

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18



УДК 611.1:575

14.03.02 – патологическая анатомия

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2020

Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19

И. Э. Есауленко¹, Д. Б. Никитюк^{2, 3}, Н. Т. Алексеева¹, А. А. Шевченко⁴,
Д. А. Соколов^{1*}, С. В. Ключкова^{5, 6}, А. Г. Кварацхелия¹,
А. А. Филин¹, В. А. Тутельян²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Воронеж, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁶ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», Москва, Россия

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, связана не только с широким спектром респираторных синдромов, но и с выраженным деструктивным влиянием на кровеносные сосуды всего организма. Возраст и сопутствующая патология, предрасполагают к более тяжелому течению заболевания. В качестве общих неспецифических патоморфологических изменений, развивающихся в кровеносных сосудах под влиянием SARS-CoV-2, можно выделить повреждение эндотелия, распространенные васкулиты и тромбозы. Для кровеносных сосудов легких помимо альтерации эндотелия и тромбоза был характерен ангиогенез по расщепляющему (инвагинационному) типу. Общим механизмом альтерации кровеносных сосудов и развития васкулопатий является прямое цитопатическое воздействие вируса на эндотелиоциты и иммуноопосредованное повреждение эндотелия, проявляющееся развитием эндотелиита, деструкцией межклеточных контактов эндотелиальных клеток, их набуханием и разобщением с базальной мембраной, сопровождающееся эндо- и периваскулярным воспалением. Молекулярно-биологические механизмы инвазии вируса вовлекают различные пути его проникновения в клетку и разнообразные формы развития воспалительного ответа с участием реакций врожденного и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, эндотелиоциты, васкулит, тромбоз, воспаление.

Pathomorphological and Molecular Biological Aspects of Blood Vessel Injury in COVID-19

© I. E. Esaulenko¹, D. B. Nikityuk^{2, 3}, N. T. Alexeeva¹, A. A. Shevchenko⁴, D. A. Sokolov^{1*}, S. V. Klochkova^{5, 6},
A. G. Kvaratskheliya¹, A. A. Filin¹, V. A. Tutel'yan², 2020

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

²The Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Voronezh Municipal Clinical Emergency Hospital № 1, Voronezh, Russia

⁵Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁶Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine Moscow, Russia

The coronavirus infection, COVID-19, caused by SARS-CoV-2 is associated not only with a wide range of respiratory syndromes, but also with a pronounced destructive effect on the blood vessels of the whole body. Age and concomitant pathology predispose to a more severe course of the disease. Endothelial damage, widespread vasculitis and thrombosis can be distinguished as general nonspecific pathomorphological changes developing in blood vessels under the influence of SARS-CoV-2. For the blood vessels of the lungs, in addition to alteration of the endothelium and thrombosis, angiogenesis of the cleaving (invagination) type was typical. The general mechanism of alteration of blood vessels and the development of vasculopathy is the direct cytopathic effect of the virus on endothelial cells and immune-mediated damage to the endothelium, manifested by the development of endotheliitis, destruction of intercellular contacts of endothelial cells, their swelling and separation from the basement membrane, accompanied by endo- and perivascular inflammation. Molecular biological mechanisms of virus invasion involve various ways of its penetration into the cell and various forms of development of the inflammatory response with the participation of innate and acquired immunity reactions.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, endothelial cells, vasculitis, thrombosis, inflammation.

***Автор для переписки:**

Соколов Дмитрий Александрович
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, Воронеж,
394036, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Dmitrii Sokolov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
E-mail: janhist@yandex.ru

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – самая крупная на сегодняшний день пандемия, вызванная вирусами семейства Coronaviridae (CoV) [1]. В последние два десятилетия наблюдались эпидемии, вызванные SARS-CoV и MERS-CoV. Возбудителем COVID-19 является SARS-CoV-2, принадлежащий к β -группе CoV [45]. По данным ВОЗ, на 5.11.2020 г. зарегистрировано более 12.7 млн. случаев заболевания, обнаруженных с применением методов амплификации нуклеиновых кислот; число инфицированных продолжает увеличиваться.

Инфекция связана с широким спектром респираторных синдромов, от легкого течения, до тяжелой прогрессирующей вирусной пневмонии, представляющей угрозу для жизни пациента [3, 65]. По разным данным, от 17 до 57% случаев инфицирования SARS-CoV-2 протекают бессимптомно [38]. Возраст и сопутствующие заболевания, например, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, предрасполагают к более тяжелому течению, включая выраженную дыхательную недостаточность, септический шок, нарушение свертывания крови, неврологические проявления, в том числе, инсульты [27] и полиорганную недостаточность [50].

