



Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий

Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д.

Вспышка пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет собой продолжающуюся чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, вызвавшую беспрецедентную заболеваемость и смертность. COVID-19 — это заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, вирусом, поражающим не только легкие, но и сердечно-сосудистую систему. Серьезным теоретическим обоснованием мультисистемного эффекта COVID-19 считается наличие тесной взаимосвязи между ним и эндотелиальной дисфункцией, которая, согласно консенсусу экспертов, признана решающей для патогенеза и тяжести заболевания. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве основного патофизиологического процесса при тяжелом и/или длительном течении COVID-19 и, вероятно, является общим знаменателем множества клинических аспектов тяжелого течения заболевания, в настоящем обзоре представлены научные данные о влиянии периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19 на функцию эндотелия.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, амлодипин, периндоприл.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Полякова О. А.* — врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0003-0491-8823, Ко-

четков А. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
docpolyakova.olga@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, COVID-19 — Coronavirus disease 2019, eNOS — endothelial nitric oxide synthase, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Рукопись получена 13.02.2022

Рецензия получена 17.02.2022

Принята к публикации 28.02.2022



Для цитирования: Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4888. doi:10.15829/1560-4071-2022-4888

Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium

Polyakova O. A., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D.

The outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is an ongoing public health emergency that has caused unprecedented morbidity and mortality. COVID-19 is a disease caused by severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which affects not only the lungs but also the cardiovascular system. A strong theoretical justification for the multisystem effect of COVID-19 is the close relationship between it and endothelial dysfunction, which, according to expert consensus, is crucial for the pathogenesis and severity of the disease. Endothelial dysfunction is considered as the main pathophysiological process in the severe and/or prolonged course of COVID-19, and is probably the common denominator of many clinical aspects of severe COVID-19. This review presents scientific data on the effect of perindopril and amlodipine in patients with hypertension and/or coronary heart disease and COVID-19 on endothelial function.

Keywords: COVID-19, endothelium, endothelial dysfunction, amlodipine, perindopril.

Relationships and Activities: none.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Polyakova O. A.* ORCID: 0000-0003-0491-8823, Kochetkov A. I., ORCID: 0000-0001-5801-3742, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Corresponding author:
docpolyakova.olga@gmail.com

Received: 13.02.2022 **Revision Received:** 17.02.2022 **Accepted:** 28.02.2022

For citation: Polyakova O. A., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D. Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4888. doi:10.15829/1560-4071-2022-4888

Новая коронавирусная инфекция (“Coronavirus disease 2019”, COVID-19) резко изменила все аспекты жизни человека во всем мире, вызвав беспрецедентную заболеваемость и смертность [1]. Несмотря на

обширные усилия в рамках программы вакцинации, тяжелая форма COVID-19 продолжает представлять угрозу для здоровья населения, а долгосрочные последствия заболевания только начинают выявляться [2].

При этом, учитывая отсутствие алгоритма прогнозирования тяжести заболевания и стратегий лечения, демонстрирующих эффективность и благоприятный исход в 100% случаев, все еще существует потребность в лучшем понимании патофизиологических аспектов заболевания и формировании новых терапевтических подходов [3].

Изначально COVID-19 был признан заболеванием, поражающим преимущественно дыхательную систему, но позже, благодаря накопленным данным, стало известно и о частых проявлениях в виде сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит, инфаркт миокарда, аритмии и явления венозной тромбоэмболии, а также поражения почек, мозга и кишечника [4, 5]. Существует несколько возможных механизмов этих явлений, одним из которых может быть гиперэргический и несбалансированный врожденный иммунный ответ, который, в свою очередь, сводит на нет эффективность адаптивного иммунитета, поддерживая прогрессирование COVID-19 [6]. Часто обнаруживаемые изменения лабораторных показателей у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19, в т.ч. аномальные цитокиновые профили, привели к первоначальному предположению, что иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 (“Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2”) включает цитокиновый шторм [7]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 значительно ниже по сравнению с пациентами с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), не связанным с COVID-19, таким образом, ставя под сомнение роль цитокинового шторма в полиорганном поражении, связанном с COVID-19 [8].

