

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.4.98-036-07-08:578

Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019

Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева,
В. Ш. Ишметов, А. В. Павлов, М. Р. Плотникова,
А. Э. Пушкарева, В. Н. Павлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Уфа, Россия

Контактная информация:

Загидуллин Науфаль Шамилевич,
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.
E-mail: znaufal@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.05.20 и принята к печати 11.05.20.

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (КВИ) 2019 года представляет собой серьезную угрозу человечеству. Хотя ее патогенез полностью не изучен, недавно стало известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), будучи фиксированным на поверхности клеток, служит рецептором для входа в них коронавируса SARS-CoV-2, тем самым способствуя распространению инфекции в организме. **Целью обзора** явилось исследование значения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе действия вируса, функции и регуляции АПФ2 и влияния ингибиторов РААС на сердечно-сосудистую систему при КВИ. АПФ2 в крови способствует трансформации ангиотензина (АТ) I в АТ 1–7, которые оказывают ряд благоприятных эффектов на эндотелий сосудов и кардиомиоциты (вазодилатация, ингибирование клеточного роста, подавление пролиферации клеток и торможение гипертрофии кардиомиоцитов). Вирус SARS-CoV-2, помимо взаимодействия с АПФ2 на поверхности клеток в легких и сосудистой стенке, приводит к дисрегуляции АПФ2, что, в свою очередь, приводит к смещению баланса РААС в сторону АПФ1-рецепторов, которые обладают обратными эффектами. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) играют ключевую роль в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, и на сегодняшний день нет данных, однозначно свидетельствующих о том, что ИАПФ или БРА ухудшают тяжесть течения КВИ. Поэтому не рекомендуется прекращение приема или замена этих препаратов у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний. Человеческий рекомбинантный белок hACE 2 может быть потенциальной терапией для КВИ, блокируя проникновение вируса и устраняя дисбаланс в РААС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензинпревращающий фермент 2, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: 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

Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019

N. Sh. Zagidullin, D. F. Gareeva,
V. Sh. Ishmetov, A. V. Pavlov, M. R. Plotnikova,
A. E. Pushkareva, V. N. Pavlov
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Naufal Sh. Zagidullin,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: znaufal@mail.ru

Received 6 May 2020;
accepted 10 May 2020.

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) is a serious threat to humanity. Although its pathogenesis has not been fully studied, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) has recently been identified as a receptor for entry into the cell of the coronavirus SARS-CoV-2, thereby contributing to the spread of infection in the body. The **goal** of the **review** was to study the significance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of the action of the coronavirus SARS-CoV-2, the function and regulation of ACE2, and the effects of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases. ACE2 promotes the transformation of angiotensin (AT) I into AT 1–7, which have a number of beneficial effects on the state of endothelium and cardiomyocytes (vasodilation, inhibition of cell growth, inhibition of cell proliferation and inhibition of cardiomyocyte hypertrophy). SARS-CoV-2 virus, in addition to interaction with ACE2 on the surface cells in the lungs and vascular wall, leads to dysregulation of ACE2, which in turn leads to a shift in the balance of RAAS towards activation of ACE1 receptors, which have the opposite effects. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) play a key role in the treatment of major cardiovascular diseases such as hypertension and chronic heart failure, and today there is no evidence that ACE inhibitors or ARBs worsen severity of cardiovascular diseases. Therefore, it is not recommended to discontinue these drugs in patients with stable cardiovascular diseases and afflicted by COVID-19. The human recombinant hrACE2 protein may be a potential therapy for CVI by blocking virus entry and eliminating the imbalance in RAAS.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme 2, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Zagidullin NSh, Gareeva DF, Ishmetov VSh, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE, Pavlov VN. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247

Коронавирусная инфекция (КВИ) (COVID-19), которая вызывается коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) привела к большому количеству заболевших и летальных исходов во всем мире. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus и к роду Sarbecovirus. Считается, что этот вирус происходит от летучих мышей и передается от человека к человеку с высоким базовым репродуктивным числом R_0 в среднем

2,5–3,5, что приводит к интенсивному распространению заболевания [1]. Последовательность генов SARS-CoV-2 имеет большое сходство с генетической последовательностью SARS-CoV и синдромом ближневосточного респираторного коронавируса (MERS-CoV) [2]. Клиническая картина SARS-CoV-2 характеризуется лихорадкой, слабостью и сухим кашлем, миалгией, аносмией, одышкой и желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, тошнота и рвота [3]. У 41,8% пациентов тяжелая одышка

и гипоксемия могут прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, полиорганной недостаточности и смерти.

Во время проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма металлопротеиназа и ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) играют важнейшую роль [1]. Посредством АПФ2 не только происходит проникновение вирусной инфекции внутрь клетки, но при КВИ-19 происходит снижение концентрации АПФ2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повреждению легких и других органов и систем. Данная связь между SARS-CoV и АПФ2 вызвала определенные опасения относительно применения ингибиторов РААС, которые могут изменять активность и экспрессию АПФ2 и теоретически влиять на степень вирулентности вируса в условиях пандемии. Более того, некоторые средства массовой информации призвали к отказу от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) как в профилактических целях, так и во время лечения КВИ. Учитывая тот факт, что данные классы препаратов имеют краеугольное значение при лечении таких заболеваний, как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, данный вопрос требует уточнения. С другой стороны, разработка лекарственных средств, направленных на АПФ2 и соответствующие рецепторы, позволит получить патогенетический препарат для лечения коронавирусной инфекции.

В обзоре представлены описание компонентов РААС, их функций, а также структура и функция АПФ2, регуляция его экспрессии, роль в КВИ. Обсуждается применение ИАПФ/БРА и возможные терапевтические вмешательства.

РААС и АПФ2

РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, которая запускается выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющим вырабатывающийся в печени ангиотензиноген до неактивного АТ I. АТ I является декапептидом, который посредством АПФ расщепляется до биологически активного АТ II. АТ II действует через рецепторы четырех типов — АТ1, АТ2, АТ3, АТ4 и является центральным действующим звеном РААС. Наиболее хорошо изучены первые два рецептора к АТ II: 1-го (АТ1R) и 2-го (АТ2R) типов. Оба рецептора представляют собой G-связанные полипептиды, содержащие порядка 360 аминокислот.

У человека рецепторов типа АТ1R значительно больше по сравнению с рецепторами типа АТ2R,

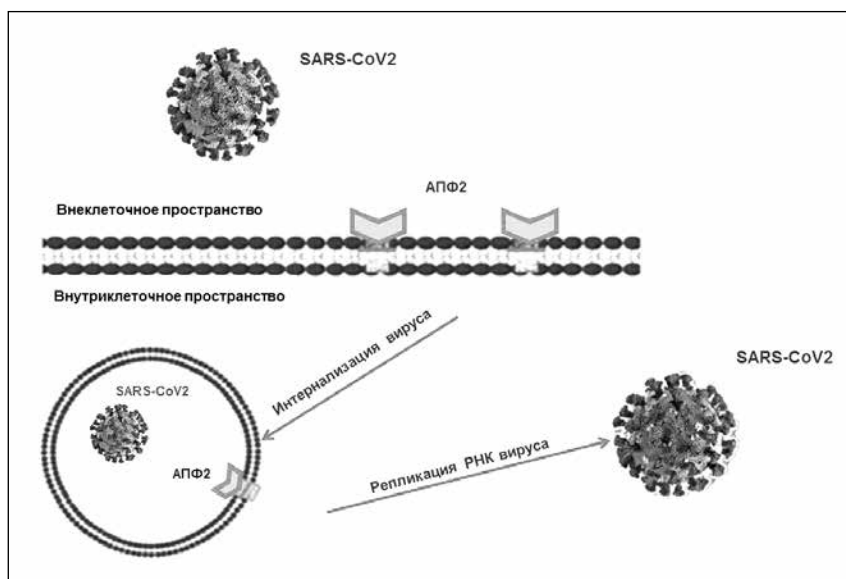
и эффекты от стимуляции АТ II в основном обусловлены стимуляцией именно АТ1 рецепторов: артериальная вазоконстрикция и снижение почечного кровотока; усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах; секреция альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1; высвобождение ренина; усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний; активация симпатoadреналовой системы; процессы ремоделирования сосудов и миокарда; гиперплазия интимы; гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз миокарда [4]. Кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные АТ2 рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ1 рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Стимуляция АТ2 рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов) и торможением гипертрофии кардиомиоцитов.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 был открыт в 2000 году как гомолог ангиотензинпревращающего фермента [5, 6]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который состоит из 805 аминокислот и 2 доменов: N- и C-концевого доменов. АПФ2 экспрессируется в сердце человека, почках, легких, печени, яичках и кишечнике и может находиться как в свободной форме (в крови), так и фиксированным к мембране клеток, становясь, таким образом, рецептором [6]. В сердце и крупных сосудах АПФ2 локализуется на поверхности эндотелиальных клеток и клеток гладких мышц. В легких АПФ2 в основном находится на альвеолоцитах 2-го типа II, реже на альвеолоцитах 2-го типа I и эпителиальных клетках дыхательных путей [7].

Функции АПФ2

У АПФ2 есть протеазная (расщепление белка) и непротеазная функции. Активный домен АПФ2 экспрессируется на поверхности клеток для облегчения катализа полипептидов. Также АПФ2 может находиться и в крови, где расщепляет АТ I для превращения в неактивный пептид АТ 1–9 [5, 6], который затем превращается в АТ 1–7 с помощью АПФ или других пептидаз [5]. Кроме того, АПФ2 метаболизирует АТ II в АТ 1–7 [8], которые, связываясь с Mas-рецепторами, приводят к вазодилатации и антипролиферативным эффектам. Эти эффекты уравнивают вазоконстрикторные и пролиферативные эффекты пути АПФ-АТII-АТ1R (рис. 1) [9, 10]. АТ 1–7 обладают протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы, включая противовоспалительный, антитромботический, антифибротический, антиаритмический и натрийуретический.

Рисунок 2. Процесс интернализации SARS-CoV с использованием ангиотензинпревращающего фермента 2 для проникновения в клетку



Примечание: SARS-CoV — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2.

АПФ2 эндоцитозироваться (интернализуются) внутрь клетки. Затем вирусная РНК высвобождается в цитоплазму для завершения вирусного инфицирования клетки [14]. При этом интернализация и высвобождение вируса снижают экспрессию АПФ2 на поверхности клетки (рис. 2).

Роль РААС в патофизиологии КВИ с повреждением легких

ОРДС является наиболее тяжелой формой острого повреждения легких. Массивная инфекция легких, аспирация, сепсис могут вызвать диффузное альвеолярное повреждение. Его патологическим проявлением оказывается повышенная проницаемость капилляров, наличие в альвеолярной полости нейтрофилов, макрофагов, богатой белком жидкости и образование гиалиновых мембран. С момента определения ОРДС, вызванного вирусом SARS-CoV в 2003 году, роль РААС в ОРДС и остром повреждении легких привлекает к себе всеобщее внимание. На мышинной модели острого повреждения легких, вызванного кислотной аспирацией, было показано, что уровень АТ II в легких и плазме значительно повышался, а применение ИАПФ в свою очередь снижало уровни АТ II. Последнее исследование Y. Liu и соавторов (2020) показало, что у пациентов с SARS-CoV-2 уровень АТ II значимо нарастает [2], что указывает на то, что путь АПФ-АТII-АТ1R может способствовать острому повреждению легких при КВИ-19. *In vitro* сам вирус SARS-CoV или инъекция рекомбинантного белка SARS значительно снижают экспрессию АПФ2 в легочной ткани или

культивируемых клетках. Таким образом, снижение экспрессии АПФ2 усугубляет повреждение, вызванное вирусом SARS-CoV-2. В модели острого повреждения легких, вызванной аспирацией кислоты, инъекция рекомбинантного человеческого АПФ2 (rhACE2) значительно уменьшала повреждение легких и экспрессию АТ II [20].

Применение ИАПФ/БРА при КВИ

В связи с тем, что воздействие ИАПФ и БРА на активность АТ II различается, можно ожидать и их неодинаковую ассоциацию с уровнем АПФ2 в крови [21]. Противоречивые результаты в исследованиях на животных моделях получены в отношении ассоциации приема сартанов с концентрацией АПФ2 в плазме. При назначении БРА пациентам в некоторых исследованиях была обнаружена усиленная экспрессия матричной РНК АПФ2 или же самого АПФ2 [22, 23], в других же работах такой взаимосвязи не было выявлено [24]. Кроме того, отсутствуют данные о влиянии ИАПФ, БРА и других ингибиторов РААС на концентрацию АПФ2 в легких.

Вирус SARS-CoV-2 не только использует АПФ2 для проникновения в клетку, но он также приводит к его дисрегуляции, что ведет, в свою очередь, к прекращению его органопротективного действия. Выдвигаются гипотезы о том, что повышение АТ II в крови может усиливать повреждение органов при КВИ [25]. Прикрепление вируса приводит к снижению концентрации АПФ2 на поверхности мембран [26]. Персистирующая вирусная инфекция и репликация вирионов, по крайней мере *in vitro*, вносят

вклад в снижение экспрессии АПФ2. В экспериментальных моделях на мышах воздействие белковых пепломеров SARS-CoV-1 вызывало поражение легких, которое, в свою очередь, уменьшалось при блокаде РААС. В исследовании Y. Liu и соавторов (2020) у пациентов с КВИ обнаружена корреляция между уровнем АТ-II в крови, концентрацией вируса и степенью тяжести поражения легких [25].

В отсутствие актуальных данных по КВИ-19 представляет интерес исследование С. Ненгу и соавторов (2018), в котором у стационарных пациентов с вирусными пневмониями прием ИАПФ приводил к снижению летальных исходов (отношение шансов $\frac{1}{4}$ 0,25; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,09–0,64) и интубаций [27]. С другой стороны, в недавней статье J. Li и соавторов (2020) результаты ретроспективного исследования в Ухане на 1178 пациентах с КВИ-19 показали, что прием ИАПФ/БРА на госпитальном этапе не был ассоциирован с большей тяжестью состояния и летальностью [28]. Несмотря на отсутствие убедительных данных о том, что АПФ2 влияет на течение КВИ, имеется значительный риск ухудшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях в случае отмены ингибиторов РААС. Уже признается доказанным факт того, что КВИ весьма часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями [29]. У части пациентов вследствие «цитокинового шторма» развиваются миокардиты [30–32] и кардиомиопатии [33]. Ингибиторы РААС обладают кардио- и нефропротективными свойствами, и их отмена, например, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, при кардиомиопатиях или ХСН может привести к декомпенсации. Кроме того, переход от ингибиторов РААС к другой терапии, например, к высоким дозам диуретиков или антагонистов кальция, потребует тщательного наблюдения, чтобы избежать гемодинамической нестабильности. Также ингибиторы РААС являются основной кардиотропной группой препаратов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда и в постинфарктном периоде, снижая сердечно-сосудистую смертность [34]. Поэтому не случайно, что многие профессиональные медицинские сообщества и регуляторные организации, включая Российское кардиологическое общество (РКО) [35], выступили за продолжение стандартной терапии ИАПФ и БРА на фоне пандемии коронавирусной инфекции.

Возможные патогенетические лекарственные воздействия на SARS-CoV-2

В настоящее время нет доказанного эффективного лечения для КВИ-19. Разработанные схемы лечения часто неэффективны, обладают множеством

побочных эффектов, в том числе и проаритмогенным действием, увеличивая смертность. Поскольку дисбаланс между АПФ и АПФ2 играет важную роль при КВИ, вмешательства, направленные на модуляцию (увеличение) концентрации АПФ2, могут улучшить прогноз пациентов с тяжелой формой заболевания. В экспериментах на животных белок rhACE 2 (recombinant human angiotensin-converting enzyme) и АПФ2-экспрессирующие молекулярные векторы продемонстрировали протективные свойства в отношении повреждения легких [20]. В экспериментах V. Monteil и соавторы (2020) *in vitro* показали, что назначение rhACE 2 снижает репродукцию SARS-CoV-2 в клетках Vero E 6 в 1000–5000 раз и эффективно ингибирует инфицирование вирусом SARSCoV-2 клеток кровеносных сосудов человека в целом, что позволяет предположить, что rhACE 2 может блокировать раннее проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева [36]. В исследованиях I и II фазы была подтверждена безопасность применения rhACE 2 у здоровых добровольцев и пациентов [37, 38]. В настоящее время в экстренном режиме запущена III фаза клинического исследования по применению rhACE 2 у пациентов с тяжелой формой КВИ-19 (Clinicaltrials.gov № NCT04287686). Учитывая тот факт, что вакцина будет разработана не ранее чем через 1–1,5 года, данный подход может быть первым разработанным патогенетически обоснованным лекарством против коронавирусной инфекции.

Заключение

АПФ2 является важным звеном РААС, который, находясь в крови, обеспечивает баланс с активацией АТ1R-рецепторами и способствует вазодилатации, антипролиферативному и другим эффектам. В то же время при экспрессии на поверхности клеточной мембраны АПФ2, связываясь с коронавирусом SARS-CoV-2, содействует проникновению вируса внутрь клетки, способствуя его репликации и вызывая острое повреждение легких и других органов и систем. Хотя повышенная экспрессия АПФ2 может повысить риск КВИ, она же защищает организм от повреждения. Несмотря на отсутствие доказательных данных в отношении влияния ИАПФ/БРА на концентрацию АПФ2 и воздействия этих препаратов на течение КВИ, терапию ингибиторами РААС следует продолжать у пациентов, у которых есть риск заражения или уже зараженных КВИ. Для более точного понимания влияния данных препаратов на течение КВИ требуются дополнительные фундаментальные и клинические исследования. В настоящее время проходят исследования человеческого рекомбинантного АПФ2 у больных коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2): taaa021. doi:10.1093/jtm/taaa021
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020: e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Maksimov ML, Dralova OV, Starodubtsev AK. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection. *Cardiovasc Ther Prev*. 2010;9(2):115–124. [Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты АТ1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):115–124. In Russian].
5. 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. *Circ Res*. 2000;87(5):1–9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
6. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril sensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238–33243. doi:10.1074/jbc.M002615200
7. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv* 919985 [Preprint]. 2020.
8. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–14843. doi:10.1074/jbc.M200581200
9. Raizada MK, Ferreira AJ. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(2):112–119. doi:10.1097/FJC.0b013e3180986219
10. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1–7). *Exp Physiol*. 2008;93(5):528–537. doi:10.1113/expphysiol.2007.040345
11. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960–975. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
12. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313–1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
13. Santos R, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–553. doi:10.1152/physrev.00023.2016
14. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi:10.1038/nature02145
15. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822–828. doi:10.1038/nature00786
16. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41(3):392–397. doi:10.1161/01.HYP.0000060689.38912.CB
17. Zisman LS, Keller RS, Weaver B, Lin Q, Speth R, Bristow M et al. Increased angiotensin-(1–7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation*. 2003;108(14):1707–1712. doi:10.1161/01.CIR.0000094734.67990.99
18. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841
19. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–116. doi:10.1038/nature03712
21. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(Pt1):45–51. doi:10.1042/BJ20040634
22. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Yamaguchi K, Lakshmanan AP, Ma M et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1–7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci*. 2011;7(8):1077–1092. doi:10.7150/ijbs.7.1077
23. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1–7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol*. 2017;144:90–99. doi:10.1016/j.bcp.2017.07.022
24. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(11):649–658. doi:10.1042/CS20120162
25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):87587–87589. doi:10.1038/nm1267
27. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
28. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *J Am Med Assoc Cardiol*. 2020;10.1001/jamacardio.2020.1624. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624

29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;1–3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
33. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala Sh, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1612–1614. doi:10.1001/jama.2020.4326
34. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation.* 1998;97(22):2202–2212. doi:10.1161/01.cir.97.22.2202
35. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3801. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boitsov SA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].
36. Monteil V, Kwon H, Patricia P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020; S0092–8674(20):30399–8. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004
37. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x
38. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017;21(1):305. doi:10.1186/s13054-017-1882-z

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института «Кардиология», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Гареева Диана Фирдавиевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Ишметов Владимир Шамилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Павлов Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Плотникова Марина Раилевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Пушкарева Альфия Эдуардовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Павлов Валентин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России.

Author information

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University;

Diana F. Gareeva, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Cardiologist, Bashkir State Medical University;

Vladimir Sh. Ishmetov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Cardiovascular and X-ray Surgery, Clinic, Bashkir State Medical University;

Aleksey V. Pavlov, MD, PhD, Head, Department of Cardiac Surgery, Bashkir State Medical University;

Marina R. Plotnikova, MD, PhD, Head, Cardiology Department, Bashkir State Medical University;

Al'fiya E. Pushkareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Bashkir State Medical University;

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Urology Department, Bashkir State Medical University.