

АЦИДОЗ И ЭФФЕКТ ВЕРИГО-БОРА ПРИ РАЗВИТИИ COVID-19

Лавриненко И.А.¹, Семёнов Д.А.², Лагуткин Д.А.³, Зайцева А.Ю.⁴, Генералов Е.А.⁵,
Матвеева О.В.⁶, Егоров Е.Е.⁷, Нечипуренко Ю.Д.⁷

¹ Воронежский государственный университет

Университетская пл., 1, г. Воронеж, 394018, РФ; e-mail: lavrinenko_ia@bio.vsu.ru

² Институт биофизики СО РАН

Академгородок ул., 50, г. Красноярск, 660036, РФ; e-mail: dasem@mail.ru

³ Московский физико-технический институт

Институтский пер., 9, г. Долгопрудный, 141701, Московская обл., РФ; e-mail: lagutkin.da@phystech.edu

⁴ Институт аналитического приборостроения РАН

Ивана Черных ул., 31-33, г. Санкт-Петербург, 198095, РФ; e-mail: anna@da-24.ru

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Ленинские горы, 1, стр. 2, г. Москва, 119991, ГСП-1, РФ; e-mail: generals1179@gmail.com

⁶ Сендай Виралитикс

Актон, Массачусетс, 01720, США; e-mail: olga.matveeva@gmail.com

⁷ Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН

Вавилова ул. 32, г. Москва, 119991, Россия; e-mail: yegorov58@gmail.com, nech99@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.07.2021

Аннотация. Тяжелое течение болезни, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19 имеет свои особенности, выделяющие данный тип вируса среди многих инфекций. В работе развита и обоснована гипотеза о том, что одной из особенностей патогенеза тяжелых случаев COVID-19 является респираторный и метаболический ацидоз. Рассмотрено влияние гипоксии и ацидоза на развитие тяжелого течения COVID-19, описан ряд механизмов, связывающих поражающие факторы COVID-19 с ацидозом. Эти механизмы имеют триггерный, ступенчатый характер действия с выраженными положительными обратными связями. Падение сатурации крови кислородом при понижении рН крови в соответствии с известным эффектом Вериги-Бора, является характерной особенностью тяжелого течения COVID-19 и приводит к истощению компенсаторных возможностей организма по регуляции ацидоза. В условиях гипоксии и ацидоза происходит перенастройка иммунной системы, которая препятствует завершению болезни, вызывая разнонаправленные активности по стимуляции воспаления и его завершению. При этом часто происходит утяжеление болезни вместо выздоровления.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ацидоз, сатурация, эффект Вериги-Бора, положительная обратная связь, триггерные явления.

Одним из важнейших условий адаптации и выживания организма является поддержание кислотно-щелочного равновесия внутренней среды. В процессах метаболизма постоянно образуется избыток кислот, которые могут быть удалены из организма при помощи лёгких (удаление углекислого газа с дыханием) и почек (экскреция протонов в мочу). Изменения рН крови сглаживаются за счет нескольких буферных систем: гемоглобиновой, бикарбонатной, фосфатной и белков плазмы крови. Буферные системы обладают емкостью, которая позволяет создать определенный «запас прочности», при котором рН остается постоянным.

В последнее время в ряде работ приведены свидетельства того, что при тяжелом течении COVID-19 у пациентов часто встречается ацидоз и описаны причины его возникновения, связанные со спецификой поражения организма вирусом SARS-CoV-2 [1-3].

Группа риска тяжелого течения пневмонии при COVID-19 объединяет людей старше 65 лет, пациентов с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, деменцией, онкологическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью лёгких, хронической болезнью почек и беременностью [4-7]. При всех этих состояниях, в том числе в силу побочных эффектов принимаемых препаратов, организм часто даже в покое испытывает гипоксию и метаболический ацидоз. В целом метаболический ацидоз проявляется в форме лактацидоза, кетоацидоза, и реже связан с потерей оснований [8, 9]. Чаще всего основным метаболитом, характеризующим степень метаболического ацидоза, является лактат [10].