В настоящее время серьезным теоретическим обоснованием мультисистемного эффекта COVID-19 считается наличие тесной взаимосвязи между ним и эндотелиальной дисфункцией, которая, согласно консенсусу экспертов, признана решающей для патогенеза и тяжести заболевания [4, 9-11]. С этой точки зрения, ряд авторов рассматривают COVID-19 даже как эндотелиальное заболевание [9]. Посмертные гистологические данные уже показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 имеется повреждение эндотелия в нескольких сосудистых руслах (легкие, почки и сердце), выражающееся в виде дегенерации эндотелиальных клеток и их апоптоза по результатам электронной микроскопии сосудов [12-14]. Клинически эндотелиальная дисфункция, связанная с COVID-19, также характеризуется определенными биомаркерами повреждения эндотелия. Было установлено, что циркулирующие эндотелиальные клетки, клеточный биомаркер, выделяемый из поврежденных сосудов, повышен у пациентов

с COVID-19 в критическом состоянии и у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия [15]. Следует отметить, что даже у выздоравливающих пациентов с COVID-19 наблюдалось значительно повышенное количество циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению со здоровой группой, что свидетельствует о стойкой сосудистой дисфункции после выздоровления от COVID-19 [16]. Кроме того, обнаружено, что молекулярные биомаркеры эндотелиальной дисфункции, такие как фактор фон Виллебранда, постоянно увеличиваются с развитием эндотелиальной дисфункции при ОРДС после заражения SARS-CoV-2 [17]. Также наблюдалось повышение уровня P-селектина и E-селектина у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии или у которых развился ОРДС [18, 19]. Более высокие уровни ангиопоэтина-2 и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1, которая экспрессируется активированными эндотелиальными клетками в ответ на воспаление, были обнаружены в плазме умерших пациентов [20]. В исследовании, проведенном Mejia-Renteria H, et al. (2021) [21], приведены доказательства *in vivo* системной эндотелиальной сосудистой дисфункции при COVID-19, которая оценивалась с помощью индекса реактивной гиперемии, показателя опосредованной потоком дилатации периферических артерий и суррогатного показателя системной эндотелий-опосредованной сосудорасширяющей способности у пациентов с COVID-19 во время острой инфекции и на пост-COVID-стадии по сравнению с подобранными контрольными субъектами.

Все эти наблюдения отражают особенности повреждения и дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19. Как следствие, существующая при COVID-19 дисфункция эндотелия оказывает негативное влияние на контроль гемостаза, фибринолиза, вазомоции, воспаления и проницаемости сосудов [9]. Данные состояния также являются определяющими для многих осложнений тяжелой формы COVID-19, таких как сердечно-сосудистые события [22], повреждение почек [23], ОРДС [20] и нарушения свертывания крови [24].

Таким образом, учитывая, что эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве основного патофизиологического процесса при тяжелом и/или длительном течении COVID-19 и, вероятно, является общим знаменателем множества клинических аспектов тяжёлого течения заболевания, которые вызывают затруднения в выборе рациональных стратегий терапии у лечащих врачей [12], целью настоящего обзора стало представление научных данных о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция, назначенных пациентам с артериальной гипертензией (АГ) и/или

ишемической болезнью сердца (ИБС) и COVID-19, на функцию эндотелия.

Влияние иАПФ на функцию эндотелия

Дисфункция эндотелия играет важную роль на каждом этапе так называемого сердечно-сосудистого континуума, серии событий которого варьируются от АГ до развития атеросклероза и в конечном счете до ИБС, тромбообразования, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [25]. В ряде клинических исследований было показано, что такие препараты, как иАПФ, замедляют прогрессирование атеросклероза и улучшают прогноз пациентов с ИБС [26].

иАПФ широко применяются для противодействия всему “сердечно-сосудистому континууму” не только за счет снижения уровня артериального давления (АД), но и, как показано в исследованиях, снижения эндотелиального апоптоза и увеличения продукции предшественников эндотелиальных клеток, оказывая тем самым положительное влияние как на начало, так и конец жизненного цикла эндотелиальных клеток [27, 28]. Таким образом, иАПФ поддерживают непрерывность эндотелия и снижают прогрессирование атеросклероза и риски развития атеротромбоза.

В исследовании Trump S, et al. (2021) [29] оценивалось влияние иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II на маркеры воспаления и клиренс SARS-CoV-2 в клеточных элементах у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=144; возраст пациентов 24–91 год). Анализировались клинические данные и клеточные линии (эпителиальные и иммунокомпетентные клетки), полученные в ходе назофарингеального мазка. Сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями являлись АГ, ИБС и хроническая сердечная недостаточность. В результате лечение иАПФ было ассоциировано с ослаблением гипервоспаления, связанного с COVID-19, и усилением внутренних противовирусных ответов клеток, тогда как при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II макрофаги и нейтрофилы проявляли более высокую экспрессию провоспалительных цитокинов [29]. По клиническим данным, также выявлена разница: терапия иАПФ ассоциировалась с более значительным снижением частоты крайне тяжелого COVID-19 по сравнению с лечением блокаторами рецепторов ангиотензина II [29].

В перекрестном сравнительном исследовании оценивалась эффективность различных антигипертензивных схем в зависимости от динамики уровня растворимого эндоглина — маркера эндотелиальной дисфункции (это внеклеточный домен интегрального трансмембранного белка эндоглина, который попадает в системный кровоток в случае эндотелиального повреждения, воспаления, активации и старения; он высоко экспрессируется в эндотелиальных

клетках, играя важную роль в сосудистом гомеостазе) [30]. В результате самые низкие уровни маркера в плазме были обнаружены среди пациентов, находящихся на длительной (более года) монотерапии периндоприлом [30]. Более того, уровни пентраксина-3 в плазме (другой маркер повреждения эндотелия и острого воспаления) также были самыми низкими в этой группе, что свидетельствует о более эффективной защите эндотелия и контроле воспаления у пациентов, получающих периндоприл в течение длительного времени [30].

В экспериментальной работе, оценивающей влияние периндоприла на воспаление и окислительный стресс и имитирующей вирусную стимуляцию S-белком SARS-CoV-2 макрофагов, эндотелиальных клеток (культура “Human-umbilical vein/vascular endothelium cells”, HUVEC) и мононуклеаров периферической крови, было выявлено, что гликопротеин S *in vitro* потенциально способствует дифференциальной активации THP-1-подобных макрофагов¹ [31], повышению экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин-17, фактор некроза опухоли- α) в активированных мононуклеарных клетках и транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией, 1-го типа (“Hypoxia-inducible factor 1- α ”, HIF-1 α) и моноцитарного хемотаксического белка 1 (“Monocyte Chemoattractant Protein 1”, MCP-1) в эндотелиальных клетках, а также индукции образования активных форм кислорода макрофагами и мононуклеарами [32]. Обработка активированных S-белком макрофагов периндоприлом в концентрации 100 мкМ снижала апоптоз, экспрессию активных форм кислорода и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Вместе с тем обработка мононуклеарных клеток периндоприлом приводила к снижению образования активных форм кислорода и экспрессии интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- α [32].

Еще одним важным свойством периндоприла является то, что он имеет высокую степень сродства к сосудистому ангиотензинпревращающему ферменту с самым сильным сродством к сайтам связывания брадикинина. Это связывание приводит к уменьшению распада брадикинина, который через активацию брадикининовых рецепторов, расположенных на эндотелиальных клетках, индуцирует высвобождение NO (ключевой регулятор эндотелиальной дисфункции) и как следствие NO-опосредованную вазодилатацию [33]. Высвобождение NO также приводит к антиапоптотическому эффекту брадикинина [34]. Вместе с тем в ряде работ были показаны и другие позитивные эффекты брадикинина, заключающиеся в снижении уровня активных форм кислорода и ока-

¹ THP-1 — клеточная линия, которая широко используется как модельная система *in vitro* для изучения регуляции дифференцировки моноцитов в макрофаги [31].

зании антитромботического и провоспалительного действия [34].

Таким образом, учитывая то, что при COVID-19 происходит повреждение эндотелия (прямое при инфицировании эндотелиальных клеток или косвенное из-за реакции иммунной системы и действия провоспалительных цитокинов), развивается эндотелиальная дисфункция и апоптоз эндотелиальных клеток, применение иАПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов с АГ и/или ИБС и COVID-19 с этой точки зрения является понятным и обоснованным.

Влияние антагонистов кальция на эндотелий

Антагонисты кальция имеют многообещающий плейотропный эффект. Так, в одной из экспериментальных работ было показано, что антагонисты кальция *in vitro* подавляют высвобождение супероксидного аниона из нейтрофилов, индуцированное как гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, так и фактором некроза опухоли- α , и ингибируют вызванную гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором миграцию нейтрофилов [35].

Mason RP, et al. (2014) [36] продемонстрировали, что препарат из группы антагонистов кальция способен повышать биодоступность NO и снижать нитрооксидативный стресс. Эти авторы измеряли содержание NO и пероксинитрита (ONOO-) в аортальных и гломерулярных эндотелиальных клетках *ex vivo* после стимуляции ионофором кальция у крыс со спонтанной гипертензией, получавших контрольный раствор (в данном случае была стерильная вода) или амлодипин. Следовательно, лечение контрольным раствором уменьшало эндотелиальное высвобождение NO и увеличивало ONOO- по сравнению с исходным уровнем. Соотношение NO/ONOO-, которое является комплексным показателем функции эндотелиальной NO-синтазы (“endothelial nitric oxide synthase”, eNOS), также было снижено в группе, получавшей контрольный раствор. Напротив, лечение амлодипином восстанавливало NO, уменьшало ONOO- и увеличивало соотношение NO/ONOO- независимо от снижения АД. Кроме того, имеются сведения, что амлодипин тремя различными способами способен активировать eNOS — ключевой фермент, участвующий в процессе образования NO. Он ингибирует опосредованную АПФ деградацию брадикинина, изменяет фосфорилирование eNOS путем ингибирования протеинкиназы С и способствует высвобождению eNOS из ингибированного кавеолинового комплекса [37].

Характерные клинические доказательства плейотропного антиатеросклеротического действия антагонистов кальция выявлены при сравнении амлодипина и эналаприла в исследовании “Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis” (CAMELOT) [38]. Амлодипин или эн-

лаприл сравнивали с плацебо у 1991 пациента с ангиографически подтвержденным заболеванием коронарных артерий (>20% стеноз по данным коронароангиографии) и диастолическим АД <100 мм рт.ст. В дополнительном исследовании 274 пациентов измеряли прогрессирование атеросклероза коронарных артерий с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Результаты показали, что по сравнению с исходным уровнем внутрисосудистое ультразвуковое исследование показало прогрессирование атеросклероза в группе плацебо ($p < 0,001$), имелась тенденция к прогрессированию в группе эналаприла ($p = 0,08$), а в группе амлодипина прогрессирования отмечено не было ($p = 0,31$). Что касается группы амлодипина, корреляция между снижением АД и прогрессированием составила $R = 0,19$ ($p = 0,07$). Эти результаты свидетельствуют о том, что антагонисты кальция, но не эналаприл, демонстрировали доказательства замедления прогрессирования атеросклероза независимо от снижения АД.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о благотворном влиянии антагонистов кальция на функцию эндотелия.

Помимо влияния на функцию эндотелия при COVID-19, важно упомянуть еще один ряд экспериментальных доказательств, касающихся воздействия антагонистов кальция на SARS-CoV-2. Опыт предыдущих коронавирусных инфекций показал, что коронавирусы используют ионы кальция для проникновения в клетки, следовательно, истощение внутриклеточного и/или внеклеточного кальция с помощью хелатирующих объектов приводит к полному или частичному ингибированию проникновения и слияния вируса. Недавно влияние кальция на слияние SARS-CoV-2 с клетками было изучено с помощью биофизических исследований, которые показали широкое функциональное сходство между SARS-CoV и SARS-CoV-2 в отношении взаимодействия с ионами кальция [39, 40]. Кроме того, показано, что гипокальциемия (снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови) тесно связана с тяжестью течения COVID-19 [41]. И действительно, имеются сведения о “противовирусном” эффекте антагонистов кальция. Так, Zhang LK, et al. (2020) [42] показали, что применение антагонистов кальция оказывает значительный противовирусный эффект против SARS-CoV-2 в клетках мартышек Vero E6.

Заключение

Учитывая, что иАПФ, в т.ч. периндоприл, снижают выраженность апоптоза эндотелиальных клеток и антагонисты кальция, в т.ч. амлодипин, проявляют “противовирусный” и антиоксидантный эффект, и оба стимулируют NO-опосредованную вазодилатацию, применение комбинации этих препаратов при лечении пациентов с АГ и/или ИБС и сопутству-

ющим COVID-19 можно рассматривать как одну из перспективных терапевтических стратегий для коррекции дисфункции эндотелия. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям по АГ (2020г) [43], при лечении пациентов с гипертонией следует отдавать предпочтение комбинации препаратов, в осо-

