
Редакционная статья

УДК 616.12-008: 616.13

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_5

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: РОЛЬ SARS-COV-2 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ

Л. Р. Пахнова^{1*}, кандидат медицинских наук,

О. А. Башкина¹, доктор медицинских наук,

М. А. Самотруева¹, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

РЕЗЮМЕ Пандемия COVID-19 является глобальной проблемой, приводящей к смерти и жизнеугрожающим осложнениям во всем мире. Изначально COVID-19 рассматривали исключительно в контексте поражения дыхательной системы, однако вскоре выяснилось, что заболевание влечет за собой тяжелые последствия со стороны различных систем, в том числе и сердечно-сосудистой. С другой стороны, клинические данные свидетельствуют о том, что наличие хронических заболеваний у больного отягощает течение и исход инфекции SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная патология в целом, атеросклероз магистральных и коронарных артерий в частности, обусловлены как непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2, так и системным воспалительным ответом эндотелия сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция присуща многим кардиоваскулярным заболеваниям человека, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь и сахарный диабет. Эндотелиальную дисфункцию также связывают с тяжелым течением COVID-19.

SARS-CoV-2 приводит к гиперпродукции цитокинов, факторов свертывания крови и вазоактивных молекул, вызывая повреждение эндотелия сосудистой стенки, вазоконстрикцию и пролиферацию тромбоцитов с последующим тромбообразованием. Возникающий в результате цитокиновый шторм приводит к секреции Th-клеток, которые стимулируют миграцию гладкомышечных клеток в интиму и выработку коллагена, вызывая развитие или прогрессирование атеросклеротических поражений. Имеются доказательства связи эндотелиальных клеток с инфекцией SARS-CoV-2, включая экспрессию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в сосудистой системе. Нарушения в выработке ACE2 и его функционировании могут привести к различным нарушениям, в том числе к атеросклерозу. В данном контексте эндотелиальная дисфункция представляет особый интерес для будущих исследований, в том числе для раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелий, SARS-CoV-2, кардиоваскулярная патология, атеросклероз, ACE2

* Ответственный за переписку (corresponding author): pahnova@mail.ru.

Согласно современным клиническим рекомендациям, оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит в основе их первичной профилактики [1, 2]. Концепция выявления лиц с высоким риском опре-

деляет поиск неинвазивных, специфичных маркеров формирования патологии.

Атеросклероз и его сердечно-сосудистые ишемические осложнения являются наиболее распространенными причинами смерти и

инвалидизации во всем мире. Действительно, вследствие сердечно-сосудистой патологии наступает около 30 % смертей в мире, и, по оценкам, к 2030 г. более 23,3 млн человек будут ежегодно умирать от ССЗ [3].

Современная оценка факторов риска (ФР) ССЗ актуальна для раннего выявления патологии особенно у лиц молодого и среднего возраста. Так, в ряде исследований показано, что наличие ФР у молодых пациентов объясняет только примерно 50–65 % совокупности причин, приведших к развитию атеросклероза [4–6], а оставшиеся случаи рассматриваются как «необъясненный атеросклероз», который дебютирует в раннем возрасте, а его распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни [7].

В рамках аутопсийного исследования 2876 подростков и молодых людей от 15 до 34 лет, умерших от внешних причин, обнаружено атеросклеротическое поражение аорты и/или коронарных артерий [8], что может указывать на наличие латентного периода, предшествующего развитию острой коронарной патологии или инсульта. Наличие длительной латентной фазы определяет возможность выявления субклинического атеросклероза с последующим проведением профилактических мероприятий. Ведущим неинвазивным доступным методом визуализации стенотического атеросклеротического поражения артерий, в том числе субклинического течения, выступает ультразвуковое исследование (УЗИ) магистральных и периферических артерий [9].

Атеросклероз признан хроническим воспалительным заболеванием, при котором все стадии атеросклеротического поражения – от образования и роста бляшки до формирования осложнений в виде сосудистой «катастрофы» со стороны коронарных артерий, артерий головного мозга – считают первичным воспалительным ответом с повреждением эндотелия, вызванным воздействием специфических цитокинов [10].

Существующая инфекционная гипотеза развития атеросклеротических поражений рассматривает патогенетическую связь между серологически выявленными инфекциями (например, вызванными цитомегаловирусом, *Chlamydia pneumoniae*) и ишемической болезнью сердца: в результате воздействия инфекционных микроорганизмов образуются перекрестные анти-

тела и инициируется воспалительная реакция со стороны артериальной стенки. Тем не менее доказательства в пользу такой связи противоречивы, и считается, что инфекция играет незначительную роль в развитии атеросклероза [11]. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция является распространенным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития атеросклероза у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [12, 13], вирусом гепатита С [14] и вирусом гриппа А [15].

Накопленные данные, связанные с пандемией COVID-19, демонстрируют выраженную связь между инфекциями SARS-CoV-2 и повышенным риском развития цереброваскулярных поражений. Так, механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа влияют на каскад церебральных повреждений после ишемического инсульта. Нейтрофилы, моноциты и микроглия, а также Т- и В-лимфоциты играют сложные взаимозависимые роли, участвуя в апоптозе клеток головного мозга [16]. Хроническое системное воспаление и сопутствующие инфекции, в том числе и SARS-CoV-2, могут неблагоприятно влиять как на исход инсульта, так и повышать риск его рецидива. Кроме того, инсульт вызывает специфическую иммунодепрессию, которая в свою очередь может способствовать развитию инфекций. Недавние исследования все чаще обращаются к вопросу о том, в какой степени иммунные механизмы могут влиять на долгосрочный исход инсульта и, в частности, вызывать специфические осложнения, такие как постинсультная депрессия или постинсультная деменция. Измененные биохимические и микрососудистые нарушения при SARS-CoV-2 проявляются в виде аномальной коагулопатии, дисфункции эндотелия [17], аномальной активации тромбоцитов [18], появлении фиброзных изменений [19] и измененных функций микроРНК [20].

Результаты J. Zhang et al. (2022) показывают, что каскадная реакция со стороны системы комплемента и гемостаза наиболее значительно изменяется при SARS-CoV-2 в сочетании с атеросклерозом. В атеросклеротических бляшках активируется классический путь комплемента, распознавая аутоантигены к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) или напрямую связывая модифицированные ЛП и кристаллы холестерина. Активация системы комплемента инициирует развитие эндотелиальной дис-

функции как важного механизма формирования и развития атеросклероза. Доказано, что активированная система комплемента может быть тесно связана с системой свертывания крови, фибринолитической системой и воспалением у пациентов с SARS-CoV-2. Обнаружено, что последующая эндотелиальная дисфункция сохраняется у выживших после SARS-CoV-2 даже через 327 дней после постановки диагноза [21].

Многочисленными исследованиями доказано, что вирус SARS-CoV-2 тропен к ACE2. Взаимодействие SARS-CoV-2 – рецептор изменяет действие ACE2, повышая уровень ангиотензина II, мощного капиллярно- и артериолярного вазоконстриктора, который усиливает тромбогенность, окислительный стресс и системное воспаление [22, 23]. Доказано, что одними из основных клеток, экспрессирующими ACE2, являются капиллярные перициты сердца и головного мозга (включая обонятельную луковицу), встроенные в базальную мембрану капилляров и важные для формирования, поддержания и ремоделирования капилляров [24, 25]. Перициты берут на себя функции микрососудистого барьера и облегчают рекрутирование тканями иммунных клеток в ответ на вирусные и бактериальные факторы [26, 27]. Во время иммунного ответа перициты меняют фенотип, становясь мигрирующими [28], возможно, отказываясь от других важных функций, связанных с целостностью, функционированием и восстановлением капиллярного русла.

Воздействие SARS-CoV-2 сопровождается обширной потерей капиллярных перицитов – основного субстрата для ангиогенеза, что особенно выражено при тяжелой форме инфекции, сопровождающейся массивным поражением легочной ткани [29]. Перициты головного мозга и миокарда также крайне чувствительны к действию вируса, что приводит к выраженному повышению сократимости сосудов вплоть до состояния «окоченения», вызывая острую гипоксию и развитие окислительного стресса. Именно повреждение перицитов объясняет тяжесть SARS-CoV-2 на фоне сахарного диабета [30].