Целью данной работы стало рассмотрение механизмов и последствий возникновения ацидоза при COVID-19, которые могут приводить к отягощению течения болезни и системное описание пороговых изменений, ухудшающих состояние пациентов скачкообразно, благодаря наличию положительных обратных связей.

Любое развившееся воспаление способствует росту ацидоза, особенно локального.

Во-первых, при повреждении мелких сосудов возникает гипоксия и возрастает метаболическая активность инфильтрирующих лейкоцитов, в которых в результате этого происходит сдвиг в сторону гликолитического метаболизма, ведущий к накоплению лактата [11].

Во-вторых, в процессе окислительного взрыва происходит массовая продукция протонов нейтрофилами и рост закисления [12].

Можно выделить по меньшей мере три причины нарушения газообмена при COVID-19.

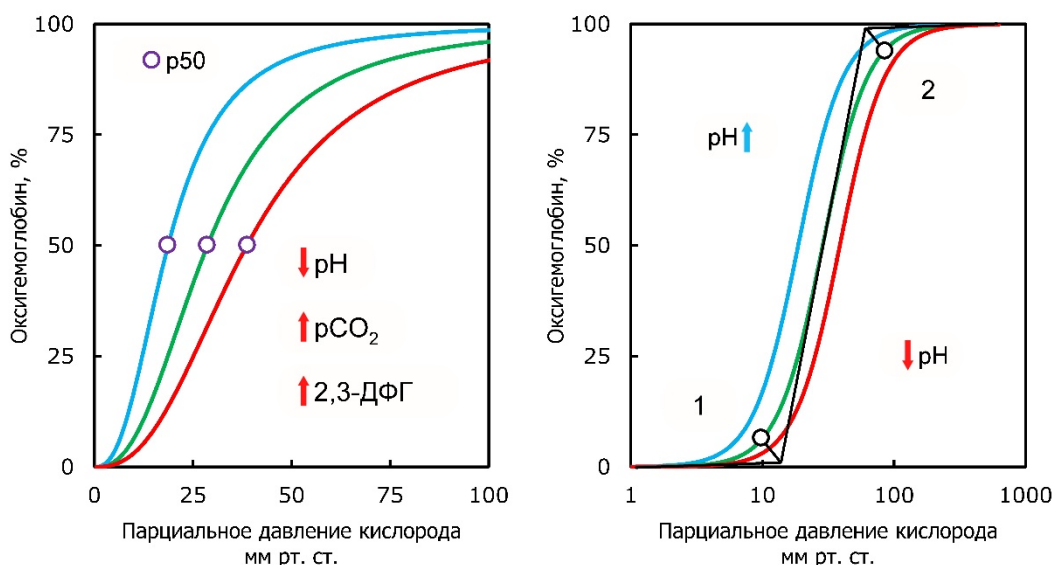


Рисунок 1. Различные факторы, влияющие на насыщение гемоглобина кислородом, и, как следствие, на сатурацию. Концентрация 2,3-дифосфоглицерата существенно влияет на насыщение гемоглобина кислородом, наряду с давлением CO_2 . Обозначения: pH – кислотность раствора, pCO_2 – парциальное давление углекислого газа, 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат, p50 – величина полунасыщения гемоглобина кислородом

1. Воздействие вируса приводит к гибели альвеолоцитов 2 типа, что нарушает структуру альвеол, в результате чего альвеолы могут коллапсировать и выключаться из газообмена. Этому способствует уменьшение продукции сурфактанта альвеолоцитами, что ведет к изменению поверхностного натяжения. В следствии этого изменения давления воздуха в легких не приводят к сжатию и растяжению альвеолярных пузырьков, возрастает «мертвый» объем и, таким образом, снижается газообмен.

2. Тромбирование легочных капилляров приводит к нарушению трофики легкого и ограничивает диффузию кислорода в эритроциты.

