

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.1:616.98

Роль мембранной и циркулирующей форм ACE 2 в развитии различных патологических процессов на фоне COVID-19

Ю. В. Чебуркин¹, Д. Л. Сонин^{1,2}, А. С. Полозов^{1,3},
П. А. Матейкович¹, Е. В. Савочкина^{1,3}, М. М. Галагудза^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чебуркин Юрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: cheburkin_yuv@almzovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
14.12.21 и принята к печати 13.01.22.

Резюме

В обзоре литературы сделана попытка проанализировать ключевую информацию о функциях и патогенетическом значении ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE 2) у человека. ACE 2 участвует в развитии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, мальабсорбция некоторых аминокислот в кишечнике, а также пневмония нового типа COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2. На основании современных источников дана оценка роли дифференциальной экспрессии рецепторных и растворимых форм этого белка в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также механизмов участия ACE 2 в последовательном химическом превращении ангиотензина II и его влияния на функцию сердечно-сосудистой системы. Также затронута роль ACE 2 в развитии воспалительных процессов в кишечнике и влиянии на состав кишечной микробиоты. Кроме того, в обзоре представлены обобщенные данные о протеолитической активации S-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 и его участии вместе с ACE 2 в процессе внедрения вируса в клетку-мишень. В заключение рассмотрена гипотеза аутоиммунных осложнений при COVID-19, связанных с образованием иммунного комплекса S-гликопротеин-ACE 2 и выработкой аутоантител против него.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ангиотензинпревращающий фермент 2, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензин II, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, микробиота, мальабсорбция триптофана, рекомбинантные белки, пневмония COVID-19, вирус SARS-CoV-2

Для цитирования: Чебуркин Ю. В., Сонин Д. Л., Полозов А. С., Матейкович П. А., Савочкина Е. В., Галагудза М. М. Роль мембранной и циркулирующей форм ACE 2 в развитии различных патологических процессов на фоне COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):608–616. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-608-616

The role of membrane and circulating forms of ACE 2 in pathological processes in COVID-19 infection

Y. V. Cheburkin¹, D. L. Sonin^{1,2}, A. S. Polozov^{1,3},
P. A. Mateikovich¹, E. V. Savochkina^{1,3}, M. M. Galagudza^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri V. Cheburkin,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Received 14 December 2021;
accepted 13 January 2022.

Abstract

The review analyzes milestone information about the function and pathogenic significance of human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 is involved in the development of diseases such as hypertension, malabsorption of certain amino acids in the intestine, and a new type of pneumonia COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus. Based on the latest literary sources, an assessment is made of the role of differential expression of receptor and soluble forms of this protein in the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as the mechanisms of ACE2 participation in the sequential chemical conversion of angiotensin II and its effect on the function of the cardiovascular system. The role of ACE2 in the development of inflammatory processes in the intestine and its effect on the composition of the intestinal microbiota are also discussed. In addition, the review presents most general data on the proteolytic activation of the S-glycoprotein of the SARS-CoV-2 virus and its participation, together with ACE2, in the process of virus introduction into the host cell. In conclusion, the hypothesis about autoimmune complications of COVID-19 associated with the formation of the S-glycoprotein-ACE2 immune complex and the production of autoantibodies is considered.

Key words: hypertension, angiotensin-converting enzyme 2, renin-angiotensin system, angiotensin II, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, microbiota, tryptophan malabsorption, recombinant proteins, COVID-19 pneumonia, SARS-CoV-2 virus

For citation: Cheburkin YV, Sonin DL, Polozov AS, Mateikovich PA, Savochkina EV, Galagudza MM. The role of membrane and circulating forms of ACE2 in pathological processes in COVID-19 infection. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):608–616. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-608-616

Введение

Впервые ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) упоминается в работах M. Donoghue и S. Tirnis, опубликованных в 2000 году [1, 2]. ACE2 широко представлен в различных тканях организма, а именно — в желудочно-кишечном тракте, почках, легких, тестикулах, а также в нервной ткани, сердце и сосудах [3–6] в виде трансмембранного рецептора, состоящего из 805 аминокислотных остатков [2]. Под действием некоторых протеолитических ферментов связанный с мембраной рецепторный

ACE2 (mACE2) может расщепляться в экстрацеллюлярной части на различные по длине, не связанные с мембраной и свободно циркулирующие во внеклеточном пространстве растворимые формы, состоящие из 740 или менее аминокислотных остатков [7]. Растворимые формы ACE2 (sACE2) представлены в очень малых концентрациях и обычно не определяются у здоровых людей. Тем не менее в условиях патологии, например, при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, пороках сердца, ожирении, сахарном диабете и других экс-

прессия и протеолитическое расщепление mACE2 усиливаются, и этот белок детектируется лабораторными методами в физиологических жидкостях организма [8–10].

Вероятная роль sACE2 в функционировании сердечно-сосудистой системы — регуляция активности ангиотензина II (АТ-II) в плазме крови [11]. В кишечнике mACE2 контролирует всасывание аминокислот и процессы воспаления [12]. В патогенезе пневмонии нового типа COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, ACE2 выступает в качестве молекулярных ворот для входа вируса в клетку [13], для чего необходимо прямое аффинное взаимодействие между рецептор-связывающим доменом S-гликопротеина «шипа» вируса и mACE2 [14]. Очевидно, что благодаря такой многофункциональности ACE2 является желанным кандидатом-мишенью при подборе лекарственных средств для лечения самых различных патологий. Основные подходы в подобных поисках — это (1) разработка тех или иных блокаторов собственно рецептора ACE2 и (2) создание эффективной конкуренции за субстраты и лиганды ACE2 с помощью растворимых и доминант-негативных форм этого рецептора [15].

ACE2 и патология сердечно-сосудистой системы

Артериальная гипертензия — одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов, умерших в результате инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. Наличие артериальной гипертензии повышает риск тяжелого течения COVID-19 [16, 17]. Из экспериментальных исследований известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку, взаимодействуя с mACE2 [18]. Отсутствие этого белка у нокаутных мышей делает их устойчивыми к другому эволюционно близкому вирусу SARS-CoV [19]. Исследования роли ACE2 в патологии сердечно-сосудистой системы показывают обширный функционал этого фермента. Поскольку ACE2 обладает функциональным антагонизмом по отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), его повышенная экспрессия обнаруживается в миокарде при различных заболеваниях сердца и сосудов, сопровождающихся активацией РААС и их ремоделированием [20]. Установлено, что активный ACE2, участвуя в ферментном каскаде ACE2/AT(1–7)/MasR, который нивелирует негативные эффекты каскада ACE/AT-II/AT1R в сердечно-сосудистой системе, способен оказывать гипотензивное, противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антифиброзное действие на ткань миокарда. Однако главный механизм вазо- и кардиопротективного эффекта ACE2 до сих

пор не раскрыт [21]. По-видимому, основной защитный эффект ACE2 у пациентов с COVID-19 определяется разрушением под действием ACE2 ангиотензина I (АТ-I), АТ-II и des-Arg9 брадикинина [22]. Это создает баланс между двумя основными ветвями РААС: «классическим сигнальным путем РААС» (ACE/AT-II/AT1R) и ветвью «анти-РААС» (ACE2/AT(1–7)/MasR). Нарушение этого баланса в сторону уменьшения экспрессии ACE2 при поражении легких у пациентов с COVID-19 и снижения продукции АТ(1–7) у пациентов с артериальной гипертензией приводит к усилению влияния АТ-II и des-Arg9 брадикинина и их провоспалительного эффекта [23].

Связанная с мембраной форма является основной для ACE2, а его циркулирующая форма в норме составляет небольшой процент от общего количества и образуется путем расщепления mACE2 металлопротеиназой ADAM17 под стимулирующим влиянием АТ-II [24, 25]. При различных патологических состояниях расщепление mACE2 увеличивается, смещая баланс в сторону sACE2, повышая ее концентрацию в плазме крови и при этом незначительно уменьшая количество рецептора, представленного на поверхности клеточной мембраны [25]. Лечение ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов АТ-II (БРА) возвращает уровень mACE2 к нормальному соотношению с циркулирующей формой [26].

Начатая в 2020 году полемика по вопросу о возможном увеличении восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19 у людей, принимающих иАПФ и БРА [27, 28], продолжается до настоящего времени [29]. Опасения о повышении восприимчивости к SARS-CoV-2 основаны на единичных экспериментальных данных о повышении экспрессии ACE2 под влиянием иАПФ и БРА [30–32]. Представленные в этих работах доказательства не полностью согласуются и различаются как по выбранным препаратам, так и по исследуемым органам. Кроме того, в исследованиях использовались высокие дозы БРА. Согласно имеющимся клиническим данным, увеличение экспрессии ACE2 у людей на фоне приема этих препаратов не приводит к возрастанию тяжести течения COVID-19, тогда как низкий уровень экспрессии ACE2 у людей с артериальной гипертензией, напротив, связывают с тяжелым течением COVID-19 [23, 25, 33].

В то же время рассматривается гипотеза о том, что прием БРА инфицированными SARS-CoV-2 приведет к повышению экспрессии ACE2, что в свою очередь будет уменьшать тяжесть течения COVID-19 за счет активации «анти-РААС» сигнального пути. Однако гипотеза о том, что увеличение экспрес-

сии ACE 2 на фоне приема лозартана облегчит течение COVID-19 у амбулаторных пациентов, не подтвердилась [34]. На данный момент нет четких доказательств того, что прием иАПФ и БРА ведет к повышению экспрессии ACE 2 в тканях человека. В то же время в клиническом исследовании вещества С21 (NCT04452435), агониста Mas-рецептора (вазо- и кардиопротективного сигнального пути ACE 2/AT(1-7)/MasR), показано снижение потребности пациентов с COVID-19 в оксигенотерапии, но снижение смертности не наблюдалось [35]. В своей работе А. И. Циберкин и соавторы (2021) не обнаружили лабораторных признаков повышения активности РААС у больных с COVID-19 на фоне гипокалиемии [36].

На рисунке представлена схема активации РААС в легких, показывающая роль ACE 2 как ключевого элемента «анти-РААС». ACE 2 противодействует негативному воздействию на легкие сигнального каскада ACE/AT-II/AT1R путем передачи сигналов через MasR и AT2R. Фармакологическая терапия БРА или иАПФ может модулировать несколько компонентов системы РААС. Лечение БРА защищает от повреждения легких вследствие блокады рецептора AT1R. Возможное влияние на РААС рекомбинантного ACE2 обсуждается [37].

К настоящему времени не найдено подтверждения, что инфекция SARS-CoV-2 подавляет активность ACE 2, поэтому необходимы дополнительные клинические исследования для установления конкретного механизма взаимодействия между COVID-19, ACE 2 и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [37].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2021) по профилактике сер-

дечно-сосудистых заболеваний [38] иАПФ и БРА остаются основными препаратами, рекомендованными для комбинированной терапии артериальной гипертензии.

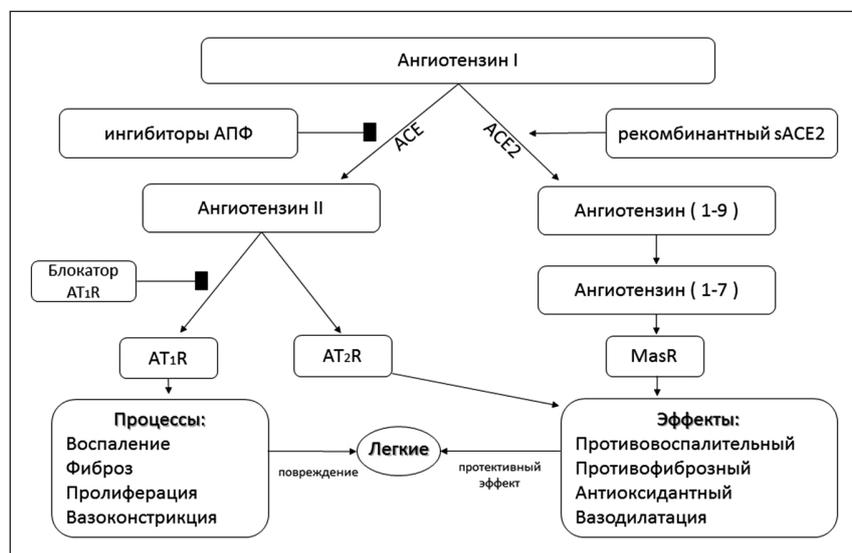
Обобщая вышесказанное, артериальная гипертензия повышает риск тяжелого течения COVID-19, что, вероятно, определяется не увеличением экспрессии ACE 2 в легких и других органах, а наоборот, уменьшением его количества за счет протеолиза его рецепторной формы, приводящего к снижению продукции AT(1-7) в тканях и дисбалансу между ветвями РААС. Опасения, что терапия иАПФ и БРА может ухудшать течение COVID-19, не подтвердились, но исследования безопасности приема или отмены этих препаратов при лечении больных COVID-19 продолжаются. Пациентам рекомендуется продолжать прием блокирующих РААС препаратов, если они были назначены для лечения артериальной гипертензии или других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ACE 2 и желудочно-кишечный тракт

Экспрессия ACE 2 была обнаружена на апикальной поверхности энтероцитов тонкой кишки, а также в более низких концентрациях в криптах ворсинок тонкой кишки и в толстой кишке [12].

Известно, что в кишечнике ACE 2 выполняет функции регуляции транспорта аминокислот, экспрессии антимикробных пептидов и поддержания видового разнообразия микробиома [39]. Рецепторы ACE 2 являются важными регуляторами воспаления кишечника, и их экспрессия выше в клетках подвздошной, двенадцатиперстной и толстой кишки, чем в клетках легких. Также было отмечено, что экспрессия mACE 2 в двенадцатиперстной киш-

Рисунок. Схема активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в легких, показывающая роль ACE2 как ключевого элемента «анти-РААС»



ке увеличивается с возрастом [40]. Была показана способность ACE2 ковалентно связываться с переносчиком нейтральных аминокислот V0AT1 на апикальной поверхности энтероцитов тонкой кишки и, контролируя поляризованную экспрессию, стабилизировать его [39, 41, 42]. Также интересен тот факт, что у нокаутных мышей с отсутствующим геном ACE2 экспрессия транспортера V0AT1 полностью отсутствует в тонком кишечнике, но обнаруживается на нормальном уровне в почках. При этом у мышей с нокаутом по коллектрину (гомолог ACE2) экспрессия V0AT1 отсутствует в почках, несмотря на присутствие ACE2. Это указывает на тканеспецифичность V0AT1 и на то, что экспрессия и функция V0AT1 в тонком кишечнике зависят от его коэкспрессии с ACE2 [39].

Вслед за снижением экспрессии транспортера аминокислот V0AT1 снижается и всасывание незаменимой аминокислоты триптофана [12], что в свою очередь приводит к понижению активности сигнального пути mTOR и нарушению экспрессии антимикробных пептидов в клетках Панета в тонкой кишке. Нарушение экспрессии антимикробных пептидов дефензинов, в свою очередь, приводит к изменению состава кишечной микробиоты. Эксперименты по трансплантации микробиоты доказывают повышенную склонность к воспалению вследствие изменения состава микробиоты, а также показывают эффективность лечения никотинамидом пациентов с пеллагрой [39].

Как результат изменений метаболизма патогенных грамотрицательных бактерий, увеличивается продукция липополисахарида, повышается проницаемость слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь стимулирует воспаление. Липополисахарид запускает активацию Толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и его сигнальных путей, что проявляется в виде «цитокинового шторма» [43, 44].

У пациентов с COVID-19 в кале были обнаружены изменения видового разнообразия микробиома, характеризующиеся повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов и уменьшением полезных комменсалов во время госпитализации. Данная картина сохранялась после того, как проходили респираторные симптомы и SARS-CoV-2 не обнаруживался в мазках из зева [45].

ACE2 и инфицирование вирусом SARS-CoV-2

Шиповидный отросток мембраны SARS-CoV-2 содержит единый гликопротеин (S), состоящий из двух соединенных перешейком функциональных субъединиц: протеина S1, несущего рецептор-связывающий домен (RBD), и протеина S2, обеспечивающие

слияние вирусной и клеточной мембран. Именно S-гликопротеин определяет круг клеток-мишеней и тропность к ним вируса. Белок «шипа» также является основной мишенью для нейтрализующих антител [46]. Необходимым условием проникновения в клетку является процесс активации S-гликопротеина — так называемый «прайминг». Сначала S-гликопротеин рассекается клеточными протеазами в области, называемой Polybasic cleavage site (сайт S1/S2), на две субъединицы, тем самым создавая условия для соединения RBD субъединицы S1 с внеклеточной частью ACE2 [47, 48]. Затем субъединица S2 дополнительно расщепляется протеазами клетки-хозяина в сайте S2', что приводит к необратимым конформационным изменениям и способствует связыванию участков слияния (Fusion Peptide и Internal Fusion Peptide) со структурами мембраны клеток-мишеней [49–51].