Аномальный цитокиновый «шторм» и эндотелиальная дисфункция, наблюдаемые при воздействии SARS-CoV-2, стимулируют образование тромбина и тромбоэмболические проявления. В аутопсийных образцах при SARS-CoV-2 были

обнаружены как венозные, так и артериальные тромбозы, тромбозы и микроциркуляторные повреждения [31, 32]. Имеются данные об индуцированной SARS-CoV-2 гипоксии, цитокиновом шторме, активации тромбоцитов, комплемента, стазе и дисфункции эпителия, вызывающих диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [33–35]. Доказано формирование при SARS-CoV-2 чрезмерной аутоиммунной реакции в виде развития синдрома Гийена – Барре, Кавасаки-подобных проявлений, антифосфолипидного синдрома и аутоиммунной гемолитической анемии [36]. Сообщения свидетельствуют о развитии заболеваний, подобных Кавасаки, у детей и подростков при положительном тесте на SARS CoV-2 [37]. Кавасаки-подобное заболевание представляет собой системный васкулит, вызванный отсроченным гипериммунным ответом, коррелирующим с неясным патогенезом [38, 39].

Необычные микрокровоизлияния и окклюзионные нарушения были отмечены в головном мозге нескольких пациентов в критическом состоянии [40]. Доказаны факты развития офтальмологических проявлений [41], пневматоза кишечника [42], ишемии кишечника [43], кровотечений и некротических изменений в тонкой кишке [44], неалкогольных жировых изменений в печени [45], микрокровоизлияний в сетчатку [46, 47] были засвидетельствованы у пациентов с SARS-CoV-2. У беременных женщин с бессимптомным течением и положительной реакцией на SARS-CoV-2 с инфицированной плацентой были зарегистрированы случаи трубной внематочной беременности и дистресс-синдром у плода [48, 49].

Оценку развития воспалительной реакции со стороны артериальных сосудов можно обнаружить и охарактеризовать с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), который обеспечивает контрастную визуализацию стенки сосуда с высоким разрешением. Так, при помощи МРТ на основе длины вовлеченного сегмента и того, является ли аномальное усиление концентрическим или эксцентрическим, можно дифференцировать васкулитную артериальную от атеросклеротической патологии [50–52].

У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, осложненной развитием острого ишемического инсульта, при данных МРТ выявлены признаки, указыва-

ющие на воспаление сосудов [53]. Установлено наличие хронической эндотелиальной дисфункции у лиц с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2, гистопатологически подтверждающее тропизм SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов. Эндотелиальный тропизм SARS-CoV-2 связан с распространенным воспалением сосудов и сосудистой дисфункцией во многих системах органов, включая центральную нервную систему [54]. Ряд исследований продемонстрировали развитие цереброваскулярной патологии у пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2, особенно у лиц с тяжелым течением, требующим госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии. T. Scullen et al. (2020) [55] описали результаты визуализации васкулопатии у 19 % пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2. Исследование, включающее мониторинг состояния 1683 больных, госпитализированных с SARS-CoV-2 в течение 50-дневного периода, позволило выявить признаки цереброваскулярного заболевания лишь у 23 [56]. В серии случаев В. М. Henry et al. (2020) оценили состояние 20 лиц с энцефалопатией, связанной с SARS-CoV-2, и обнаружили, что у всех, кроме одного пациента, на МРТ была обнаружена аномальная церебральная перфузия в покое [57].

Считается, что генетический фон также может влиять на исход COVID-19. Наследственная восприимчивость может объяснить индивидуальную реакцию на вирусную инфекцию при некоторых вирусных заболеваниях человека [58]. Было проведено исследование, посвященное оценке мутации гена аполипопротеина E (APOE генотип e4e4) на тяжесть симптомов COVID-19. Дефектный ген может влиять на тяжесть симптомов COVID-19, выявлена причинно-следственная связь уровня APOE4 с повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и смертностью от COVID-19 [59]. Как известно, мутации гена ApoE влияют на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, при этом ApoE является терапевтической мишенью для статинов, подавляющих воспаление у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов.