3. Интенсивный выход внеклеточного матрикса, богатого гиалуроновой кислотой призван «заклеивать» области обширного повреждения легких, чтобы не допустить их общего коллапса.

Следует отметить пороговый характер этих явлений: образование гидрогеля гиалуроновой кислоты и снижение продукции сурфактанта качественно меняют газообмен в легких. Локально в некотором участке легкого развивается гипоксия и респираторный ацидоз. Для восстановления повреждений в лёгких организму требуется длительное время и значительные ресурсы.

Локальная концентрация кислорода, необходимая для поддержания нормального метаболизма клеток периферических тканей, связана со значением pH в этих тканях. Кривая насыщения гемоглобина кислородом имеет S-образный вид. По мере роста парциального давления кислорода в крови его связывание вначале практически не меняется до некоторого граничного значения (1-ая точка перегиба), потом резко возрастает – и выходит на плато по насыщению (2-ая точка перегиба) [13] (рис. 1).

Интенсивный обмен веществ приводит к снижению pH, и гемоглобин легче отдает O_2 , связывая при этом избыток протонов. В целом, так обеспечивается транспорт кислорода от лёгких к тканям, а углекислоты (в основном, в форме гидрокарбоната) – в обратном направлении. Эта система регуляции метаболизма с отрицательной обратной связью основана на кооперативном pH-зависимом изменении конформации гемоглобина и более 100 лет известна как эффект Вериги-Бора (именуемый в англоязычной литературе как «эффект Бора») [14-17].

Даже незначительное отклонение кислотности крови от физиологической нормы способно существенным образом изменить способность гемоглобина связывать кислород. Следует подчеркнуть, что эффект Вериги-Бора является ключевым элементом регуляции газообмена. Понижение pH в плазме крови в лёгких с 7,4 до 7,2 приводит примерно к двукратному сокращению количества O_2 , которое способна связать кровь (при парциальном давлении кислорода в тканевой жидкости 20–40 мм рт. ст.). Поэтому при оксигенации организму критически важно поддерживать оптимальное значение pH в плазме крови альвеолярных капилляров.

В случае дальнейшего нарастания дефицита кислорода происходит восстановление пирувата в лактат, что приводит организм к отмеченному ранее лактат-ацидозу [18-21]. Таким образом, при длительном состоянии гипоксии пониженное значение pH-крови может приводить к тому, что гемоглобин будет «терять» по пути к тканям часть «запасенного» кислорода, тем самым приводя клетки периферических тканей к еще большему кислородному голоданию (гипоксии) с образовавшейся положительной обратной связью.

Образование лактата сопровождается накоплением 2,3-ДФГ (шунт Раппопорта) с миграцией последнего в эритроцитарные клетки. 2,3-ДФГ встраивается в центральную полость гемоглобина путем образования солевого

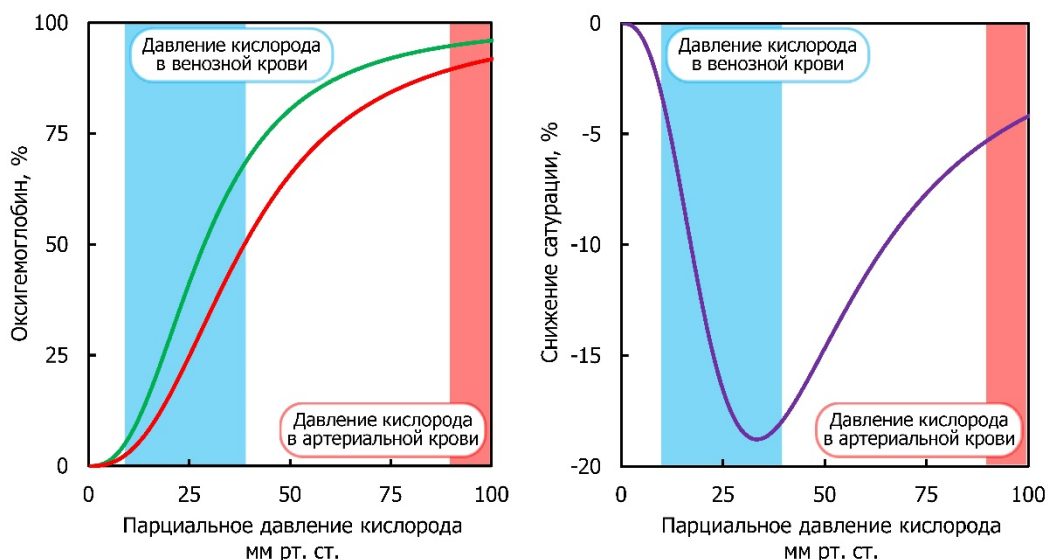


Рисунок 2. Роль 2,3-дифосфоглицерата в обеспечении тканей кислородом в условиях гипоксии. Накопление 2,3-ДФГ приводит к росту значения p_{50} , т.е., к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (левая секция рисунка), что, в целом, дает выигрыш в обеспечении тканей кислородом (правая секция рисунка)

мостика между β -субъединицами гетеротетрамера, препятствуя обратному связыванию кислорода. В отличие от рН-регуляции сродство гемоглобина к кислороду в легких в этом случае не изменяется. С позиции физиологии достигается следующий эффект: степень «несвязывания» кислорода гемоглобином в легких меньше, чем его отдача в тканях, что легко прослеживается по S-образной КДО, рисунок 2 [22]. В конечном итоге, это дает выигрыш в аварийном (из-за гипоксии) режиме поддержания максимально возможного, но может быть и дефицитного уровня кислорода в тканях, в условиях, когда, вероятно, компенсаторные механизмы, которые используют эффект Бора уже исчерпаны [23,24].

Метаболический ацидоз вызывает учащенное дыхание и снижение концентрации углекислого газа в лёгких (гипокапнию). Когда химические раздражения, соответствующие гипоксии и гиперкапнии, распознаются хеморецепторами, в дыхательном центре головного мозга повышается поток импульсов к респираторным мотонейронам, что вызывает повышение вентиляции. Артериальная гипокапния, наоборот вызывает уменьшение вентиляции [25]. При заражении лёгких вирусом SARS-CoV-2 нарушение в выведении CO_2 через выдыхаемый воздух, связанное с поражением лёгких приводят к стимуляции гипервентиляции и попытке снизить концентрацию CO_2 . Если альвеолярная вентиляция недостаточна для элиминации CO_2 , продуцируемой в организме, происходит гиперкапнический сдвиг, давление двуокиси углерода повышается [25,26]. Если снижение сатурации уже произошло, то это означает, что компенсаторные возможности организма по регуляции ацидоза исчерпаны [27]. Видимо, зачастую это и происходит при инфекции SARS-CoV-2, поскольку падение сатурации является характерной особенностью тяжелого течения COVID-19.

Для пациентов с COVID-19 повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л связано с увеличением вероятности летального исхода. Исчерпав углеводные депо, организм может пойти по пути синтеза углеводов из аминокислот, что приведет к необходимости нейтрализации и удаления продуктов азотного обмена (аммиака и мочевины), увеличит нагрузку на почки.

Необходимо обратить внимание на наличие двух порогов: при концентрации лактата выше 2 ммоль/л отключается липолиз, при 4 ммоль/л организм не в состоянии длительное время поддерживать в равновесии синтез и утилизацию лактата [28,29].

Хотя перечисленные триггеры, приближающие наступление ацидоза, могут быть значимы и при других заболеваниях, но их сочетание в одном заболевании выглядит уникальным явлением. Необходимо подчеркнуть, что гипоксия и ацидоз позволяют привести вклад всех указанных механизмов к одному «общему знаменателю». В конечном счёте, ацидоз с одной стороны, является следствием падения сатурации, а с другой стороны, является её причиной и способствует дыхательной недостаточности.

