclusion. Thus, given the obvious decrease in the immune defense mechanisms of the ocular surface in dry eye disease, which is a vulnerable place for virus penetration, this area deserves further in-depth study.

Keywords: tear film, dry eye, conjunctiva, COVID-19, coronavirus.

ORCID and contributionship:

Elena S. Protsenko: 0000-0001-6998-9783^{A,B,D,F}

Natalia A. Remnyova: 0000-0002-6027-2601^{A,B,D}

Natalia V. Panchenko 0000-0002-1867-8341^{A,B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Natalia V. Panchenko

V. N. Karazin Kharkiv National University,
Department of General and Clinical Pathology
4, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380931641145, e-mail: natali.panch91@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 22.04.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування