

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2023_1_104

УДК: 616.2 – 008.331.1

¹Антипова Е.П., ¹Моисеева М.В., ¹Багишева Н.В.,
^{1,2}Мордык А.В., ¹Джусоева Е.Г., ¹Стрельцова В.В.

**COVID-19 В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:
 РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Достоевского, дом 4, корпус 2

Резюме. Целью настоящей работы была попытка систематизации имеющихся в доступной литературе данных о риске развития новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), роли рецепторов ангиотензинпревращающего фермента в течение данной инфекции. Учитывая количество жертв новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARSCoV-2 (COVID-19), 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию, за период с декабря 2019 г., когда в Китае был выявлен первый случай атипичной пневмонии. Накоплено большое количество данных о тесной взаимосвязи между тяжестью течения заболевания COVID-19 и различными сопутствующими заболеваниями, в частности АГ. В том числе всё больше публикаций как о значительно большем риске инфицирования COVID-19 у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), так и о риске развития осложнений у данной группы пациентов. В статье рассматриваются риски тяжелого течения заболевания COVID-19 у пациентов с АГ, в том числе роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, артериальная гипертензия, рецепторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент.

¹Antipova E.P., ¹Moiseeva M.V., ¹Bagisheva N.V.,

^{1,2}Mordyk A.V., ¹Dzhusoeva E.G., ¹Streltsova V.V.

ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19: THE ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME RECEPTORS IN INFECTION.

¹Omsk State Medical University, 12 Lenina str., Omsk, 644099;

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, 4 Dostoevskogo str., building 2, Moscow, 127473

Abstract. The aim of this work was an attempt to systematize the data available in the available literature on the risk of developing coronavirus infection (COVID-19) in patients with arterial hypertension (AH), the role of angiotensin-converting enzyme receptors in infection. Given the number of victims of the new coronavirus infection caused by the SARSCoV-2 virus (COVID-19), on March 11, 2020, the World Health Organization declared a pandemic since December 2019, when the first case of SARS was detected in China. A large amount of data has been accumulated on the close relationship between the severity of the course of COVID-19 disease and various comorbidities, in particular arterial hypertension (AH). Including more and more publications both about a significantly greater risk of infection with COVID-19 in people with diseases of the cardiovascular system (CVS), in particular, hypertension, coronary artery disease, and about the risk of complications in this group of patients. The article discusses the risks of severe COVID-19 disease in patients with hypertension, including the role of angiotensin-converting enzyme receptors.

Keywords: coronavirus, COVID-19, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system receptors, angiotensin-converting enzyme.

Существует мнение, что пандемия коронавирусной инфекции вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в том числе и поражающих сердечно-сосудистую систему (ССС) [1, 2].

Повышение артериального давления (АД) и его последствия остается основной причиной смертности во всём мире и составляет 10,4 млн смертей в год [2]. Ведущую роль в регуляции уровня артериального давления играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Первым в этом каскаде реакций является ренин, вырабатываемый почками. Он способствует превращению ангиотензиногена печени в неактивный ангиотензин 1 (АТ I), который затем под действием ангиотензин превращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин 2 (АТ2). Рецепторы к АПФ существуют 4 типов. Наиболее изучены АПФ рецепторы 1 типа и АПФ рецепторы 2 типа. Они коренным образом отличаются как по регулируемым через них сигнальным реакциям, так и по ответам клеток мишеней [3].

Связывание АТ I-рецепторов с агонистами, приводит к стимуляции процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления. Стимуляция АТ I-рецепторов, вызывает вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты (это происходит путем повышения активности различных изоформ NO-синтаз). АПФ-2, хотя он имеет сходный аминокислотный состав с АПФ-1, оказывает антипролиферативные, противовоспалительные эффекты и способствует вазодилатации. Это происходит за счет того, что АПФ-2, воздействуя на АТ II, расщепляет его до ангиотензина 1–7. В конечном итоге АТ1–7 связывается, как и АТ II, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ I-рецептора, а АТ1–7 – антагонистом АТ II и обладает протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы (ССС). Но для его образования необходима достаточная концентрация АПФ-2.

Существует 2 формы АПФ-2 – мембраносвязанная и растворимая [4]. Мембраносвязанная форма фермента является функционально активной. Наличие двух форм АПФ-2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки и ткани организма, связываясь с мембраносвязанной формой АПФ-2 рецепторов. Для этого необходим протеолитический фермент – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека, в сердце, почках, кишечнике, мозге и яичках [5]. Посредством вышеописанного механизма происходит проникновение вируса внутрь клетки; кроме того, при коронавирусной инфекции происходит снижение концентрации АПФ-2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повреждению легких и других органов и систем. Нарушение соотношения процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления, вызываемых связыванием АТ I-рецепторов с агонистами и эффектов, вызываемых стимуляцией АТ II-рецепторов (вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты) [2] ведёт к нарушению работы целостного организма.