На рисунке 3 показана система прямых и обратных связей, возникающая в организме при тяжелом течении болезни и развитии ацидоза.

Наиболее распространенный вариант тяжелого течения COVID-19 наблюдается, когда после повреждения альвеолитов, начинается повреждение эндотелия легких, что ведет к развитию гипоксии, которая приводит к ацидозу посредством двух основных механизмов: во-первых, концентрации лактата нарастает из-за интенсификации анаэробного гликолиза и во-вторых, выведение углекислого газа из организма затрудняется вследствие повреждения легких. Развивается ацидоз, который влияет на многие базовые процессы (в том числе систему свертывания крови). Локальные изменения не совпадают с общими и происходит дерегуляция свертывающей системы. Противостоять ацидозу могут почки (посредством удаления нелетучих кислот и прямой

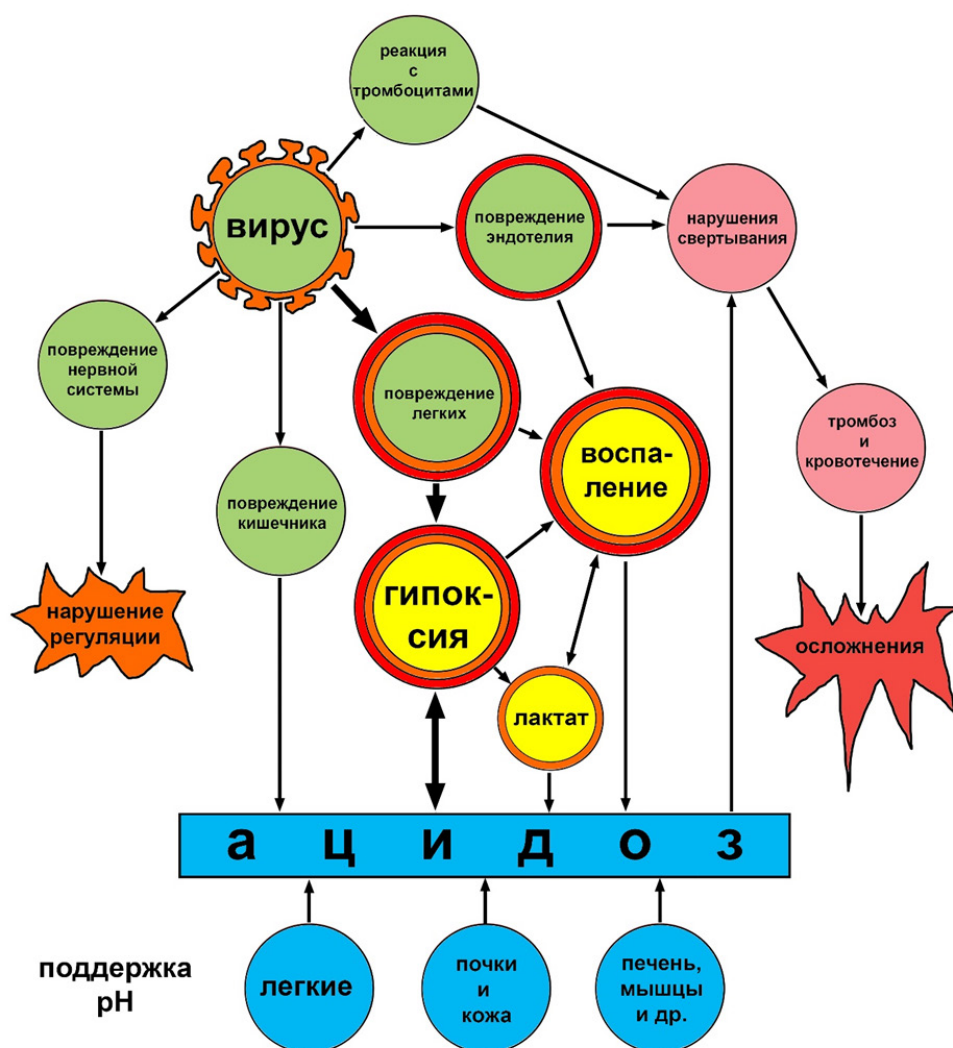


Рисунок 3. Схема, иллюстрирующая систему прямых и обратных связей в патогенезе COVID-19