SARS-CoV-2 в той или иной мере оказывает влияние на каждую из систем в нашем организме. Клинические проявления функциональной недостаточности внутренних органов сопровождаются повышением уровня воспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина 6 (IL-6), который играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма. IL-6 опосредует широкий спектр воспалительных изменений, вызывающих нарушения структурно-функциональной организации кровеносных сосудов [1]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружен повышенный уровень IL-1 β в сыворотке [29]. Этот цитокин является индикатором клеточного пироптоза, и может усиливать клеточный пироптозный каскад в лимфоцитах, макрофагах и эндотелии сосудов, что приводит к васкулопатиям у пациентов с COVID-19 [12, 45].

Таким образом, анализ работ, посвященных COVID-19 [30, 55], свидетельствуют о том, что гиперцитокинемия может повреждать органы, преимущественно, вызывая альтерацию кровеносных сосудов.

В последнее время было высказано предположение, что вирус, который до сих пор считался первичным патогеном легких, может обладать деструктивным сосудистым потенциалом, что приводит к широко распространенным васкулитам, тромботическим проявлениям и другим заболеваниям системы кровообращения [45]. При микроскопическом исследовании легких, авторы выявили три основных гистологических паттерна: эпителиальный с реактивными изменениями эпителия и диффузным альвеолярным повреждением; сосудистый, – с повреждением микроциркуляторного русла, микротромбами и острой фибринозной и организующейся пневмонией; и фиброзный – с интерстициальным фиброзом [50].

Патоморфологические изменения внутриорганных кровеносных сосудов при COVID-19

Клинические и патологоанатомические исследования, а также экспериментальные модели SARS-CoV на животных свидетельствуют о повреждении эндотелия кровеносных сосудов и тромбозе [59], которые выступают в качестве общих патоморфологических признаков SARS-CoV-2 [6, 19].

Сердце и коронарные сосуды. При макроскопическом исследовании сердца отмечались умеренный экссудат в полости перикарда перикарда [40] с серозным или геморрагическим выпотом [50]. Микроскопия миокарда показала наличие умеренно выраженного отека, периваскулярного и интерстициального фиброза [58], интерстициальной инфильтрации мононуклеарными клетками [13, 57, 62], в частности – лимфоцитарного миокардита [13, 60], в единичных случаях регистрировался эндотелиит [59]. В работе Tavazzi с соавт. [57] описана миграция инфицированных макрофагов в миокард. Bangalore S et al приводят данные о том, что в группе из 18 человек с подтвержденным COVID-19, без признаков ранее существовавших заболеваний сердца, у части пациентов на электрокардиограмме наблюдалась элевация сегмента ST, а по данным ангиографии, была установлена обтурация в системе коронарного кровообращения [45], сопровождавшаяся повышенным уровнем D-димера [8]. Таким образом, есть основания считать SARS-CoV-2 провоцирующим фактором в развитии коронарной патологии.

AbdelMassih с соавт. [2] полагают, что провоспалительные механизмы являются возможной причиной наблюдаемого повреждения миокарда. Эти авторы указывают на вирус-индуцированное иммунное повреждение кардиомиоцитов и эндотелия [2]. Весьма вероятно, что альтерация эндотелия с последующим поражением коронарных артерий является наиболее значимым механизмом

развития патологии сердца. Доказательством чего служит повышение уровня сердечных тропонинов и IL-6 [1].

При исследовании топографии АПФ2, было установлено, что максимальное его количество в сердце находится в перицитах, что делает миокард уязвимым для SARS-CoV-2 [15]. Проникновение вируса в перициты приводит к нарушению их коммуникации с эндотелиоцитами через лиганды ангиопоэтина (ANGPT1 / 2) с тирозинкиназой с иммуноглобулиноподобными и EGF-подобными доменами (TIE2) рецепторного взаимодействия.

Сосудистое русло легких. При COVID-19 отмечалось три отличительных признака повреждения кровеносных сосудов [4]. Первым признаком была деструкция эндотелия с повреждением клеточной мембраны, обусловленная инвазией вируса. Вторым – распространенный тромбоз сосудов с микроангиопатией и окклюзией альвеолярных капилляров [43]. Третьим – значительный рост новых сосудов благодаря механизму расщепляющего (инвагинации-онного) ангиогенеза [4].

Сосудистые изменения, включая повреждение микрососудов, тромбы, внутриальвеолярные отложения фибрина, эритроцитов и другие признаки пневмонита и острой пневмонии, происходили на ранних этапах при COVID-19 [50]. Этот сосудистый паттерн повреждения легких отличается от такового при гриппе признаками повышенного тромбообразования [4, 34]. Это согласуется с наличием рецептора АПФ2 как на альвеолярном эпителии, так и на эндотелии капилляров [50, 59].

Как сообщает Polak с соавт. [50], в 76 из 129 случаев (59%) наблюдалась микроскопическая картина повреждения легких с признаками васкулопатии, включающими микротромбы, белковые и фибриновые депозиты. Микротромбы в сосудах не всегда сочетались с внутриальвеолярным фибрином: только в 8 случаях интраальвеолярный фибрин и микротромбы присутствовали одновременно, в то время как в 24 других случаях микротромбы были представлены без внутриальвеолярного фибрина, а в 7 случаях внутриальвеолярный фибрин присутствовал без микротромбов [50]. Всего 28 пациентов (22%) имели фибротический паттерн повреждения легких, типичным примером которого является интерстициальный фиброз [9, 14, 36, 43, 58, 49, 64].

Анализ прекапиллярных сосудов легких показал, что у пациентов с Covid-19 в разветвлениях легочной артерии диаметром от 1 мм до 2 мм постоянно присутствовали тромбы без полной обтурации просвета сосуда [4]. Askermann M с соавт. утверждают, что микротромбы в альвеолярных капиллярах у пациентов с COVID-9 встречались в 9 раз чаще, чем у

пациентов с гриппом [4]. Внутрисосудистые тромбы в посткапиллярных венулах диаметром менее 1 мм наблюдались в меньшем количестве в легких у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с гриппом [4, 13, 44].

McGonagle с соавт. [1] также указывают на отек сосудистой стенки и наличие воспалительного инфильтрата, выраженный некроз с геморрагиями и микротромбами сосудов, активацию легочных макрофагов. Явная диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, по-видимому, ограничивалась поздней стадией заболевания. Причиной смерти, связанной с дыхательной недостаточностью, были микротромбы в легких, дилатация легочных сосудов и инфаркты легкого; все это развивалось вторично по отношению к воспалению, что приводило к нарушениям газообмена и к полиорганной недостаточности [51].

Исследование [43] показало, что повреждение легких связано с отложением мембраноатакующего комплекса системы комплемента (C5b-9) в микроциркуляторном русле вместе с C4d и MASP2, что ведет к повреждению стенки сосудов. В другом исследовании продемонстрировано отложение фибрина в альвеолярных капиллярах, соответствующее повреждению легочного микроциркуляторного русла, связанному с коагулопатией [23]. В капиллярах альвеол выявлялись тромбы; отек межальвеолярных перегородок сопровождался образованием гиалиновых мембран в просвете альвеол [45]. Другим существенным фактом было присутствие мегакариоцитов (CD-61+) в просвете кровеносных сосудов, которые потенциально могли служить источником образования тромбоцитов, впоследствии способных к агрегации [23].

Установлено, что в легких пациентов с COVID-19 количество CD3⁺ и CD4⁺ Т-клеток, находившихся в радиусе 200 мкм от стенок прекапиллярных и посткапиллярных сосудов, было выше, чем при гриппе [4].

Характерной особенностью расщепляющего ангиогенеза является формирование перегородки, перекрывающей просвет сосуда [20]. Эта внутрисосудистая структура, выстланная эндотелием, не обнаруживается при световой микроскопии, но легко идентифицируется с помощью сканирующей электронной микроскопии [3]. Тканевая гипоксия, развивающаяся при COVID-19, является пусковым механизмом для новообразования кровеносных сосудов. Расщепляющий ангиогенез является преобладающим механизмом даже на поздних стадиях повреждения легких [3].

В исследовании [4] отмечено преобладание АПФ2-положительных клеток в легких у пациентов с COVID-19 и у пациентов с гриппом, по сравнению с неинфицированными лицами. Было обнаружено большее количество АПФ2-положительных эндотелиоцитов, сочетавшееся со значительными изменениями в

морфологии эндотелия, что свидетельствовало о ключевой роли эндотелиальных клеток в сосудистых проявлениях COVID-19 [4].

Повышенное содержание хемокинов как в крови, так и в бронхоальвеолярном лаваже, отсутствие вирусных частиц в интерстиции, выраженные воспалительные проявления в дыхательной системе, повышенный уровень D-димера согласуются с гипотезой о том, что преобладающая дисфункция эндотелия легочных сосудов имеет иммунную и воспалительную природу [1].

В отношении пациентов, которым требуется искусственная вентиляция легких, Polak с соавт [50] выделил два респираторных фенотипа – с низкой (L) и высокой (H) эластичностью. При H-типе значительный отек легких и экссудация в альвеолах приводила к увеличению массы легких и повышению их эластичности. Кроме того, при нарушении газообмена значительная доля сердечного выброса обеспечивала перфузию неаэрированной легочной ткани, что приводило к выраженному правостороннему шунтированию кровообращения. Важнейшей характеристикой H-типа является тот факт, что большое количество неаэрированной легочной ткани может быть включено в газообмен путем применения положительного давления в конце выдоха [50].

L-тип характеризуется почти нормальной массой легких, низкой эластичностью с высоко аэрированными легкими, почти нормальным объемом газов из-за утраты нормальной регуляции перфузии и гипоксической вазоконстрикции [50].

Церебральные сосуды. Ограниченные клинические данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 потенциально может вызывать цереброваскулярную патологию, хотя точные молекулярные механизмы еще предстоит выяснить. Выраженная сосудистая патология наблюдалась у пациентов с тяжелым течением заболевания [45]. По данным Li с соавт. [39], существенно возросла частота ишемических инсультов по атеротромботическому типу, геморрагические инсульты регистрировались реже [10]. Было отмечено, что сосудистые поражения головного мозга, не имели прямой корреляции с размером кровеносного сосуда [45].

Было сделано предположение об активации рецептора АПФ2 эндотелия церебральных сосудов вирусной частицей с последующим нарушением церебральной ауторегуляции [45]. Это предположение согласуется с предыдущей экспериментальной моделью авторов которые показали, что мембранная металлопротеаза ADAM-17, обеспечивающая шеддинг АПФ2 в сосудах мозга, может способствовать церебральной гипертензии [45].

Исследование Poyiadji с соавт. [52] описывает картину острой геморрагической некротической энцефалопатии при COVID-19. Наблюдаемая картина имитирует несколько схожих типов аутоиммунного энцефалита. Исследования периферических иммунных клеток и спинномозговой жидкости выявили наличие цитокин-опосредованных ответов при остром диссеминированном энцефаломиелите (ОДЭМ) [1]. Полученные данные свидетельствуют о токсичности этих цитокинов для миелина. Есть мнение, что воспалительный ответ, индуцированный воздействием IL-6 на эндотелий сосудов, приводит к ишемическому повреждению миелиновой оболочки при COVID-19 [26]. Воспаление и повышенная проницаемость сосудов, связанные с ОДЭМ, также рассматривались в качестве механизма, с помощью которого происходит разрушение гематоэнцефалического барьера, что делает возможной инфильтрацию ЦНС как антигенами, так и воспалительными клетками, участвующими в сопутствующем клеточно-опосредованном иммунном ответе [32].

Кровеносные сосуды внутренних органов и кожи. Ранее сообщалось, что у пациентов с COVID-19 в качестве осложнения может развиваться острая почечная недостаточность. При микроскопическом исследовании частыми находками были артериолосклероз [13, 44, 56] и доброкачественный гломерулосклероз [44], фокально-сегментарный гломерулосклероз выявлялся в единичных случаях [33, 56]. В почечных сосудах наблюдались фибриновые или гиалиновые тромбы [56], расширение капилляров клубочков, тромботическая ангиопатия [44] и лимфоцитарный эндотелиит [59].

Были проведены исследования, указывающие на прямое цитопатическое действие COVID-19 на почки [56, 22]. Вирусные частицы SARS-CoV-2 были идентифицированы в эндотелиальных клетках с помощью электронной микроскопии [13, 33, 37, 56, 59]. Было установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецепторы АПФ2, экспрессия которого почти в 100 раз выше в желудочно-кишечном тракте, почках и мочевыводящих путях, чем в дыхательных путях [45].

Анализ литературы показал, что печень, в основном, реагировала на инвазию SARS-CoV-2 неспецифическим воспалительным ответом. О выраженной сосудистой патологии печени не сообщалось. Были зарегистрированы единичные случаи печеночного эндотелиита [50, 59], микротромботические изменения в сосудистой сети печени, наряду с закупоркой печеночных синусоидов, дегенерацией гепатоцитов и лобулярным некрозом с лимфоцитарной инфильтрацией [45]. У пациентов с COVID-19 и нарушением коагуляции

клиницисты констатировали мезентериальную ишемию [59] и мезентериальный тромбоз [45]. Отмечались выраженный эндотелиит и ишемический энтероколит [59, 60].

Также тромбы были обнаружены в простате у шести мужчин [60]. Системная ангиопатия была описана в одном случае с поражением левого надпочечника, легких и почек [44].

Дерматологические проявления COVID-19 были также опосредованы повреждением кровеносных сосудов [48]. В частности, наблюдавшаяся сетчатая пурпура была обусловлена окклюзионной патологией микрососудов, связанной с повреждением сосудистой стенки системой комплемента [43]. Отмечались кожные проявления с периваскулярными лимфоцитарными или нейтрофильными инфильтратами [5, 24, 35, 43].

Эндотелиальная дисфункция, обусловленная COVID-19

В исследовании, проведенном Varga с соавт. [59], у пациентов с полиорганной недостаточностью было достоверно показано наличие эндотелиита с лимфоцитарной инфильтрацией. Обширное повреждение эндотелия сопровождалось апоптозом и нарушением микроциркуляции. В образцах легких от пациентов с Covid-19 отмечалось повреждение межклеточных контактов эндотелиоцитов кровеносных сосудов, набухание и разобщение с базальной мембраной [4]. Присутствие вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках согласуется с результатами других исследований [59], и предполагает, что прямое воздействие вируса, а также периваскулярное воспаление могут способствовать повреждению эндотелия [4].

Известно, что спайковый белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ-2 на поверхности клеток [63]. Процессинг спайкового белка обеспечивается мембранными протеазами, включая TMPRSS2, затем следует его погружение в клетку, что приводит к инфицированию [59]. Рецепторы АПФ2 в большом количестве экспрессируются эндотелиальными клетками. Вирус может инфицировать эндотелиальные клетки в легких, сердце, почках, печени и кишечнике пациентов с COVID-19 [59, 63]. Повреждения эндотелиальных клеток в сосудистом русле различных органов объясняет некоторые неочевидные симптомы и клинические проявления, описанные в ранних отчетах о пандемии COVID-19 [63]. В частности, патоморфологический анализ показал, что присутствие вируса в эндотелиальных клетках сочеталось со скоплениями воспалительных клеток [19]. Этот факт предполагает, что инфекция SARS-CoV-2 инициирует эндотелиальное воспаление во всем организме человека, а также запускает апоптотические механизмы, что объясняет системные микро-

циркуляторные проявления в различных отделах кровеносного русла и их клинические проявления у пациентов с COVID-19 [11]. COVID-19 чаще имел неблагоприятный исход у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями [63].

Молекулярно-биологические механизмы инвазии вируса SARS-CoV-2 и развития воспалительного ответа

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус диаметром 60–140 нм [42]. Вирус SARS-CoV-2 имеет близкую гомологию последовательностей с SARSCoV [50]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку во многом схоже с SARS-CoV. Этот процесс опосредован связыванием рецептор-связывающего домена (RBD) белка S1 с АПФ-2, хотя известны и другие рецепторы, такие как CD147 и CD-специфическая молекула межклеточной адгезии-3-захватывающий интегрин (SIGN) [6]. Присоединение RBD к рецептору и действие фурина, сериновой протеазы, которая разделяет белки S1 и S2, открывает второй связывающий домен на S2, обеспечивая слияние мембран. Связывание S-белка с АПФ-2 требует праймирования клеточными протеазами, в первую очередь, трансмембранной протеазой, серином 2 (TMPRSS2); однако TMPRSS2 экспрессируется подмножеством АПФ2+-клеток, что подтверждает мнение о том, что вирус, вероятно, использует другие ферменты хозяина, такие как TMPRSS4, лизосомальные катепсины и нейропилин-1 [6, 46].

АПФ2 представляет собой цинк-содержащий металлофермент, трансмембранный белок, прикрепленный к внешней поверхности многих клеток, включая эритроциты тонкой кишки, артериальные и венозные эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки стенок артерий и альвеолярные клетки легкого II типа [25].

Особый интерес вызывает связь между АПФ2 и усилением воспаления как потенциальной причиной повреждения микрососудов. АПФ2 и его конечный продукт ангиотензин 1–7 являются ключевыми контррегуляторными белками. Нарушение регуляции АПФ2 и ангиотензина 1–7 связано с высвобождением провоспалительных цитокинов, особенно

IL-6, что увеличивает повреждение эндотелия и стимулирует атерогенез [1].

После заражения клеток SARSCoV-2 происходит уменьшение транскрипции мРНК АПФ2 и приводит к усилению выделения цитокинов, повреждению эндотелия и повышению проницаемости кровеносных сосудов [21, 41].

В исследовании Rizzo с соавт. [53] приводятся данные об участии сигнального пути Notch в проникновении SARS-CoV-2 и развитии воспаления, опосредованного IL-6.

Наряду с АПФ2, Notch способствует эндоцитозу вирусных частиц путем интеграции с фурином [18] – сериновой протеазой, ответственной за проникновение вируса. SARS-CoV-2 обладает фуриноподобным сайтом расщепления на его спайковом гликопротеине. Это дает основания полагать, что прямая регуляция активности фурина, а также сигнального пути Notch, опосредованная сериновой протеазой, может влиять на способность SARS-CoV-2 к инвазии в клетку [1]. Кроме того, система Notch играет важную роль в дифференцировке и развитии иммунокомпетентных клеток. Известно, что система Notch связывается непосредственно с IL-6 на макрофагах, что увеличивает его продукцию. В свою очередь IL-6 повышает уровень Notch-лигандов. В результате положительной обратной связи обеспечивается непрерывная выработка IL-6 [12, 53].

В исследовании Rizzo с соавт. [53] установлено, что при COVID-19 наблюдаются увеличение выработки двух типов цитокинов. Первый тип представлен IL-6, относящимся к системе врожденного иммунитета. Он секретируется макрофагами и является основным цитокином, с которым связан неблагоприятный прогноз заболевания. К этой же группе принадлежат IL-1, IL-1 β , фактор некроза опухоли (TNF) и IL-18. Ко второму типу относятся цитокины, секретируемый сенсибилизированными Т-хелперами – интерферон γ (IFN- γ) [53]. Такие цитокины в основном являются провоспалительными, и связаны с усилением альтерации сосудов, повреждением эндотелия и нарушением миграции эндотелиальных клеток [28].

Уровень цитокинов, обладающих ангиопротекторными свойствами, IFN I типа и IL-7, при COVID-19 был снижен. IFN I типа предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и деструкцию эндотелия, в то время как IL-7 предотвращает истощение Т-клеточного звена и регулирует секрецию провоспалительных цитокинов [1]. Снижение секреции обоих цитокинов не только не позволяет иммунной системе эффективно воздействовать на SARS-CoV-2, но также способствует развитию гипервоспаления [31].

Andersson с соавт. [7] выдвинули предположение о том, что высокие уровни IL-1 β и IL-6 и увеличение количества CD14⁺IL-1 β моноцитов способствует активации семейства NOD-подобных рецепторов, инфламасомы NLRP3. Активация инфламасомы NLRP3, необходимой для притивовирусного иммунного ответа, вызывается несколькими факторами, связанными с коронавирусовой инфекцией. Среди них – дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы, участие рецепторов распознавания образов, рецепторов фактора некроза опухоли, рецепторов интерферона α/β , митохондриальную продукцию ре-

активных форм кислорода и компоненты комплемента, включая мембраноатакующий комплекс, а также вирусными белками ORF3a, N и E [47]. Взаимодействие NLRP3 инфламасомы с апоптоз-ассоциированным Speck-подобным белком через активацию прокаспазы-1 переводит proIL-1 β и IL18 в их активные формы. Это в свою очередь приводит к образованию пор в клеточной мембране и пироптозу, который способствует высвобождению провоспалительных цитокинов. Формирование пор способствуют высвобождению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs) и патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов (PAMPs), которые еще больше усиливают воспалительные реакции [6].

Отсроченный ответ IFN, повышенная вирусная нагрузка в сочетании с высвобождением DAMPs и PAMPs приводят к активации врожденного иммунитета [6]. После проникновения вируса в организм эпителиальные и альвеолярные клетки, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, по-видимому, продуцируют первую волну цитокинов: TNF- α , IL-6, IFN- γ -индуцированный белок 10 (IP-10), белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов (MIP-1 α) и хемокин RANTES [12, 61]. Гипервоспалению, вероятно, способствуют сопутствующие заболевания из-за повышенной экспрессии АПФ2, бактериальные инфекции, а также репликация SARS-CoV-2, приводящая к выработке IL-8 [6]. За этим следует вторая волна активации клеток, включая NK-клетки, которые продуцируют IFN- γ , и дальнейшее вовлечение моноцитов / макрофагов и нейтрофилов, что наблюдается в бронхиальном лаваже, в периферической крови и при патоморфологическом исследовании тканей [6, 19]. Активация инфильтрирующих моноцитов и их производных, макрофагов, наблюдаемая в при тяжелом течении COVID-19, вероятно, обусловлена рядом факторов, включая оксидативный стресс, формирование комплексов антигено-антиген против SARS-CoV-2, активацией инфламасом NLRP3 и системы комплемента, для поддержания системного гипервоспалительного ответа – цитокинового шторма [17]. По мнению [3], после заражения SARS-CoV-2 одними из первых клеток врожденного иммунитета, инфильтрирующих ткани, являются нейтрофилы. Хотя нейтрофилы не удаляют вирусные частицы, они фагоцитируют апоптотические тела, содержащие вирус и клеточный детрит, высвобождая протеолитические ферменты, антимикробные пептиды, матриксные металлопротеиназы и реактивные формы кислорода для инактивации вирусов. Ключевой функцией нейтрофилов, связанной с инфицированием SARS-CoV-2, является образование внеклеточных нейтрофильных ловушек в ответ на повреждение эндотелия,

образование реактивных форм кислорода, IL-1 β и репликацию вируса [54]. Образованию нейтрофильных ловушек способствуют активированные тромбоциты, связанные с поврежденными эндотелиальными клетками, которые дополнительно активируют систему комплемента, поддерживая каскад коагуляции и образование тромбов. Предотвращая дальнейшее распространение вируса, нейтрофильные ловушки запускают активацию тромбоцитов и связывание эритроцитов, тем самым, способствуя образованию микротромбов.

Заключение

Предположение о том, что вирус SARS-CoV-2, считавшийся патогеном тканей верхних и нижних дыхательных путей, в настоящее время дополнено представлением о выраженных деструктивных влияниях на кровеносные сосуды всего организма, сопровождающиеся распространенными васкулитами и тромбозами, которые выступают в качестве общих патоморфологических признаков этой инфекции, что обуславливает нестандартность и полиморфизм клинических проявлений COVID-19.

При COVID-19 выделено три основных признака повреждения кровеносных сосудов легких. Во-первых, деструкция эндотелия с повреждением клеточной мембраны; во-вторых – распространенный тромбоз сосудов с микроангиопатией и окклюзией альвеолярных капилляров; в-третьих – ангиогенез по расщепляющему (инвагинационному) типу.

Специфических морфологических признаков, отличающих повреждение кровеносных сосудов в других внутренних органах, не обнаружено. Общим механизмом альтерации кровеносных сосудов и развития васкулопатий является прямое цитопатическое воздействие вируса на эндотелиоциты и иммуноопосредованное повреждение эндотелия, проявляющееся развитием эндотелиита, деструкцией межклеточных контактов эндотелиальных клеток, их набуханием и разобщением с базальной мембраной, сопровождающееся эндо- и периваскулярным воспалением.

Молекулярно-биологические механизмы инвазии вируса вовлекают различные пути его проникновения в клетку и разнообразные формы развития воспалительного ответа с участием реакций врожденного и приобретенного иммунитета. Открытие этих механизмов требует включение в спектр лабораторно-диагностических исследований выявления соотношения уровня новых провоспалительных и противовоспалительных факторов, и предполагает использование в терапии не только противовирусных препаратов, но и применение широкого фармакологического спектра медикаментов с противовоспалительным, антикоагулянтным, фибринолитиче-

ским, антифибротическим и иммунокорректирующим действием и других препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. AbdelMassih AF, Kamel A, Mishriky F, Ismail H-A, El Qadi L, Malak L, et al. Is it infection or rather vascular inflammation? Game-changer insights and recommendations from patterns of multi-organ involvement and affected subgroups in COVID-19. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jun 11;9(3):110–20. doi: 10.1097/xce.0000000000000211
2. AbdelMassih AF, Ramzy D, Nathan L, Aziz S, Ashraf M, Youssef NH, et al. Possible molecular and paracrine involvement underlying the pathogenesis of COVID-19 cardiovascular complications. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 20;9(3):121–4. doi: 10.1097/xce.0000000000000207
3. Ackermann M, Stark H, Neubert L, Schubert S, Borchert P, Linz F, et al. Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2019 Dec 5;55(3):1900933. 10.1183/13993003.00933-2019
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21; doi: 10.1056/nejmoa2015432
5. Ahouach B, Harent S, Ullmer A, Martres P, Bégon E, Blum L, et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *British Journal of Dermatology*. 2020 Jun 15;183(2). 10.1111/bjd.19168
6. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clinical & Experimental Immunology*. 2020 Sep 26; doi: 10.1111/cei.13523
7. Andersson U, Ottestad W, Tracey KJ. Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? *Molecular Medicine*. 2020 May 7;26(1). 10.1186/s10020-020-00172-4
8. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 18;382(25):2478–80. doi: 10.1056/nejmc2009020
9. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020 Apr 10;(153):725–33. 10.1093/ajcp/aqaa062
10. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, Srivastava MVP, Vishnubhatla S, Khuranac D. Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. *Journal of Stroke*. 2020 Sep 30;22(3):324–35. doi: 10.5853/jos.2020.02264
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic

- Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2020 Apr 17;75(23). doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
12. Booz GW, et al. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2020 Nov 8];887:173547. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173547
13. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. The Lancet. 2020 Aug;396(10247):320–32. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31305-2
14. Cai Y, Hao Z, Gao Y, Ping W, Wang Q, Peng S, et al. Coronavirus Disease 2019 in the Perioperative Period of Lung Resection: A Brief Report From a Single Thoracic Surgery Department in Wuhan, People's Republic of China. Journal of Thoracic Oncology. 2020 Jun;15(6):1065–72. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.003
15. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020 Mar 30;(116):1097–100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet [Internet]. 2020 Jan;395(10223). doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
17. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2020 May;(53):25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
18. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Research. 2020 Apr;176(176):104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742
19. De Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, Katsiy I, Salvatore M, Dzierba AL, et al. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. American Journal of Clinical Pathology. 2020 Sep 2;154(6):748–60. doi: 10.1093/ajcp/aqaa156
20. Dimova I, Hlushchuk R, Makanya A, Styp-Rekowska B, Ceausu A, Flueckiger S, et al. Inhibition of Notch signaling induces extensive intussusceptive neo-angiogenesis by recruitment of mononuclear cells. Angiogenesis. 2013 Jul 24;16(4):921–37. doi: 10.1007/s10456-013-9366-5
21. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. Circulation Research. 2000 Sep;87(5). doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
22. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. American Journal of Kidney Diseases. 2020 Apr;(76). doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001
23. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. The Lancet Respiratory Medicine. 2020 Jul;8(7):681–6. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
24. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. Acta Dermato Venereologica. 2020;100(8):adv00124-2. doi: 10.2340/00015555-3490
25. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology. 2004 May 7;203(2):631–7.
26. Hanafi R, Roger P-A, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, et al. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. American Journal of Neuroradiology. 2020 Jun 18;41(8):1384–7. doi: 10.3174/ajnr.a6651
27. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. Circulation. 2020 Jun 9;141(23):1903–14. doi: 10.1161/circulationaha.120.047349
28. Herbst S, Schaible UE, Schneider BE. Interferon Gamma Activated Macrophages Kill Mycobacteria by Nitric Oxide Induced Apoptosis. Tailleux L, editor. PLoS ONE. 2011 May 2;6(5):e19105. doi: 10.1371/journal.pone.0019105
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. 2020 Jan;395(10223). doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5
30. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020 Mar 27; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
31. Juffroy O, Bugault F, Lambotte O, Landires I, Viard J-P, Niel L, et al. Dual Mechanism of Impairment of Interleukin-7 (IL-7) Responses in Human Immunodeficiency Virus Infection: Decreased IL-7 Binding and Abnormal Activation of the JAK/STAT5 Pathway. Journal of Virology. 2009 Oct 28;84(1):96–108. doi: 10.1128/jvi.01475-09
32. Kadhim H, De Prez C, Gazagnes M-D, Sébire G. In situ cytokine immune responses in acute disseminated encephalomyelitis: Insights into pathophysiologic mechanisms. Human Pathology. 2003 Mar;34(3):293–7. doi: 10.1053/hupa.2003.34
33. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamothe F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. Kidney International [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Jun 17];0(0). doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006
34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 May 24];191:148–50. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
35. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. JAAD Case Reports.

- 2020 Jun;6(6):489–92. doi: 10.1016/j.jdc.2020.04.011
36. Konopka KE, Wilson A, Myers JL. Postmortem Lung Findings in an Asthmatic with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Chest*. 2020 Apr; 10.1016/j.chest.2020.04.032
37. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney International Reports*. 2020 Apr;(5):935–9.
38. Lee S, Meyler P, Mozel M, Tauh T, Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2020 Jun 2;(67):1424–30. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x
39. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020; 10.2139/ssrn.3550025
40. Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020;(36):21–3.
41. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008 Oct;295(4):H1377–84. doi: 10.1152/ajpheart.00331.2008
42. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet [Internet]*. 2020 Jan;395(10224). doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
43. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*. 2020 Apr; doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
44. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 May 4;77(2). doi: 10.1111/his.14134
45. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, et al. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 Jul 5;50(3):567–79. doi: 10.1007/s11239-020-02210-8
46. Moutal A, Martin LF, Boiron L, Gomez K, Ran D, Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 Spike protein co-opts VEGF-A/Neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *bioRxiv*. 2020 Jul 18; doi: 10.1101/2020.07.17.209288
47. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jiménez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodríguez C, Fernández-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015 Nov;485:330–9. doi: 10.1016/j.virol.2015.08.010
48. Pangti R, Gupta S, Nischal N, Trikha A. Recognizable vascular skin manifestations of SARS CoV-2 infection are uncommon in patients with skin-of-color. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020 Aug 16; doi: 10.1111/ced.14421
49. Pernazza A, Mancini M, Rullo E, Bassi M, De Giacomo T, Rocca CD, et al. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen. *Virchows Archiv*. 2020 Apr 30;1–6. doi: 10.1007/s00428-020-02829-1
50. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology [Internet]*. 2020 Jun 22;1–11. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3
51. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G, Zeidman A, et al. COVID-9 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clinical and Translational Medicine*. 2020 Jun;10(2). doi: 10.1002/ctm2.44
52. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 Mar 31;201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187
53. Rizzo P, Veceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Research in Cardiology*. 2020 Apr 9;115(3). doi: 10.1007/s00395-020-0791-5
54. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in Biological Regulation*. 2020 Aug;77:100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741
55. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 21;4–6. doi: 10.1055/s-0040-1710018
56. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International [Internet]*. 2020 Apr 9 [cited 2020 Apr 26];0(0). doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
57. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Apr 11;22:911–5. doi: 10.1002/ehf.1828
58. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology [Internet]*. 2020 Apr 14 [cited 2020 Apr 21]; doi: 10.1038/s41379-020-0536-x
59. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet [Internet]*. 2020 Apr 21;395(10234). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
60. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous

- Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Dec 15;173(12):1030. doi: 10.7326/l20-1206
61. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Guo D, et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *SSRN Electronic Journal*. 2020;(9):761–70. doi: 10.2139/ssrn.3549993
 62. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2020 Mar 8];0(8):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 63. Zamboni P. COVID-19 as a Vascular Disease: Lesson Learned from Imaging and Blood Biomarkers. *Diagnostics*. 2020 Jun 29;10(7):440. doi: 10.3390/diagnostics10070440
 64. Zeng Z, Xu L, Xie X, Yan H, Xie B, Xu W, et al. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. *Histopathology*. 2020 Sep 15; doi: 10.1111/his.14138
 65. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 24;382(8). doi: 10.1056/nejmoa2001017

Поступила в редакцию 6.11.2020

Принята в печать 16.12.2020

Received 6.11.2020

Accepted 16.12.2020

Для цитирования: Есауленко И.Э., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Шевченко А.А., Соколов Д.А., Клочкова С.В., Кваратцхелия А.Г., Филин А.А., Тутельян В.А. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(4): 9–18. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18

For citation: Esaulenko I.E., Nikityuk D.B., Alexeeva N.T., Shevchenko A.A., Sokolov D.A., Klochkova S.V., Kvaratskheliya A.G., Filin A.A., Tutel'yan V.A. Pathomorphological and molecular biological aspects of blood vessel injury in COVID-19. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(4): 9–18. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18