Подтверждением важной роли атеросклероза в развитии тяжелой формы коронавирусной инфекции являются многочисленные исследования, доказавшие положительный эффект ста-

тинов в отношении пневмонии и сепсиса, вызванных SARS-CoV-2. Статины могут оказывать прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2, ингибируя его основную протеазу. Статины способны влиять на ACE2, что определяет важность при проникновении вируса в организм. Кроме того, снижение уровня холестерина может значительно подавлять действие SARS-CoV-2, что обусловлено разрушением липидных клеток хозяина и блокадой поступления вируса в клетку хозяина, а также подавлением его репликации. Доказано также, что данные препараты могут действовать как противовирусные агенты и иммуномодуляторы при COVID-19, обеспечивая защиту от серьезных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром и «цитокиновый шторм». Учитывая также их антиоксидантные, антиаритмические, антитромботические свойства и положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию, статины оказались эффективными при кардиоваскулярных и тромбоэмболических осложнениях у пациентов с COVID-19. Также статины обладают противовоспалительными свойствами, что позволило улучшить кратко- и долгосрочные результаты у пациентов с COVID-19 [60].

Несмотря на то что большинство симптомов исчезает в течение нескольких недель и месяцев после коронавирусной инфекции, степень долгосрочных последствий COVID-19 остается неясной. Доказано, что инфекция SARS-CoV-2 влияет на сосудистую систему и коагуляционные свойства крови, повреждая стенки сосудов и вызывая образование тромбов как в крупных, так и в микроскопических кровеносных сосудах [61–63].

SARS-CoV-2 влияет на микроциркуляцию, вызывая отек и повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиит), микротромбозы артериол и капилляров и повреждение перicyтов, которые являются неотъемлемой частью целостности капилляров и барьерной функции, восстановления тканей (ангиогенез) и рубцевания. Несмотря на многолетнее изучение патофизиологии, клинико-диагностических данных и лечения окклюзий крупных сосудов (например, острого инсульта, коронарной окклюзии, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен), последствия микроциркуляторных поражений различных капилляров остаются неясными [64,

65]. Капиллярный застой и микротромбоз являются частыми находками в легких пациентов, погибших вследствие дыхательной недостаточности, связанной с SARS-CoV-2 [66]. M. Ackermann et al. (2020) обнаружили, что у лиц, умерших в результате острой дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2, микротромбы альвеолярных капилляров встречаются в девять раз чаще, чем у пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного гриппом А [H1N1] [67]. Микротромбоз также затрагивает и кожу [68], и капилляры клубочков почек [69].

Важную роль в формировании противовирусного иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 играют нейтрофилы. Благодаря их размеру они способны «закрывать» просвет капилляров, что приводит к значительным нарушениям капиллярного кровотока. Доказано, что именно адгезия нейтрофилов в капиллярах головного мозга ухудшает функцию памяти и вызывает значительное снижение мозгового кровотока [70]. Таким образом, адгезия гиперактивированных нейтрофилов к капиллярам легких, головного мозга, сердца и других органов является одним из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 [28, 71].

Имеются доказательства того, что у больных с COVID-19 острые и отсроченные нарушения сердечно-сосудистой системы могут быть вызваны усилением передачи сигналов цитокина интерлейкина (IL) 6. Подтверждением является тот факт, что при атеросклерозе в аорте мышей с гиперлипидемией обнаруживается мРНК IL-6, а также то, что повышенный уровень IL-6 в плазме связан с развитием и прогрессированием аневризмы брюшной аорты. Усиленная передача сигналов IL-6 способствует активизации формирования сердечного фиброза, в то время как активация мембраносвязанного рецептора к IL-6 вызывает ремоделирование сосудов при легочной артериальной гипертензии [72].

Атеросклеротические поражения характеризуются накоплением ЛПНП и инфильтрацией макрофагов и Т-клеток. Экспрессия цитокинов при воспалении сосудистой стенки может существенно способствовать формированию бляшек. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль IL-6. Кроме того, С-С-рецептор

хемокина 1 (CCR1) является важным медиатором поляризации моноцитов/макрофагов и тканевой инфильтрации, которые являются патогенетическими признаками тяжелого COVID-19 [73], что также важно на ранних стадиях атеросклероза.

В процессе прикрепления вирусов к антиген-презентирующим клеткам (APC) важную роль играют лектины (например, Ig-подобный лектин 1) (SIGLEC1/CD169), экспрессия которых индуцируется на APC при воздействии фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и увеличивается в миелоидных клетках у пациентов с COVID-19 [74]. Ингибирование SIGLEC1 предотвращает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов на ранней стадии атеросклероза, снижает фагоцитоз липидов и секрецию хемокинов макрофагами [75].

На ранних стадиях атеросклероза преобладают Т-хелперы (Th) 1, поскольку IL-12 и TNF- α преимущественно экспрессируются в ранних атероматозных поражениях на фоне дефицита индуцируемого азота. Доказано, что оксидсинтаза (iNOS) и интерферон γ вызывают снижение количества бляшек у лабораторных животных, склонных к атеросклерозу. Однако более поздние стадии атеросклероза связаны с переключением на Th2-доминантный ответ, который в значительной степени является противовоспалительным [76, 77].

В то время как проатерогенный эффект цитокинов Th 1, таких как интерферон- γ , хорошо известен, роль цитокинов Th2 менее ясна. L. Cardilo-Reis et al. (2012) изучали роль цитокина IL-13 в развитии атеросклероза. Введение IL-13 замедляет формирование атеросклеротических образований за счет увеличения содержания коллагена в пораженных участках. Доказано, что дефицит IL-13 приводит к ускоренному развитию атеросклероза, не связанному с изменениями уровня холестерина в плазме [78].

Члены семейства IL, включая IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35, представляют собой класс цитокинов, которые регулируют множество биологических эффектов; они тесно связаны с прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, расслоение аорты, гипертрофию миокарда, инфаркт миокарда и острую сердечную недостаточность [79].

При повреждении сосудов, наблюдаемом при SARS-CoV-2, отмечается активация фактора транскрипции Krippel-подобного фактора 4 (KLF4), который регулирует дифференцировку клеток гладких мышц сосудов в макрофагоподобные клетки во время атерогенеза. Отмечаемая при атеросклерозе делеция KLF4 приводит к уменьшению размера атеросклеротического поражения и увеличению толщины фиброзной покрышки [80].

Несмотря на тот факт, что мировой клинический опыт продемонстрировал тропизм SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов, остается малоизученным вопрос, сохраняется ли эндотелиальная дисфункция и воспаление сосудистой стенки после острой инфекции, что подтверждает важность разработки подходов к оценке постковидных осложнений, связанных с сосудистыми нарушениями.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, является глобальной пандемией с начала 2020 года, зачастую помимо типичных симптомов у больных COVID-19 отмечаются серьезные кардиоваскулярные поражения. В настоящее время появля-

ется все больше информации о долгосрочных эффектах COVID-19, в том числе в рамках развития сердечно-сосудистой патологии, что требует особо пристального внимания специалистов.

За исключением традиционных установленных факторов риска развития атеросклероза, таких как возраст, курение, гиперлипидемия и гипертония, предполагается, что вирусная инфекция также может быть потенциальной причиной. SARS-CoV-2 связывается с ACE2, чтобы проникнуть внутрь клетки, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. SARS-CoV-2 также способствует накоплению периваскулярной жировой ткани, что может приводить к ускоренному прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из вышеизложенного, эндотелиальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, становится обоснованным фактором риска развития атеросклероза у пациентов после COVID-19. Следовательно, необходимы проспективные исследования связи эндотелиальной дисфункции с отдаленными сердечно-сосудистыми исходами, особенно с ранним началом атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
2. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:7-11.
4. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):558-566. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566>.
5. Lucci FR, Schwartz E, Lagos R, Cisneros LF, Lereis VP, Ameriso SF. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Subclavian Arteries of Subjects with Vascular Risk Factors and Normal Carotid Ultrasound. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(9):2418-2422. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.034>.
6. Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В., Зотова Л.А., Лыгина Е.В., Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Якушин С.С. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. Российский кардиологический журнал. 2019;6:42-48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-42-48>.
7. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E. Prevalence, impact and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(11):1065-1074. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>.
8. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(8):727-735. <https://doi.org/10.1001/jama.281.8.727>.
9. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG,

- McEnery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T, American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1(2):48-56.
 11. Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A. Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke. *Circulation Research*. 2022;130(8):1167-1186. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319994>.
 12. Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, Mosoian A, Lento PA, Berman JW, Schechter AD. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *The American Journal of Pathology*. 2008;172(4):1100-1111. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070457>.
 13. Longenecker CT, Sullivan C, Baker JV. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11(2):216-225. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000227>.
 14. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of hcv and hcv-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051>.
 15. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. *Archives of Medical Research*. 2015;46(5):339-350. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.006>.
 16. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastiritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
 17. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*. 2020;69(12):118-189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.
 18. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, Collesi C, Ali H, Braga L, Volpe MC, Colliva A, Zanconati F, Berlot G, Silvestri F, Zacchigna S, Giacca M. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*. 2020;61:103-104. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103104>.
 19. Vinken M. COVID-19 and the liver: an adverse outcome pathway perspective. *Toxicology*. 2021;455:152765. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152765>.
 20. Aguiar D, Lobrinus JA, Schibler M, Fracasso T, Lardi C. Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(4):1271-1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>.
 21. Zhang J, Zhang L. Bioinformatics approach to identify the influences of SARS-COV2 infections on atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;18(9):907665. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907665>.
 22. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, Khider L, Hadjadj J, Goudot G, Debus B, Juvin P, Hauw-Berlemont C, Augy J-L, Peron N, Mes-sas E, Planquette B, Sanchez O, Charbit B, Gaussem P, Duffy D, Terrier B, Mirault T, Diehl J-L. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020, 23(4):611-620. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>.
 23. Sunden-Cullberg J. Chronic Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers Is High Among Intensive Care Unit Patients With Non-COVID-19 Sepsis but Carry a Moderately Increased Risk of Death. *Hypertension*. 2020;75(6):15-16. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15178>.
 24. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
 25. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
 26. Proebstl D, Voisin M.-B, Woodfin A, Whiteford J, D'Acquisto F, Jones GE, Rowe D, Nourshargh S. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(6):1219-1234. <https://doi.org/10.1084/jem.20111622>.
 27. Wang L, Sievert D, Clark AE, Lee S, Federman H, Gastfriend BD, Shusta EV, Palecek SP, Carlin AF, Gleeson JG. A human three-dimensional neural-perivascular 'assembloid' promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nature Medicine*. 2021;27(9):1600-1606. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01443-1>.
 28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

29. Schaefer I-M, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, Sholl LM. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Modern Pathology*. 2020;33(11):2104-2114. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0595-z>.
30. Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Gonçalves LM, Almaça J, Kapp ME, Fasolino M, Morgan A, Dai C, Saunders DC, Bottino R, Aramandla R, Jenkins R, Stein R, Kaestner KH, Vahedi G, HPAP Consortium, Brissova M, Powers AC. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. *Cell Metabolism*. 2020;32(6):1028-1040. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>.
31. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021;35(2):215-229. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.
32. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, Carter CA, Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620936776. <https://doi.org/10.1177/1076029620936776>.
33. Janardhan V, Janardhan V, Kalousek V. COVID-19 as a blood clotting disorder Masquerading as a respiratory illness: A cerebrovascular perspective and therapeutic Implications for stroke thrombectomy. *Journal of Neuroimaging*. 2020;30(5):555-561. <https://doi.org/10.1111/jon.12770>.
34. Maiese A, Manetti AC, la Russa R, di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2021;17(2):279-296. <https://doi.org/10.1007/s12024-020-00310-8>.
35. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
36. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of "long COVID-19 syndrome"? *British Medical Journal Case Reports*. 2021;14(1):e240178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240178>.
37. Diorio C, Mc Nerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, Chase J, Liebling EJ, Burudpakdee C, Lee JH, Balamuth FB, Blatz AM, Chiotos K, Fitzgerald JC, Giglia TM, Gollomp K, Odom John AR, Jasen C, Leng T, Petrosa W, Vella LA, Witmer C, Sullivan KE, Laskin BL, Hensley SE, Bassiri H, Behrens EM, Teachey DT. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Advances*. 2020;4(23):51-63. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003471>.
38. Luglio M, Tannuri U, de Carvalho WB, Bastos KL de M, Rodriguez IS, Johnston C, Delgado AF. COVID-19 and liver damage: Narrative review and proposed clinical protocol for critically ill pediatric patients. *Clinics*. 2020;75:e2250. <https://doi.org/10.6061/клиники/2020/e2250>.
39. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, Del Rio-Navarro BE, Estrada-Cardona A, Onuma-Takane E, Pozo-Beltrán CF, Valencia-Herrera AM, Ortiz-Aldana FI, Toledo-Bahena ME. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021;21(2):13. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00986-6>.
40. Fitsiori A, Pugin D, Thieffry C, Lalive P, Vargas MI. COVID-19 is associated with an unusual pattern of brain microbleeds in critically ill patients. *Journal of Neuroimaging*. 2020;30(5):593-597. <https://doi.org/10.1111/jon.12755>.
41. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.
42. Meini S, Zini C, Passaleva MT, Frullini A, Fusco F, Carpi R, Piani F. Pneumatosis intestinalis in COVID-19. *British Medical Journal. Open Gastroenterology*. 2020;7(1):e000434. <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2020-000434>.
43. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:e925753. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925753>.
44. Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2020;112(5):383-388. <https://doi.org/10.17235/tronstnik.2020.7137/2020>.
45. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13338. <https://doi.org/10.1111/eci.13338>.
46. Lani-Louzada R, do Val Ferreira Ramos C, Cordeiro R.M, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>.
47. Kumar MA, Krishnaswamy M, Arul JN. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *British Medical Journal. Case report*. 2021;14(1):e241059. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241059>.
48. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis SM, Koopman LP, Krasemann TB, Roussian M, Broekhuizen M, Steegers EAP, Koopmans