экскреция протонов). Сопутствующие нарушения почек резко утяжеляют процесс. При наличии достаточного снабжения кислородом, ряд органов (печень, мышцы и почки) способны противостоять ацидозу за счет изъятия лактата из циркуляции. При этом могут происходить два процесса: глюконеогенез (включение цикла Кори), либо окислительный метаболизм лактата, состоящий в митохондриальном превращении в пируват и далее в оксалоацетат и в цикл Кребса. Однако, повреждение легких тормозит эти процессы.

Мы рассмотрели несколько механизмов влияния гипоксии и ацидоза на развитие тяжелого течения COVID-19. Эти механизмы имеют триггерный, ступенчатый характер действия с выраженными положительными обратными связями. Падение сатурации крови кислородом вследствие понижения pH крови в соответствии с эффектом Вериге-Бора, является характерной особенностью тяжелого течения болезни, вызванной SARS-CoV-2. Такое падение является следствием истощения компенсаторных возможностей организма по регуляции ацидоза. Болезнь COVID-19 имеет системный характер поражения органов и тканей. Эта болезнь приводит к множеству разнообразных осложнений, она как бы проверяет организм на наличие «слабых мест» и контуров регуляции, которые имеют малую устойчивость.

Мы полагаем, что для предотвращения тяжелых случаев COVID-19 следует уделять повышенное внимание диагностике и возможному купированию ацидоза. Данная работа является частью более полного исследования, в котором рассматриваются различные аспекты системного поражения организма при COVID-19, связанные с ацидозом [30].

Авторы считают, что в данной работе новыми являются следующие положения и результаты: впервые в системе рассмотрены поражающие факторы болезни COVID-19, связанные с ацидозом. Показано, что стабилизирующие систему поддержания уровня pH в организме отрицательные обратные связи, охватывающие различные уровни структурной и функциональной организации при COVID-19 могут дать сбой. В частности, регуляция по типу отрицательной обратной связи, обусловленная эффектом Вериге-Бора, может претерпеть изменения и привести к разрегулированию по типу положительной обратной связи, когда «точкой разгрузки» гемоглобина кислородом становится не «конечная точка пути» – периферические ткани, а промежуточный участок транспортировки кислорода от лёгких к тканям (возможно, даже поражённые участки лёгких, где протекает воспалительный процесс).

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований государственных академий наук России на 2013–2020 годы (темы №01201363818 и № 01201363820).

Список литературы / References:

