

## АТЕРОСКЛЕРОЗ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СХОДСТВО ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Литвиненко Р.И.<sup>1</sup>, Гайдук С.В.<sup>1</sup>, Суржиков П.В.<sup>1</sup>, Велибеков Р.Т.<sup>1</sup>

*ФГБ ВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: litvius@yandex.ru*

Изучены эпидемиологические данные влияния COVID-19 на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Отражены основные аспекты современных представлений поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Проведено обобщение и систематизация данных по изучению иммунновоспалительных механизмов, лежащих в основе атеросклеротического процесса и течения новой коронавирусной инфекции, а также их взаимосвязи. Хотя COVID-19, в отличие от атеросклероза, является инфекционным заболеванием, воспаление и иммунный ответ являются важными компонентами патогенеза обоих заболеваний. При этом, скомпрометированная хроническим воспалением, иммунная система у пациентов с ИБС и атеросклерозом повышает риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В свою очередь пациенты после перенесенной тяжелой новой коронавирусной инфекции, а также с сохраняющимся системным воспалением после нее, представляют интерес в рамках рисков развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Целесообразно дальнейшее изучение роли АПФ2 в патогенезе этих заболеваний, так как его дисфункция может способствовать ухудшению течения данных патологических процессов. В свою очередь дисфункция АПФ2 у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, может быть одной из причин ухудшения течения ИБС и атеросклероза. Также представляет интерес для дальнейших исследований верификация генетического полиморфизма ряда генов, ответственных прежде всего за воспаление, который может рассматриваться как предиктор развития тяжелого COVID-19 и атеросклероза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), COVID-19, атеросклероз, воспаление, SARS-CoV-2, ангиотензпревращающий фермент (АПФ)

## ATHEROSCLEROSIS AND A NEW CORONAVIRUS INFECTION: THE SIMILARITY OF IMMUNE INFLAMMATORY MECHANISMS

Litvinenko R.I., Gayduck S.V., Surjikov P.V., Velibekov R.T.

*Medical military academy of S.M. Kirov Russia Defense Ministry, Saint-Petersburg, e-mail: litvius@yandex.ru*

Epidemiological data on the effect of COVID-19 on mortality from cardiovascular diseases have been studied. The main aspects of modern representations of the defeat of the cardiovascular system in COVID-19 are reflected. The generalization and systematization of data on the study of immune-inflammatory mechanisms underlying the atherosclerotic process and the course of COVID-19, as well as their interrelationships, has been carried out. Although COVID-19, unlike atherosclerosis, is an infectious disease, inflammation and immune response are important components of the pathogenesis of both diseases. At the same time, compromised by chronic inflammation, the immune system in patients with coronary heart disease and atherosclerosis increases the risks of severe course of a new coronavirus infection. In turn, patients after a severe new coronavirus infection, as well as persistent systemic inflammation after it, are of interest within the risks of the development and progression of the atherosclerotic process. It is advisable to further study the role of ACE2 in the pathogenesis of these diseases, since its dysfunction may contribute to the deterioration of the course of these pathological processes. In turn, the dysfunction of ACE2 in patients with a severe course of a new coronavirus infection may be one of the reasons for the deterioration of the course of coronary heart disease and atherosclerosis. It is also of interest for further research to verify the genetic polymorphism of a number of genes primarily responsible for inflammation, which can be considered as a predictor of the development of severe COVID-19 and atherosclerosis.

Keywords: coronary artery disease (CAD), COVID-19, atherosclerosis, inflammation, SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme (ACE)

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1]. С тех пор прошло уже более 2 лет, но, несмотря на принимаемые меры, пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается [2]. С каждой новой «волной» COVID-19 среди умерших пациентов уменьшается доля с тяжелыми проявлениями

заболевания и увеличивается доля умерших с умеренными симптомами. В настоящее время меньше людей умирают от пневмонии, дыхательной недостаточности и цитокинового шторма. Циркулирующий в популяции штамм SARS-CoV-2, «омикрон» приводит к смерти, неблагоприятно воздействуя на организм с существующими до инфицирования заболеваниями, дестабилизируя их течение. Инфицирование коронавирусом является отягощающим фактором, провоцирующим более ранний уход из жизни [3]. В настоящее время, в среднем смертность от COVID-19 составляет от 1,4% до 4,3% [4]. Наиболее высокая восприимчивость и смертность наблюдались среди лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с иммунной недостаточностью [5]. Данная тенденция сохраняется и в настоящее время. По данным Росстата за 2021 естественная убыль населения Российской Федерации составила 1,04 миллиона человек, при этом коронавирусная инфекция стала основной причиной смерти 390 тысячи человек; всего в прошлом году скончались более полумиллиона человек с диагностированным COVID-19 (в 2020 г. - 145 тысяч человек). Смертность от болезней кровообращения за 2021 год, на которые традиционно приходится самая большая доля смертей в России, выросла на 18,5 %, преимущественно за счет ИБС, инсультов и инфарктов миокарда, при этом в допандемийные годы данный показатель неизменно снижался [6]. Таким образом, пандемия усилила проявление факторов, уже не первый год определяющих динамику смертности в стране [7].

**Цель исследования** – обобщение и систематизация данных по изучению иммуновоспалительных механизмов, лежащих в основе атеросклеротического процесса и течения новой коронавирусной инфекции, а также их взаимосвязи.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен анализ и изучение исследований ряда отечественных и зарубежных источников с 2003 года по настоящее время, опубликованных в базах данных MEDLINE/PubMed, cyberleninka в открытом доступе.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Установлено, что даже небольшое повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида является независимым фактором смерти при COVID-19 [8]. Отмечается повышенная смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с такими сопутствующими заболеваниями, как сердечно-сосудистые заболевания (10,5%), диабет (7,3%) или гипертония (6%) по сравнению с теми, у кого не было основных проблем со здоровьем [9]. Мета-анализ данных 53 000 пациентов из Италии и Китая с COVID-19 выявил следующие факторы риска тяжести и связанные с ними смертями: мужской пол, возраст (старше 60 лет) и связь с любыми сопутствующими заболеваниями, включая диабет, гипертонию. Собственно, теми же факторами риска характеризуется ишемическая болезнь

сердца [10]. Во многом это связано с патогенетическими механизмами воздействия вируса на сердечно-сосудистую систему. S-белки вируса связываются с рецепторами ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2), расположенными на поверхности некоторых клеток и в норме предназначенными для связывания гормона ангиотензина. Используя собственные ферменты организма – трансмембранные протеазы – вирус проникает внутрь клетки. Зараженные вирусом клетки выделяют множество различных цитокинов и маркеров воспаления, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12 и др.), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон альфа (IFN- $\lambda$ ) и интерферон бета (IFN- $\beta$ ), интерферон-гамма индуцибельный протеин (CXCL-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и воспалительный белок макрофагов-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ). Этот "цитокиновый шторм" действует как хемоаттрактант для нейтрофилов, CD4-хелперных и CD8-цитотоксических Т-клеток, которые оказываются в месте проникновения вируса. Эти клетки отвечают за борьбу с вирусом, но при этом усиливают воспаление и повреждение ткани пораженной вирусом. Клетка, зараженная вирусом, подвергается апоптозу с высвобождением новых вирусных частиц, которые затем таким же образом заражают соседние клетки. Из-за постоянного повреждения и вирусной репликации, возникает дисфункция зараженных органов и тканей. Рецепторы АПФ2 главным образом находятся на мембранах клеток легких, кишечника, эндотелии артерий и вен, а также гладкомышечных клеток в большинстве органов, в том числе в сердце [11,12,13]. Согласно современным представлениям, поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 может проявляться несколькими клиническими ситуациями, такими как:

1. Ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний;
2. Острое миокардиальное/кардиальное повреждение;
3. Повышение риска отдаленных сердечно-сосудистых осложнений;
4. Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией [14].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, ИБС – это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА). ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения — атеросклероз КА. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Понятие ИБС включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния.

Исходя из вышесказанного, мы понимаем, что в острой стадии COVID-19 вирус может вызывать повреждение эндотелия и тромбоз коронарных артерий, приводящие к острым сердечно-сосудистым событиям. Но как может вирус влиять на течение атеросклероза коронарных артерий, который в большинстве случаев и является основой ишемической

болезни сердца изучено не в полном объеме.

Тщательное наблюдение за тысячами тяжелых случаев COVID-19 помогло получить представление о показателях смертности от COVID-19 и патогенетических механизмах [15]. Клинические исследования показали, что смертность от COVID-19 преимущественно связана с тромбозмболическими заболеваниями и нарушениями свертываемости крови [16], при которых так называемый “цитокиновый шторм” и системное воспаление играют координирующую роль [16]. Поскольку воспаление играет важную патогенетическую роль при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях в целом и при ишемической болезни сердца в частности [16], мы проанализировали сходства и различия в отношении воспалительных реакций (в частности, цитокинов), выявленных при атерогенезе и COVID-19 [17].

Атеросклероз является основным предиктором большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Двумя основными компонентами атерогенеза являются воспаление в ответ на повреждение артериальной стенки и изменения липидного обмена [18].

Эндотелиальная дисфункция часто лежит в основе развития атеросклероза, наряду с последующей экспрессией молекул клеточной адгезии, адгезии циркулирующих лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, а также миграции лейкоцитов и образования фиброзной шапочки вокруг липидного ядра, что отрицательно влияет на просвет сосудов [19].

Ренин ангиотензин альдостероновая система (РААС) также участвует в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения, в ряде исследований показана важная роль РААС в процессах атерогенеза. Первые опубликованные данные, демонстрирующие важность АПФ2 в рамках атерогенеза датируются 2008 г., когда в эксперименте на кроликах было показано, что сверхэкспрессия АПФ2 приводит к снижению скорости атерогенеза и стабилизации атеросклеротических бляшек. Однако атеропротекторная роль АПФ2 у людей до сих пор не выяснена [20]. Вазоконстрикция и задержка в организме натрия и воды, обусловленная действием ангиотензина II (АТ II) и альдостерона, активируют атерогенез. В настоящее время, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, АТ II рассматривается как медиатор воспаления, который непосредственно активирует рост атеросклеротической бляшки и ремоделирование сердца. Кроме того, АТ II отрицательно влияет на функцию эндотелия, стимулируя секрецию цитокинов и хемокинов [21]. Согласно патогенезу COVID-19, роль вирусной индукции АПФ2 может быть связана с уменьшением выработки и высвобождением рецептора, что приводит к дисфункции РААС, а также повышению проницаемости сосудов. Дефицит АПФ2, который участвует в модуляции РААС, связан с повышением уровня АТ II, что приводит к хорошо известным побочным эффектам, таким как гипертензия, экссудация, гипертрофия, фиброз, и впоследствии к более тяжелому

течению инфекции. Эти результаты обосновываются документально подтвержденным дефицитом АПФ2 в популяциях африканского происхождения, таких как афроамериканцы, что объясняет высокую распространенность тяжелых симптомов и высокие показатели смертности в этих сообществах. Биологическая изменчивость экспрессии АПФ2, обусловленная адаптацией к условиям окружающей среды в чернокожих популяциях, связана с ранней гипертонией, прогрессированием атеросклероза и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22].

Кристаллы холестерина и окисленные фосфолипиды на фоне воспалительной реакции приобретают свойства молекулярных структур, связанных с повреждением. Они могут распознаваться Toll-подобными рецепторами, и это взаимодействие запускает реакцию, приводящую к протеолитическому расщеплению про-IL-1 $\beta$  и про-IL18 до зрелых IL-1 $\beta$  и IL-18. Атерогенез сопровождается воспалением и избыточной экспрессией цитокинов. Таким образом, формируется провоспалительное состояние, которое потенциально повышает уязвимость к COVID-19. IL-1 $\beta$  действует, усиливая местное воспаление и способствуя нестабильности бляшек посредством индукции IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 и других цитокинов и хемокинов. IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  также продуцируются неклассическими активированными атеросклерозом CD14 ++ CD16+ моноцитами, увеличение активности которых коррелирует с прогрессированием заболевания [23].

Несколько исследований предположили аутоиммунный ответ при атеросклерозе, который способствует трансформации регуляторных Т-клеток из исходного защитного фенотипа (FoxP3+) в патогенный (ROR $\gamma$ t, T-bet, Bcl-6). Это может способствовать восприимчивости организма к развитию цитокинового шторма и ухудшению проявлений COVID-19 из-за чрезмерной активации иммунологического ответа. Таким образом, инфекция Sars-CoV-2 является потенциальным стимулятором уже активированных специфических воспалительных путей [24].

Повреждение эндотелия, нарушение липидного обмена и нарушение гемодинамики, за которыми следуют воспалительные изменения в эндотелии, являются основными этапами образования бляшек и прогрессирования атеросклероза [5].

Особый интерес представляет действие провоспалительных цитокинов, которые способствуют экспрессии молекул адгезии, а также миграции и митогенезу гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, к тому же с нарушением соединений эндотелиальных клеток, что приводит к трансмиграции лейкоцитов, повышению проницаемости стенки сосудов и деградации матрикса, все это способствует развитию атеросклероза [25,26,27].

Также было описано, что на более поздних стадиях атеросклероза некоторые цитокины, такие как TNF-альфа, IL-1 и IL-6, действуют по-другому, индуцируя апоптоз

гладкомышечных клеток и деградацию матрикса, что приводит к дестабилизации бляшек. Аналогичные эффекты были отмечены после увеличения белков острой фазы, пролиферации пенистых клеток и снижения секреции NO. С-реактивный белок также связан с протромботической функцией, а также нарушением баланса свертывания крови, что измеряется соотношением тромбоксана A2 / PGI2 [28,29,30]

В таблице 1 представлены основные факторы, участвующие в патогенезе развития иммунного ответа и определяющие тяжесть течения COVID-19 и атеросклероза [18].

Таблица 1

Основные факторы, участвующие в патогенезе развития иммунного ответа и определяющие тяжесть течения COVID-19 и атеросклероза

<b>Фактор</b>	<b>Атеросклероз</b>	<b>COVID-19</b>
IL-1 $\beta$	увеличение	увеличение
IL-6	увеличение	увеличение
IL-12	увеличение	увеличение
IL-18	увеличение	увеличение
ФНО	увеличение	увеличение
Факторы свертывания	увеличение	увеличение
С-реактивный белок	увеличение	увеличение
IL-3	увеличение	не определено
IL-8	увеличение	не определено
IL-15	увеличение	не определено
IL-17	не определено	увеличение
IL-21	не определено	увеличение
IL-33	не определено	увеличение
Ферритин	не определено	увеличение

При анализе представленных данных в таблице 1 обращает на себя внимание во многом схожесть патогенетических механизмов воспаления при атеросклерозе и COVID-19. Некоторые факторы воспалительного процесса еще не изучены в полной мере, как при атеросклерозе, так и при COVID-19. Представленная информация не говорит о единстве патогенетических механизмов формирования атеросклероза и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, но подчеркивает важный вклад воспалительных реакций и их формирование и возможные причины их взаимоотяжеления, а также возникновения осложнений.

Большой интерес представляет изучение генетических аспектов предрасположенности

к тяжелому течению COVID-19 и атеросклеротического процесса.

В таблице 2 представлены данные генетического полиморфизма наиболее изученных генов, являющиеся факторами риска тяжелого течения COVID-19 и атеросклероза.

Таблица 2

Данные генетического полиморфизма наиболее изученных генов, являющиеся факторами риска тяжелого течения COVID-19 и атеросклероза

<b>Атеросклероз</b>	<b>COVID-19</b>
IL1 $\beta$ (Фактор риска раннего развития ИБС)	IL1 $\beta$ (Фактор риска развития острых воспалительных процессов в организме)
IL6 (Фактор риска раннего развития ИБС)	IL6 (Предрасположенность к повышенному уровню IL6, что связано с повышенной предрасположенностью к появлению острых и хронических воспалительных реакций)
ФНО (Фактор риска раннего развития ИБС)	ФНО (Предрасположенность развития избыточных воспалительных процессов в организме)
АРОЕ (Кодирует аполиipoprotein E, входящий в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности)	АРОЕ (Фактор риска осложненного течения коронавирусной инфекции)
АПФ (Фактор риска гипертонической болезни, ИБС)	АПФ (Фактор снижения потенциальной чувствительности к коронавирусу)
FADS1 (Полиморфизм в этом гене связан с нарушением метаболизма омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот и, как следствие, с повышением риска развития атеросклероза)	не определено
MTHFR (Влияет на генетическую предрасположенность к гипергомоцистеинемии и атеросклерозу, поскольку его полиморфизм связан со снижением скорости детоксикации гомоцистеина и, как следствие, с повышением риска возникновения ССЗ, в том числе и атеросклероза)	не определено
АРОА5 (В плазме в основном ассоциирован с уровнем триглицеридов и в меньшей степени — с липопротеинами низкой и очень низкой плотности. Играет важную	не определено

<p>роль в определении концентрации триглицеридов в крови, так как является стимулятором липолиза триглицеридов под действием липопротеинлипазы. Однако полиморфные замены в этом гене связаны в том числе с риском развития атеросклеротических изменений сосудов)</p>	
--	--

Таблица 2 иллюстрирует наше предположение о наличии генетической общности процессов воспаления, лежащих в основе обеих патологий, тем не менее, существует ряд генов, имеющих значительную роль в развитии атеросклероза, но их влияние на тяжесть течения COVID-19 пока не установлено.

### **Заключение**

Хотя COVID-19, в отличие от атеросклероза, является инфекционным заболеванием, воспаление и иммунный ответ являются важными компонентами патогенеза обоих заболеваний. При этом, скомпрометированная хроническим воспалением, иммунная система у пациентов с ИБС и атеросклерозом повышает риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В свою очередь пациенты после перенесенной тяжелой новой коронавирусной инфекции, а также с сохраняющимся системным воспалением после нее, представляют интерес в рамках рисков развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Целесообразно дальнейшее изучение роли АПФ2 в патогенезе этих заболеваний, так как его дисфункция может способствовать ухудшению течения данных патологических процессов. В свою очередь дисфункция АПФ2 у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, может быть одной из причин ухудшения течения ИБС и атеросклероза. Также представляет интерес для дальнейших исследований верификация генетического полиморфизма ряда генов, ответственных прежде всего за воспаление, который может рассматриваться как предиктор развития тяжелого COVID-19 и атеросклероза.

### **Список литературы**

1. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. – The United States, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> (дата обращения: 3.12.2022).
2. Литвиненко Р.И., Суржиков П.В. Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Вестник терапевта. 2021. № 3 (50). [Электронный ресурс]. URL: <https://therapyedu.ru/statyi/osobennosti-diagnostiki-i-lechenija-ibs-u-pacientov-s-novoj-koronavirusnoj-infekciej/> (дата обращения: 05.12.2022).



3. Study: Higher ratio of people dying after moderate COVID-19. – Japan. [Электронный ресурс]. URL: [https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20220911\\_19/](https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20220911_19/) (дата обращения: 12.12.2022).
4. Javanmardi F., Keshavarzi A., Akbari A., Emami A., Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2020. P. 1-13.
5. Huang C., Wang Y., Li X. and other. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. Vol. 395. No. 10223. P. 497-506.
6. Ткачев И. Росстат назвал основные причины смертности на фоне пандемии. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rbc.ru/economics/14/06/2021/60c3a4899a79476c883e763d> (дата обращения: 12.12.2022).
7. Горошко Н.В., Пацала С.В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19 // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. №6. [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1315/30/lang,ru/> (дата обращения: 04.12.2022).
8. Gao L., Jiang D., Wen X.-S., Cheng X.-C., Sun M., He B., You L.-N., Lei P., Tan X.-W., Qin S., Cai G., Zhang D. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respiratory Research. No 83. P. 1-7. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w.
9. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020. 323 P. 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
10. Zhao X., Zhang B., Li P., Ma C., Gu J., Hou P., Guo Z., Wu H., Bai Y. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. MedRxiv. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1> (дата обращения: 09.09.2022). DOI: 10.1101/2020.03.17.20037572.
11. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1718-1720. DOI: 10.1161/01.CIR.103.13.1718.
12. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgraduate Medical Journal. 2021. Vol. 97. P.312-320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
13. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respiratory Medicine. 2020. Vol.8. P. 420-422. DOI: 10.1016/S2213-

2600(20)30076-X.

14. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. СПб.: Веда принт, 2021. 36 с.
15. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Iss.32. P. 3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
16. Zhu Y., Xian X., Wang Z., Bi Y., Chen Q., Han X., Tang D., Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018. Vol.8. Iss. 80. P. 1-11. DOI: 10.3390/biom8030080.
17. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75. P. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
18. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Tsioufis C, Oikonomou E, Antoniadis C, Crea F, Kaski JC, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms in COVID-19 and Atherosclerosis: Current Pharmaceutical Perspectives. *International Journal of Molecular Science*. 2021. Vol.22. P.6607. DOI: 10.3390/ijms22126607.
19. Husain K., Hernandez W., Ansari R.A., Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World Journal of Biological Chemistry*. 2015. Vol.6. Iss. 3. P. 209-217. DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.209.
20. Dong B., Zhang C., Feng J.B., Zhao Y.X., Li S.Y., Yang Y.P., Dong Q.L., Deng B.P., Zhu L., Yu Q.T., et al. Overexpression of ACE2 Enhances Plaque Stability in a Rabbit Model of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. Vol. 28. P. 1270–1276. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.164715.
21. Партигулова А.С., Наумов В.Г., Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады // *Кардиология*. 2010. № 10. [Электронный ресурс] URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Vospalenie-pri-ateroskleroze-rol-renin-angiotenzin-aldosteronovoi-sistemy-i-ee-blokady.html/> (дата обращения: 05.12.2022).
22. Freitas Lima L.C., Braga V.D.A., do Socorro de França Silva M., Cruz J.D.C., Sousa Santos S.H., de Oliveira Monteiro M.M., Balarini C.D.M. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. *Frontiers in Physiology*. 2015. Vol. 6.no. 304. P. 1-15. DOI: 10.3389/fphys.2015.00304.
23. Montezano A.C., Cat A.N.D., Rios F.J., Touyz R.M. Angiotensin II and Vascular Injury. *Current Hypertension Reports*. 2014. Vol.16. P. 431. DOI: 10.1007/s11906-014-0431-2.

24. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*. 2020. Vol. 35. P. 266–271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
25. Chan K.F., Siegel M.R., Lenardo J.M. Signaling by the TNF receptor superfamily and T cell homeostasis. *Immunity*. 2000. Vol. 13. P. 419–422. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)00041-8.
26. Pena E., De La Torre R., Arderiu G., Slevin M., Badimon L. mCRP triggers angiogenesis by inducing F3 transcription and TF signalling in microvascular endothelial cells. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Vol. 117. P. 357–370.
27. Kratofil R.M., Kubes P., Deniset J.F. Monocyte Conversion during Inflammation and Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. Vol.37. Iss.1. P. 35–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308198.
28. Venugopal S.K., Devaraj S., Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2003. Vol.108. Iss.14. P.1676–1678. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094736.10595.A1
29. Verma S., Wang C.H., Li S.H., Dumont A.S., Fedak P.W., Badiwala M.V., Stewart D.J., Dhillon B., Weisel R.D., Li R.-K., et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002. Vol.106. P. 913-919. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E.
30. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002. Vol.106. Iss.12. P. 1439–1441. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033116.22237.F9.