- MPG, Fraaij PLA, Reiss IKM. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(5):556-561. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa153>.
49. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;259:95-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.054>.
50. Lindenholz A, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Hendrikse J. The use and pitfalls of intracranial vessel wall imaging: how we do it. *Radiology*. 2018;286(1):12-28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162096>.
51. Young CC, Bonow RH, Barros G, Mossa-Basha M, Kim LJ, Levitt MR. Magnetic resonance vessel wall imaging in cerebrovascular diseases. *Neurosurgical Focus*. 2019;47(6):E4. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19599>.
52. Callen AL, Tanabe J, Thaker AA, Pollard R, Sauer B, Jones W, Pattee J, Steach B, Timpone VM. Evaluation of Cerebrovascular Reactivity and Vessel Wall Imaging in Patients With Prior COVID-19: A Prospective Case-Control MRI Study. *American Journal of Roentgenology*. 2022;220(2):1-8. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.28267>.
53. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, Johnson MH, Daemen MJAP, Vossough A, Edjlali M, Saloner D, Ansari SA, Wasserman BA, Mikulis DJ, Vessel Wall Imaging Study Group of the American Society of Neuroradiology. Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology. *American Journal of Roentgenology*. 2017;38(2):218-229. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4893>.
54. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, Krohn M, Körbelin J, Zhang L, Özorhan Ü, Neve V, Wagner JUG, Bojkova D, Shumliakivska M, Jiang Y, Fähnrich A, Ott F, Sencio V, Robil C, Pfefferle S, Sauve F, Coêlho CFF, Franz J, Spiecker F, Lembrich B, Binder S, Feller N, König P, Busch H, Collin L, Villaseñor R, Jöhren O, Altmeppen HC, Pasparakis M, Dimmeler S, Cinatl J, Püschel K, Zelic M, Ofengeim D, Stadelmann C, Trottein F, Nogueiras R, Hilgenfeld R, Glatzel M, Prevot V, Schwaninger M. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nature Neuroscience*. 2021;24(11):1522-1533. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>.
55. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID-19)-associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the New Orleans experience. *World Neurosurgery*. 2020;141:e437-e446. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
56. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbellá-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, Molina-Nuevo JD, García-García J, Lozano-Setién E, Alcahut-Rodríguez C, Martínez-Martín Á, Sánchez-López A, Segura T. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143(10):3089-3103. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>.
57. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Journal of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;507:167-173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>.
58. Casanova JL, Su HC, COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>.
59. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli J, Delgado J, Kuchel GA, Melzer D. ApoE e4e4 genotype and mortality with COVID-19 in UK Biobank. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2020;75(9):1801-1803. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa169>.
60. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020;10(16):7448-7464. <https://doi.org/10.7150/thno.48076>.
61. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
62. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: The vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):389-391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
63. Liu Y, Zhang HG. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:629413. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.629413>.
64. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiological Reports*. 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>.
65. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, Vander Heide RS. Unexpected features of

- cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020;142(11):1123-1125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>
66. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):1135-1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
67. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
68. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, Wiesner T, Rodríguez-Peralto JL, Requena L, Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(4):729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>.
69. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, Thursz M, Manousou P, Corbett R, Goldin R, Al-Sarraj S, Abdolrasouli A, Swann OC, Baillon L, Penn R, Barclay WS, Viola P, Osborn M. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(6):245-253. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4).
70. Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, Muse V, Haft-Javaherian M, Berg M, Park L, Vinarcsik LK, Ivasyk I, Rivera DA, Kang Y, Cortes-Canteli M, Peyrounette M, Doyeux V, Smith A, Zhou J, Otte G, Beverly JD, Davenport E, Schaffer CB. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models. *Nature Neuroscience*. 2019;22(3):413-420. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0329-4>.
71. Vlasov I, Panteleeva A, Usenko T, Nikolaev M, Izumchenko A, Gavrilova E, Shlyk I, Miroshnikova V, Shadrina M, Polushin Y, Pchelina S, Slonimsky P. Transcriptomic profiles reveal downregulation of low-density lipoprotein particle receptor pathway activity in patients surviving severe COVID-19. *Cells*. 2021;10(12):3495. <https://doi.org/10.3390/cells10123495>.
72. Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122(18):1837-1845. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961714>.
73. Stikker B, Stik G, Hendriks RW, Stadhouders R. Severe COVID-19 associated variants linked to chemokine receptor gene control in monocytes and macrophages. *BioRxiv : the preprint server for biology*. 2022;23(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02669-z>.
74. Perez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rodon J, Elosua-Bayes M, Raich-Regué D, Risco C, Sachse M, Pino M, Gumber S, Paiardini M, Chojnacki J, Erkizia I, Muñoz-Trabudua X, Ballana E, Riveira-Muñoz E, Noguera-Julian M, Paredes R, Trinité B, Tarrés-Freixas F, Blanco I, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Telenti A, Heyn H, Segalés J, Clotet B, Martínez-Picado J, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(12):2676-2678. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00794-6>.
75. Xiong YS, Wu AL, Mu D, Yu J, Zeng P, Sun Y, Xiong J. Inhibition of siglec-1 by lentivirus mediated small interfering RNA attenuates atherogenesis in apoE-deficient mice. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2017;174:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.005>.
76. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2002;91(4):281-291. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>.
77. Miyoshi T, Li Y, Shih DM, Wang X, Laubach VE, Matsumoto AH, Helm GA, Lusic AJ, Shi W. Deficiency of inducible NO synthase reduces advanced but not early atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Life Sciences*. 2006;79(6):525-531. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.043>.
78. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, Wagner O, Stangl H, Soehnlein O, Binder CJ. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *EMBO Molecular Medicine*. 2012;4(10):1072-1086. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201374>.
79. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Lin Y, Ji Q, Wan J. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;4(11):129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00129>.
80. Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, Salmon M, Alencar GF, Haskins RM, Swiatlowska P, Newman AA, Greene ES, Straub AC, Isakson B, Randolph GJ, Owens GK. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nature Medicine*. 2015;21(6):628-637. <https://doi.org/10.1038/nm.3866>.

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: THE ROLE OF SARS-COV-2 IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION**L. R. Pakhnova, O. A. Bashkina, M. A. Samotrueva**

ABSTRACT The COVID-19 pandemic is a global problem in the health care system that leads to mortality and life-threatening complications worldwide. Initially, COVID-19 was considered only in the context of respiratory system involvement, but it soon became clear that the disease leads to serious consequences for various systems, including the cardiovascular system. On the other hand, clinical data indicate that the presence of chronic diseases in the patient exacerbates the course and outcome of SARS-CoV-2 infection. Cardiovascular pathology in general, and atherosclerosis of the major and coronary arteries in particular, are caused by both the direct impact of the SARS-CoV-2 virus and the systemic inflammatory response of the vascular endothelium. Endothelial dysfunction is considered a hallmark of many human cardiovascular diseases, including atherosclerosis, hypertension, and diabetes, and endothelial dysfunction is also associated with a severe course of COVID-19.

SARS-CoV-2 leads to hyperproduction of cytokines, blood clotting factors, and vasoactive molecules, causing damage to the endothelial lining of blood vessels, vasoconstriction, and platelet proliferation leading to thrombosis. The resulting cytokine storm leads to secretion of Th-cells which stimulate the migration of smooth muscle cells into the intima and the production of collagen, leading to the development or progression of atherosclerotic lesions. There is evidence of the association of endothelial cells with SARS-CoV-2 infection, including the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in the vasculature. Disruptions in the production and functioning of ACE2 may lead to various disorders, including atherosclerosis. In this context, endothelial dysfunction presents a particular interest for future research, including the early.

Key words: COVID-19, endothelium, SARS-CoV-2, cardiovascular pathology, atherosclerosis, ACE2.