1. Chhetri S., Khamis F., Pandak N., Al Khalili H., Said E., Petersen E. A fatal case of COVID-19 due to metabolic acidosis following dysregulate inflammatory response (cytokine storm). *IDCases*, 2020, vol. 21, p. e00829.
2. Shevel E. Conditions Favoring Increased COVID-19 Morbidity and Mortality: Their Common Denominator and Treatment. *Isr Med Assoc J*, 2020, vol. 11, no. 22, p. 680.
3. Лодягин А.Н., Бытоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*, 2020, № 3, с. 25-30. [Lodyagin A.N., Bytotsyrenov B.V., Shikalova I.A., Voznyuk I.A. Acidosis and toxic hemolysis are the goals of the pathogenetic treatment of multiple organ pathology in COVID-19. *Herald of restorative medicine*, 2020, no. 3, p. 25-30. (In Russ.)]
4. Andersen L.W., Mackenhauer J., Roberts J.C., Berg K.M., Cocchi M.N., Donnino M.W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.*, 2013, vol. 88, no. 10, pp. 1127-1140.
5. Newington J.T., Harris R.A., Cumming R.C. Reevaluating Metabolism in Alzheimer's Disease from the Perspective of the Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Model. *J Neurodegener Dis.*, 2013, vol. 2013, pp. 234572.
6. Kraut J.A., Madias N.E. Lactic acidosis. *N Engl J Med.*, 2014, vol. 371, no. 24, pp. 2309-2319.
7. Ma L.N., Huang X.B., Muyayalo K.P., Mor G., Liao A.H. Lactic Acid: A Novel Signaling Molecule in Early Pregnancy? *Front Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 279.
8. Chycki J., Kurylas A., Maszczyk A., Golas A., Zajac A. Alkaline water improves exercise-induced metabolic acidosis and enhances anaerobic exercise performance in combat sport athletes. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 11, p. e0205708.
9. Pillai S., Davies G., Lawrence M., Whitley J., Stephens J., Williams P.R., Morris K., Evans P. A. The effect of diabetic ketoacidosis (DKA) and its treatment on clot microstructure: Are they thrombogenic? *Clin Hemorheol Microcirc.*, 2021, vol. 77, no. 2, pp. 183-194.
10. Kraut J.A., Madias N.E. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.*, 2010, vol. 6, no. 5, pp. 274-285.
11. Lunt S.Y., Vander Heiden M G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 2011, vol. 27, pp. 441-464.
12. Borregaard N., Schwartz J H., Tauber A.I. Proton secretion by stimulated neutrophils. Significance of hexose monophosphate shunt activity as source of electrons and protons for the respiratory burst. *J Clin Invest.*, 1984, vol. 74, no. 2, pp. 455-459.
13. Popel A.S. Theory of oxygen transport to tissue. *Crit Rev Biomed Eng.*, 1989, vol. 17, no. 3, pp. 257-321.
14. Ahmed M.H., Ghatge M.S., Safo M.K. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.*, 2020, vol. 94, pp. 345-382.
15. Gell D.A. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells Mol Dis.*, 2018, vol. 70, pp. 13-42.
16. Werigo B. Zur Frage über die Wirkung des Sauerstoffs auf die Kohlensäureausscheidung in den Lungen. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 1892, vol. 51, no. 6, pp. 321-361.
17. Bohr C., Hasselbalch K., Krogh A. Concerning a biologically important relationship—the influence of the carbon dioxide content of blood on its oxygen binding. *Skand. Arch. Physiol.*, 1904, vol. 16, pp. 401-412.
18. Kamel K.S., Oh M.S., Halperin M.L.L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int.*, 2020, vol. 97, no. 1, pp. 75-88.
19. Matyukhin I., Patschan S., Ritter O., Patschan D. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.*, 2020, vol. 45, no. 4, pp. 523-531.
20. Foucher C.D., Tubben R.E. *Lactic Acidosis*. StatPearls., Treasure Island (FL), 2021.
21. Quade B.N., Parker M.D., Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol.*, 2021, vol. 183, p. 114278.
22. Toffaletti J.G., Rackley C.R. Monitoring Oxygen Status. *Adv Clin Chem.*, 2016, vol. 77, pp. 103-124.
23. Srinivasan A.J., Morkane C., Martin D.S., Welsby I.J. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol.*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 449-458.
24. Stewart T., Lambourne J., Thorp-Jones D., Thomas D.W. Implementation of early management of iron deficiency in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2021, vol. 258, pp. 60-62.
25. Кисляков Ю.Я., Бреслав И.С. Дыхание, динамика газов и работоспособность при гипербарии. АН СССР, Ин-т физиологии им. И.П. Павлова. Л.: Наука, 1988, 237 с. [Kislyakov Yu.Ya., Breslav I.S. Respiration, gas dynamics and performance in hyperbaria. Academy of Sciences of the USSR, Institute of Physiology. I.P. Pavlova. L.: Science, 1988, 237 p. (In Russ.)]
26. Кисляков Ю.Я. Механизмы транспорта O₂ в системе микроциркуляции. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*, 1987, № 5, с. 569. [Kislyakov Yu.Ya. O₂ transport mechanisms in the microcirculation system. *Physiological journal of the USSR. THEM. Sechenov*, 1987, no. 5, p. 569. (In Russ.)]
27. Зайцева А.Ю., Кисляков Ю.Я., Мазинг М.С., Давыдов В.В. Применение неинвазивной оптической обучаемой диагностической системы и математических методов анализа многомерных данных для оценки