бенности фиксированным формам, с целью повышения приверженности к терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kabanova A, Gavriilaki E, Pelzer BW, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on laboratory and clinical research: a testimony and a call to action from researchers. *Hemisphere*. 2020;4:e499. doi:10.1097/hs9.0000000000000499.
- Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster — long-haul covid. *N Engl J Med*. 2021;385:577-9. doi:10.1056/nejmp2109285.
- Gavriilaki E, Asteris PG, Touloumenidou T, et al. Genetic justification of severe COVID-19 using a rigorous algorithm. *Clin Immunol*. 2021;226:108726. doi:10.1016/j.clim.2021.108726.
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-84. doi:10.1093/cvr/cvaa230.
- Prasad A, Prasad M. Single Virus Targeting Multiple Organs: What We Know and Where We Are Heading? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:370. doi:10.3389/fmed.2020.00370.
- Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res*. 2021;138:104224. doi:10.1016/j.mvr.2021.104224.
- Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-44. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
- Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
- Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. doi:10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
- O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-e555. doi:10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
- Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. doi:10.1093/infdis/jiaa528.
- Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021;10:e64909. doi:10.7554/eLife.64909.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- Neri T, Nieri D, Celi A. P-selectin blockade in COVID-19-related ARDS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(6):L1237-L1238. doi:10.1152/ajplung.00202.2020.
- Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. 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):611-20. doi:10.1007/s10456-020-09730-0.
- Spadaro S, Fogagnolo A, Campo G, et al. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. *Crit Care*. 2021;25(1):74. doi:10.1186/s13054-021-03499-4.
- Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagor A, et al. In vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol*. 2021;345:153-5. doi:10.1016/j.ijcard.2021.10.140.
- Xu Q, Samanapally H, Nathala P, et al. Outcomes and Risk Factors for Cardiovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(12):3581-93. doi:10.1053/j.jvca.2021.03.035.
- Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):449-59. doi:10.1016/j.bpa.2021.02.004.
- Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085.
- Schölkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(4):354-9. doi:10.1139/y02-038.
- Cangiano E, Marchesini J, Campo G, et al. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(3):189-98. doi:10.2165/11589400-00000000-00000.
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):423-9. doi:10.1007/s10557-007-6068-5.
- Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol*. 2021;39(6):705-16. doi:10.1038/s41587-020-00796-1.
- Buda V, Andor M, Baibata DE, et al. Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1915-25. doi:10.2147/DDDT.S186378.
- Sokolova TM, Poloskov VV, Shuvalov AN, et al. Regulation of TLR/RLR gene activity and synthesis of cytokines during phorbol myristate acetate (PMA)-induced differentiation of THP-1 monocytes into macrophage-like cells. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2017;19(1):27-34. (In Russ.) Соколова Т. М., Полосков В. В., Шувалов А. Н. и др. Регуляция активности генов TLR/RLR-рецепторов и синтез цитокинов в процессе дифференцировки THP-1 моноцитов в макрофаг-подобные клетки под действием фобол-миристан-ацетата (PMA). *Медицинская иммунология*. 2017;19(1):27-34. doi:10.15789/1563-0625-2017-1-27-34.
- Barhoumi T, Alghanem B, Shaibah H, et al. SARS-CoV-2 Coronavirus Spike Protein-Induced Apoptosis, Inflammatory, and Oxidative Stress Responses in THP-1-Like-Macrophages: Potential Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Perindopril). *Front Immunol*. 2021;12:728896. doi:10.3389/fimmu.2021.728896.
- Su JB, Hoüel R, Héloire F, et al. Stimulation of bradykinin B(1) receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs: comparison with B(2) receptor stimulation. *Circulation*. 2000;101(15):1848-53. doi:10.1161/01.cir.101.15.1848.
- Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-21. doi:10.1007/s40256-016-0173-4.
- Shima E, Katsube M, Kato T, et al. Calcium channel blockers suppress cytokine-induced activation of human neutrophils. *Am J Hypertens*. 2008;21(1):78-84. doi:10.1038/ajh.2007.13.
- Mason RP, Jacob RF, Corbalan JJ, et al. Amlodipine increased endothelial nitric oxide and decreased nitroxidative stress disproportionately to blood pressure changes. *Am J Hypertens*. 2014;27(3):482-8. doi:10.1093/ajh/hpt202.
- He Y, Si D, Yang C, et al. The effects of amlodipine and S(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):27-31. doi:10.1093/ajh/hpt138.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
- Khelashvili G, Plante A, Doktorova M, et al. Ca²⁺-dependent mechanism of membrane insertion and destabilization by the SARS-CoV-2 fusion peptide. *Biophys J*. 2021;120(6):1105-19. doi:10.1016/j.bpj.2021.02.023.
- Lai AL, Freed JH. SARS-CoV-2 Fusion Peptide has a Greater Membrane Perturbing Effect than SARS-CoV with Highly Specific Dependence on Ca²⁺. *J Mol Biol*. 2021;433(10):166946. doi:10.1016/j.jmb.2021.166946.
- Crespi B, Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health*. 2020;9(1):149-56. doi:10.1093/emph/eoaa046.
- Zhang LK, Sun Y, Zeng H, et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov*. 2020;6(1):96. doi:10.1038/s41421-020-00235-0.
- Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.