Подобное расщепление возможно благодаря наличию на поверхности клетки-мишени ферментов, узнающих эти сайты протеолиза. Одним из таких ферментов является трансмембранная сериновая протеаза II типа TMPRSS2 [52], которая, в частности, коэкспрессируется с ACE2 в клетках-мишенях для вируса SARS-CoV-2 — пневмоцитах II типа [53]. Указанная протеаза, кроме коронавирусов, способна активировать и вирусы гриппа [54]. В своем исследовании I. Glowacka и соавторы (2011) показали, что расщепление вирусов с помощью TMPRSS2 не только способствует их проникновению в клетку, но и снижает подверженность к ингибированию нейтрализующими антителами [53]. Как уже упоминалось выше, не только вирусные белки, но и их мишень — mACE2 — тоже подвергается протеолитическому расщеплению. D. Lambert и соавторы (2005) идентифицировали регулятор стимулированного расщепления mACE2 — металлопротеиназу ADAM17. Они показали, что этот фермент переводит трансмембранный белок в sACE2, свободно циркулирующую в физиологических жидкостях организма форму. Также эта группа ученых на примере другого вируса — SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию, получившую название тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), показала, что sACE2, лишенный трансмембранного и внутриклеточного доменов, конкурентно блокирует связывание S-гликопротеина вирусного «шипа» с mACE2 [7]. Позже разные группы ученых подтвердили это для вируса SARS-CoV-2 и предложили использовать рекомбинантный sACE2 или его части для перехвата вируса на пути к его патогенетической мишени — mACE2 [55–58].

Подобный подход к интерцепции вируса выглядит достаточно привлекательным и перспективным,

поскольку вирус показал быстрое накопление мутаций в S-гликопротеине, направленных на ускользание от высокоэффективных нейтрализующих антител [59]. Тем не менее проведенное австрийскими исследователями в 2021 году по правилам FDA международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности человеческого рекомбинантного sACE2 для лечения больных COVID-19 не показало впечатляющих положительных результатов. В ходе исследования было обнаружено повышение показателей системного воздействия препарата на организм, что проявлялось стойким снижением уровня AT-II и повышением AT(1-7) и AT(1-5), а также высоким уровнем побочных явлений в группе исследуемого препарата. Индекс «смертность (риск%)» в группе исследуемого препарата и вовсе оказался выше, чем в группе плацебо [60]. При этом в более ранних клинических исследованиях рекомбинантного sACE2 была показана относительная безопасность и хорошая переносимость препарата здоровыми добровольцами и пациентами с ОРДС, негативные гемодинамические эффекты при этом не проявлялись [61, 62]. Положительные эффекты sACE2 на течение коронавирусной инфекции и ОРДС были также обнаружены на экспериментальных моделях у мышей [63].

Кроме того, Р. McMillan и В. Uhal (2020), опираясь на ранее полученные данные других исследователей, предложили аутоиммунную теорию осложнений SARS-CoV-2, согласно которой образовавшийся белковый комплекс вируса и sACE2 становится антигенным, что может вызывать образование антител не только против вируса, но также и частей рецепторов ACE и ACE2. Это делает потенциально чувствительным к аутоиммунному повреждению все органы и ткани, в которых экспрессируются эти рецепторы — желудочно-кишечный тракт, легкие, сердечно-сосудистая система. Образование анти-ACE/ACE2 IgG может вызывать различные поражения, от васкулита до тяжелого отека легких с ОРДС, как это происходит при COVID-19. Различия в клинических проявлениях у разных людей заключаются в индивидуальных особенностях иммунизации, титрах аутоантител, соотношениях трансмембранных и растворимых форм ACE2. Чем выше уровни циркулирующих форм ACE2 в сыворотке, тем более вероятно, что организм отреагирует иммунным ответом. Этим может объясняться высокая интенсивность воспалительного ответа при заболеваниях системы кровообращения, вызывающих высокую смертность во всем мире [64–68].