кислородного статуса тканей человека. *Научное приборостроение*, 2020, т. 30, № 4, с. 113-118. [Zaitseva A.Yu., Kislyakov Yu.Ya., Masing M.S., Davydov V.V. Application of a non-invasive optical learning diagnostic system and mathematical methods for analyzing multidimensional data to assess the oxygen status of human tissues. *Scientific Instrumentation*, 2020, vol. 30, no. 4, pp. 113-118. (In Russ.)]

28. Hogan M.C. What Wasserman wrought: a celebratory review of 50 years of research arising from the concept of an 'anaerobic threshold'. *J Physiol.*, 2021, vol. 599, no. 4, p. 1005.

29. Poole D.C., Rossiter H.B., Brooks G.A., Gladden L.B. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J. Physiol.*, 2021, vol. 599, no. 3, pp. 737-767.

30. Nechipurenko Yu.D. et al. The role of acidosis in the pathogenesis of severe forms of COVID-19. *Biology*, 2021.

ACIDOSIS AND BOHR EFFECT IN COVID-19 PROGRESSION

Lavrinenko I.A.¹, Semyonov D.A.², Lagutkin D.A.³, Zaitceva A.Y.⁴, Generalov E.A.⁵, Matveeva O.V.⁶, Yegorov Y.E.⁷, Nechipurenko Y.D.⁷

¹Voronezh State University

Universitetskaya sq. 1, Voronezh, 394018, Russia; e-mail: lavrinenko_ia@bio.vsu.ru

²Institute of Biophysics Siberian Branch RAS

Akademgorodok str. 50, Krasnoyarsk, 660036, Russia; e-mail: dasem@mail.ru

³Moscow Institute of Physics and Technology

Institutskiy per. 9, Dolgoprudny, 141701, Moscow Region, Russia; e-mail: lagutkin.da@phystech.edu

⁴Institute for Analytical Instrumentation RAS

Ivana Chernykh str. 31-33, St. Petersburg, 198095, Russia; e-mail: anna@da-24.ru

⁵Lomonosov Moscow State University

Leninskiye Gory, 1-2, Moscow, 119991, GSP-1, Russia; e-mail: generals1179@gmail.com

⁶Sendai Viralytics LLC

Acton, MA, 01720, USA; e-mail: olga.matveeva@gmail.com

⁷Engelhardt Institute Molecular Biology RAS

Vavilova str. 32, Moscow, 119991, Russia; e-mail: yegorov58@gmail.com, nech99@mail.ru

Abstract. The severe course of the disease caused by the coronavirus infection COVID-19 has its own characteristics that distinguish this type of virus among many infections. The paper developed and substantiated the hypothesis that respiratory and metabolic acidosis is one of the features of the pathogenesis of severe cases of COVID-19. Several mechanisms have been described that link the damaging factors of COVID-19 with acidosis, which have a trigger, stepwise nature of action with pronounced positive feedbacks. A drop in blood oxygen saturation with a decrease in blood pH in accordance with the well-known Verigo-Bohr effect is a characteristic feature of the severe course of COVID-19 and leads to depletion of the body's compensatory capabilities to regulate acidosis. Under conditions of hypoxia and acidosis, a readjustment of the immune system occurs, which prevents the completion of the disease, causing multidirectional activities to stimulate inflammation and its completion. In this case, the disease is often aggravated instead of recovery.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, acidosis, saturation, Bohr effect, positive feedback, trigger phenomena.