SARS-CoV-2 – РНК содержащий вирус, который может поражать практически все органы и системы организма. Объясняется это тем, что, как уже было сказано, вирус обладает сродством к рецепторам ангиотензин превращающего фермента (АПФ), который, будучи фиксированным на поверхности клеток, служит рецептором для входа в них SARS-CoV-2, тем самым способствуя распространению инфекции в организме. Рецепторы АПФ обильно экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов как малых, так и крупных артерий и вен. При коронавирусной инфекции нарушается функция микрососудов со сдвигом сосудистого равновесия в сторону большего сужения сосудов с последующей ишемией органов, воспалением с ассоциированным отеком тканей и прокоагулянтным состоянием. Сосудистый эндотелий является очень важным органом эндокринной системы, который незаменим для регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза. Данное состояние принято называть эндотелиальной дисфункцией. По данным ряда авторов, одной из

составляющих патогенеза всех кардиометаболических заболеваний является эндотелиальная дисфункция [7].

Наиболее часто поражаемые органы при коронавирусной инфекции – это легкие, сердечно-сосудистая система и органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это объясняется наибольшей концентрацией мембрансвязанной формы АПФ-рецепторов в данных органах [3].

Поражение сердца при COVID-19. По данным большинства авторов, при коронавирусной инфекции имеет место различное по патогенезу поражение сердца: диффузное поражение сердечной мышцы (миокардит) и поражение эндотелия сосудов с развитием коронарита и микрососудистых тромбозов на фоне гиперкоагуляции. Такая морфология поражения объясняется тем, что АПФ-рецепторы локализованы именно в эндотелии сосудов сердца. Кроме того, может наблюдаться декомпенсация имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и манифестация кардиотоксичные эффекты препаратов, применяющихся для лечения COVID-19. По разным данным, развитие миокардита на фоне коронавирусной инфекции колеблется от 19,0 до 27,8 процентов случаев [8]. Данные основываются на аномалиях ЭКГ (снижение вольтажа, изменения сегмента ST, инверсия зубца T, а также появление патологического зубца Q) [9], повышения уровня тропонина [10], диффузный гипокинез миокарда, снижение фракции выброса и дисфункцию левого и правого желудочков [11].

Поражение легких при COVID-19. По данным большинства авторов, патологический процесс, который мы можем наблюдать в лёгких при коронавирусной пневмонии, может быть описан как интерстициальное воспаление. (12). Поражаются альвеолиты, значительные изменения наблюдаются в эндотелии сосудов, где максимально сконцентрированы рецепторы к АПФ что ведет к нарушению функционирования барьера между поступающим в легкие воздухом и кровью, внутри капилляров, а также нарушается функция сурфактанта внутри альвеол [12,13]. Когда имеет место генерализация инфекционного процесса, значимо повышается продукция цитокинов, способствующих воспалению и хемокинов с развитием «цитокинового шторма». Максимальный уровень наблюдается для следующих ИЛ: (interleukin, IL) 6, 8, 18, а также у фактора некроза опухоли альфа (tumornecrosisfactor-alpha, TNF α), т.е развивается иммунная реакция гиперэргического типа. В очагах воспаления (внутри альвеол и в интерстиции) активированные макрофаги кроме выработки медиаторов воспаления секретируют ростовые факторы, запускающие процесс репарации и активирующие фибробласты [12,]. Кроме того, активируются нейтрофилы, которые реагируют на любое нарушение гомеостаза в органах дыхания.

Морфологические изменения в лёгких при COVID-19 можно разделить на раннюю стадию, когда происходит экссудация содержимого из сосудов внутрь альвеол, и стадию пролиферации, когда под действием активированных фибробластов и нейтрофилов происходит усиленная репарация ткани внутри альвеол [14].

При развитии «цитокинового шторма» нейтрофилы выделяют фактор активации тромбоцитов, который способствует агрегации и секвестрации тромбоцитов, и стимулирует процессы фиброобразования. Система мононуклеарных фагоцитов легких сопоставима с системой мононуклеарных фагоцитов печени, потому и развивающийся фиброз ткани легкого в исходе ОРДС при коронавирусной инфекции можно сравнить с циррозом печени, развивающимся в исходе вирусных поражений.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19. Вирус SARS CoV-2 инфицирует эпителиоциты кишечника, вызывая различные гастроэнтерологические симптомы, такие как тошнота, рвота, анорексия. Самым часто встречающимся из них является диарея [16]. На данный момент большинство авторов описывает 3 основных пути развития диареи при коронавирусной инфекции:

- непосредственное поражение эпителиоцитов кишечника вирусом (поскольку в эпителии имеются рецепторы к АПФ-2),
- иммунологическое поражение ЖКТ (цитокиновый шторм),
- антибиотик ассоциированная диарея.

По данным различных авторов, симптомы поражения ЖКТ в виде диареи отмечали 34-72,6% пациентов [16].

Китайские учёные, исследовавшие частоту желудочно-кишечных проявлений инфекции COVID-19, также показали, что наиболее частыми специфическими проявлениями была диарея (как у детей, так и у взрослых), продолжительностью средним 4 дня [16].

Ожирение и COVID-19. Большинство авторов указывают на отчетливую связь между ожирением и тяжестью течения коронавирусной инфекции. Среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² в 2 раза чаще требовалась госпитализация как таковая и в 1,8 раза чаще госпитализация в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами без ожирения [19,20]. Ожирение не только коррелирует с более тяжелым течением инфекции у пациентов с высоким ИМТ, но и достоверно повышает риск летального исхода. Среди погибших пациентов у 88,24 % ИМТ превышал 25 кг/м², при этом в группе выживших – доля лиц с ожирением составила лишь 18,95 % [21].

В отчёте Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании приводятся данные по 5578 пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжёлым течением COVID-19, среди которых 63 % имели ожирение или избыточную массу тела. Патогенез влияния ожирения на утяжеление течения инфекционного процесса следующий:

- увеличение массы тела ведёт к снижению растяжимости стенок грудной клетки за счёт отложения жира вокруг рёбер, с этим же связано затруднение в увеличении объёма грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении снижает подвижность легких, избыточное отложение жира в брюшной полости ограничивает экскурсию диафрагмы [21];
- при ожирении уровни лептина (провоспалительный адипокин), интрлейкина-6 и туморнекротизирующего фактора альфа повышены, а концентрация адипонектина (противовоспалительный адипокин) снижена, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа [22];
- больные с ожирением имеют более высокие уровни факторов свёртываемости крови [23], а также гиперактивацию тромбоцитов [24]. При коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител [25], что связано с активацией коагуляции;
- при высоком уровне жировой ткани происходит инфильтрация адипоцитов макрофагами с последующим развитием местного воспаления [26].

Вследствие этого изменяется метаболическая активность жировой ткани. Выраженность воспаления напрямую коррелирует со степенью ожирения [27]. Так как воспалительная реакция протекает в ткани, которая может составлять до 50% и более от всей массы тела, предположение о системных проявлениях становится закономерным. То есть локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным воспалением [28]. Адипокины, в частности, лептин, выделяемые адипоцитами, являются разновидностью цитокинов [29]. Уровень лептина растёт пропорционально объёму жировой ткани. Основная мишень лептина – центральная нервная система, преимущественно гипоталамические структуры [30]. Лептин – это основной регулятор количества жира в организме. Он способствует уменьшению потребности в пище и к повышению потребления энергии. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ и уровнем АД. Уровень лептина в плазме значительно выше у людей, страдающих артериальной гипертензией, чем у людей с нормальным АД [31]. Лептин стимулирует активацию симпатико-адреналовой системы. Катехоламины, в свою очередь, снижают продукцию лептина, однако, если развивается метаболический синдром, то эти взаимодействия нарушаются и повышенный уровень лептина в сочетании с гиперактивацией нейрогуморальных систем способствует развитию воспалению и возникновению АГ [27].

Роль АПФ рецепторов в течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением требует дополнительного изучения.

Дефицит уровня цинка в крови и COVID-19. Роль ионов цинка в развитии противовирусного иммунитета достаточно детально изучена [1]. Цинк принимает участие как в развитии врождённых, так и приобретённых иммунных реакций. Показано подавление репликации вируса гриппа ионами цинка, а у коронавирусов показано ингибирование связывания и удлинения их РНК-зависимой РНК полимеразы [32].

К дефициту цинка могут вести многие факторы:

- нарушение всасывания из-за особенностей диеты;
- патология ЖКТ;
- злоупотребление алкоголем;
- патология мочевыделительной системы;
- действие некоторых ЛП, (например, блокаторов кальциевых каналов в следствие подавления реабсорбции цинка в почечных канальцах и увеличения цинкурии) [32]. В частности, у пациентов с впервые выявленной АГ при монотерапии диуретиками или блокаторами кальциевых каналов, наблюдается увеличение цинкурии [32] снижение уровня цинка в крови [33].

Учитывая данные о более тяжелом течении инфекции COVID у лиц пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, принимающими сопутствующую терапию препаратами, снижающими уровень цинка в крови, а также в клетках, целесообразно контролировать уровень цинка в крови и моче, включать препараты, содержащие цинк в состав комплексной терапии данных пациентов. Целевые уровни цинка у данной категории пациентов требуют более детального изучения, однако по общепопуляционным данным, рекомендуемая доза составляет 15-30 мг в сутки [33, 34] По тяжести последствий среди поражений сердечно-сосудистой системы при COVID-19, на наш взгляд, наиболее значимо течение АГ. Wang L с соавторами провели метаанализ, где оценивали связь между течением COVID-19 и АГ. Они пришли к выводу, что АГ, независимо от других факторов, включая возраст, ассоциирована с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, а также сопоставима с риском развития смертельного исхода [35]. Роль рецепторов АПФ в регуляции уровня цинка изучена недостаточно.

Заключение. В настоящем обзоре мы рассмотрели влияние артериальной гипертонии, в частности роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, как независимого фактора риска изменений в лёгких, в сердце и в желудочно-кишечном тракте при COVID-19. Артериальная гипертония отягощает течение коронавирусной инфекции, в том числе в сочетании с ожирением и дефицитом уровня цинка в крови. Роль остальных факторов риска в развитии и течении АГ при COVID-19, таких как гиперлипидемия, уровень глюкозы в крови, сахарный диабет, поражение почек требует дальнейшего изучения.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Личный вклад авторов:

Антипова Е.П. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; анализ литературы по теме обзора; написание текста статьи);

Моисеева М.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; написание текста статьи; научное редактирование);

Багишева Н.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; написание текста статьи; техническое редактирование);

Мордык А.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; научное редактирование; утверждение окончательного текста статьи);

Джусоева Е.Г. – 10% (анализ литературы по теме обзора; техническое редактирование);

Стрельцова В.В. – 10% (анализ литературы по теме обзора, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Ротарь О.П., Конради А.О., Коростовцева Л.С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020.26(2).124–132. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
2. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш., Павлов А.В., Плотникова М.Р., Пушкарева А.Э., Павлов В.Н. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. *Артериальная гипертензия*. 2020. 26(3). 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
3. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev*. 2015. 67(4). 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454.
4. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
5. Shirogane Y., Takeda M., Iwasaki M. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol*. 2008. 82(17). 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08.
6. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные гипертензии*. 2020. 17(3). 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
8. Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Шумович И.В. Поражение сердца при COVID-19: Непосредственные и отдаленные наблюдения. *Пермский медицинский журнал*. 2021. 38(3). 48-60. DOI: 10.17816/pmj38348%60.
9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5. 819–824.
10. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5. 811–818.
11. Ma K. L., Liu Z. H., Cao C. F., Liu M. K., Liao J., Zou J. B., Wang H. Q. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study. *MedRxiv*. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
12. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020. 11(2). 21–37. DOI: 10.17816/clinpract34849.
13. Tian X Li.C., Huang A. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9(1). 382–385. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069
14. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020. 15(2). 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
15. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Москва: 2020.
16. Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Актуальные проблемы медицины*. 2020. 44(1). 5–15. DOI:10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.
17. Zhenyu Fan, Liping Chen, Jun Li, Cheng Tian, Yajun Zhang, Shaoping Huang, Zhanju Liu, Jilin Cheng. Clinical Features of COVID-19. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>

18. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. препринт at. - BioRxiv, 2020 . DOI:10.1101/2020.01.30.927806
19. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 .
20. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Ожирение и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020.26(4).439–445. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446. in Russian.
21. Peng Y.D, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020. 48: E 004. April 2020. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
22. Бойков В. А., Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Старовойтова Е. А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. Бюллетень сибирской медицины. 2013.12(1):86–92. DOI:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92.
23. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*.2011;11(2).85–97. doi:10.1038/nri2921.
24. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002. 25(10). 899–904. DOI:10.1007/BF03344054.
25. Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano M.T., Davì G.. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*.2012.13(1).27–42. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x
26. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17). DOI:10.1056/NEJMc2007575,
27. Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Андреевская М.В., Чазова И.Е. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. Системные гипертензии. 2022;19(4):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>.
28. Агабабян И.Р. Солева С.Ш. Артериальная гипертензия и связанная с ней коморбидность. Самаркандский государственный медицинский институт. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.6.00338.
29. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020; 41(19).1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa 23
30. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
31. Gorabi A.M, Kiaie N., Hajighasemi S., Vanach M., Penson P.E., Jamialahmadi T. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(12).2051. DOI: 10.3390 / jcm 8122051
32. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козлов Н.А., Болдин М.В., Батюшин М.М., Аметов А.С. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2020. 92(9). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703.
33. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014.18(1).58–65
34. Chiba M., Katayama K., Takeda R., Morita R., Iwahashi K, Onishi Y. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*.2013.43(4):365–73
35. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.

References:

1. Rotar' O.P., Konradi A.O. Korostovtseva L.S. COVID-19: What are the risks of patients with hypertension. *Arterial'nayagipertenziya*. 2020. 26(2). 124–132. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. in Russian.
2. Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotensin system in the new coronavirus infection COVID-2019. *Arterial'nayagipertenziya*. 2020. 26(3). 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. in Russian.
3. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic stimuli. *Pharmacol Rev*. 2015. 67(4). 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454.
4. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
5. Shirogane Y., Takeda M., Iwasaki M. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J.Virol*. 2008. 82(17). 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08.
6. Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A. The consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and COVID-19. *Sistemnyegipertenzii*. 2020. 17(3). 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362. in Russian.
7. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
8. Karpunina N.S., Khlynova O.V., Shumovich I.V. Heart disease in COVID-19: Immediate and remote observations. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021. 38(3). 48-60. DOI: 10.17816/pmj38348%60. in Russian.
9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMACardiol*. 2020. 5. 819–824.
10. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5. 811–818.
11. Ma K.L., Liu Z.H., Cao C.F., Liu M.K., Liao J., Zou J.B., Wang H.Q. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study. *MedRxiv*. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>.
12. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pathological anatomy of the lungs in a new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Klinicheskaya praktika*. 2020. 11(2). 21–37. DOI: 10.17816/clinpract34849. in Russian.
13. Tian X Li.C., Huang A. Potent binding of 2019 novelcoronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific humanmonoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9(1). 382–385. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069.
14. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'erebenka*. 2020. 15(2). 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. in Russian.
15. Zaytsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V. Algorithms for the management of patients with the new COVID-19 coronavirus infection in the hospital. *Metodicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Main Military Clinical Hospital N.N. Burdenko. 2020. in Russian.
16. Turchina M.S., Mishina A.S., Veremeychik A.L., Reznikov R.G. Clinical features of gastrointestinal tract lesions in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Aktual'nyeproblemymeditsiny*. 2020. 44(1). 5–15. DOI:10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.
17. Zhenyu F., Liping Ch., Jun L., Cheng T., Yajun Zh., Shaoping H., Zhanju L., Jilin Ch.. Clinical Features of COVID-19. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>.

18. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*, 2020 .org2020. DOI:10.1101/2020.01.30.927806.
19. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 .
20. Kravchuk E.N., Neymark A.E., Babenko A.Yu., Grineva E.N. Obesity and COVID-19. *Arterial'naya gipertenziya*. 2020. 26(4). 439–445. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446. in Russian.
21. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020. 48: E 004. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
22. Boykov V.A., Kobyakova O.S., Deyev I.A., Kulikov Y.S., Starovoytova Y.A.. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013. 12(1). 86–92. DOI:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92. in Russian.
23. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011. 11(2). 85–97. DOI:10.1038/nri2921.
24. De Pergola G., Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002. 25(10). 899–904. DOI:10.1007/BF03344054.
25. Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano M.T., Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012. 13(1). 27–42. DOI:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x
26. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. 382(17). DOI:10.1056/NEJMc2007575.
27. Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Azimova M.O., Andreevskaya M.V., Chazova I.E. Vliyanie sistemnykh i ektopicheskikh zhirovnykh depo na sostoyanie funktsii pochek. *Sistemnye gipertenzii*. 2022;19(4):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>. in Russian.
28. Agababyan I.R., Soleeva S.Sh. Ipertensione arteriosa e comorbilità associata. *Problemy biologii i meditsiny*. 2020. 6(124). 211-215. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.6.00338. in Russian.
29. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020. 41(19). 1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa 23.
30. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Var-deney O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
31. Gorabi A.M., Kiaie N., Hajighasemi S, Banach M, Penson P.E., Jamialahmadi T. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(12). 2051. DOI: 10.3390 / jcm 8122051
32. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Kozlov N.A., Boldin M.V., Batyushin M.M., Ametov A.S. The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on the tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020. 92(9). 108–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703. in Russian.
33. Suliburska J., Bogdanski P., Szulinska M., Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014. 18(1). 58–65
34. Chiba M., Katayama K., Takeda R., Morita R., Iwahashi K., Onishi Y. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*. 2013. 43(4). 365–73.
35. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 [Epub ahead of print].