Выводы

Широко представленный в организме ACE2 выполняет различные функции в зависимости от ткани и органа. В сердечно-сосудистой системе ACE2 обеспечивает баланс между двумя основными ветвями РААС: «классическим сигнальным путем РААС» (ACE/AT-II/AT1R) и ветвью «анти-РААС» (ACE2/AT(1-7)/MasR). В кишечнике mACE2 контролирует всасывание некоторых аминокислот, состав микробиоты и процессы воспаления. Вирус SARS-CoV-2 использует мембранную форму ACE2 в качестве молекулярных ворот для входа в клетку, что ведет к уменьшению экспрессии ACE2 в тканях и расстройству функции органов, пораженных SARS-CoV-2. Артериальная гипертензия повышает риск тяжелого течения COVID-19, что, вероятно, определяется не увеличением экспрессии ACE2 в легких и других органах, а наоборот, уменьшением его количества, приводящего к дисбалансу между ветвями РААС. Опасения, что терапия иАПФ и БРА может ухудшать течение COVID-19 не подтвердились, но исследования безопасности приема или отмены этих препаратов при лечении больных COVID-19 продолжаются. Пациентам рекомендуется продолжать прием блокирующих РААС препаратов, если они были назначены для лечения артериальной гипертензии или других заболеваний сердечно-сосудистой системы. При назначении терапии также необходимо учитывать возможный рост патогенной микрофлоры кишечника, связанный с нарушением аминокислотного транспорта, что в результате приводит к возникновению интестинального воспалительного процесса. Попытка использования sACE2 в качестве лекарственного средства, способного перехватывать вирус в организме человека, показала слабые места данной стратегии. Исследователям пока не удалось решить возникшие при подобной терапии проблемы, связанные с системным ответом РААС и возможным образованием иммунных комплексов «рекомбинантный sACE2 + SARS-CoV-2», вызывающих аутоиммунный ответ у больных COVID-19.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания МЗ РФ № 121031100284–7. / The work is performed within State task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121031100284–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- 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):E1–E9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
- Tipnis S, Hooper N, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner A. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275(43):33238–33243. doi:10.1074/jbc.M002615200
- 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. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi:10.1002/path.1570
- Doobay M, Talman L, Obr T, Tian X, Davisson R, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R373–R381. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006
- Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark K. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532(1–2):107–110. doi:10.1016/S0014-5793(02)03640-2
- 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. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
- Lambert D, Yarski M, Warner F, Thornhill P, Parkin E, Smith A et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 2005;280(34):30113–30119. doi:10.1074/jbc.M505111200
- Arendse L, Danser A, Poglitsch M, Touyz R, Burnett J, Llorens-Cortes C et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev.* 2019;71(4):539–570. doi:10.1124/pr.118.017129
- Shaltout H, Westwood B, Averill D, Ferrario C, Figueroa J, Diz D et al. Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine, and serum of sheep: evidence for ACE2-dependent processing of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F82–F91. doi:10.1152/ajprenal.00139.2006
- Úri K, Fagyas M, Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure. *PLoS One.* 2014;9(4):e87845. doi:10.1371/journal.pone.0087845
- Epelman S, Tang WH, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(9):750–754. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.088
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477–481. doi:10.1038/nature11228
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562–569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
- Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
- Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
- 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. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- World Health Organization. Hypertension and COVID-19 [Internet]. 17 June 2021, COVID-19: Scientific briefs. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Hypertension-2021.1
- Surma S, Romańczyk M, Łabuzek K. Coronavirus SARS-CoV-2 and arterial hypertension — facts and myths. *Pol Merkuri Lekarski.* 2020;48(285):195–198. PMID:32564046.
- 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):875–879. doi:10.1038/nm1267
- Wang J, He W, Guo L, Zhang Y, Li H, Han S et al. The ACE2-Ang (1–7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1973–1981. doi:10.3892/mmr.2017.6848
- Zhu H, Zhang L, Ma Y, Zhai M, Xia L, Liu J et al. The role of SARS-CoV-2 target ACE2 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2021;25(3):1342–1349. Published online 2021 Jan 14. doi:10.1111/jcmm.16239
- Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(PtA):21–38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005
- Chaudhry F, Lavandero S, Xie X, Sabharwal B, Zheng YY, Correa A et al. Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. *Open Heart.* 2020;7(2): e001424. doi:10.1136/openhrt-2020-001424
- Шатунова П. О., Быков А. С., Свитич О. А., Зверев В. В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;4:339–345. [Shatunova PO, Bykov AS, Svitich OA, Zverev VV. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2020;4:339–345. In Russian].
- Danser A, Epstein M, Battler D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382–1385. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
- Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1804–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311
- Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Тыренко В. В., Жданов К. В., Козлов К. В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Артериальная гипертензия.* 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 [Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Zhdanov CV, Kozlov CV. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262. In Russian].

28. Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш., Павлов А. В., Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э. и др. 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 [Zagidullin NSh, Gareeva DF, Ishmetov VSh, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE et al. 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. In Russian].
29. Chu C, Zeng S, Hasan A, Hoher C, Krämer B, Hoher B. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2475–2492. doi:10.1111/bcp.14660
30. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1–7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180–190. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
31. Ferrario C, Jessup J, Chappell M, Averill D, Brosnihan K, Tallant E 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
32. Soler M, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F398–F405. doi:10.1152/ajprenal.90488.2008
33. Rico-Mesa J, White A, Anderson A. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):31. doi:10.1007/s11886-020-01291-4
34. Puskarich M, Cummins N, Ingraham N, Wacker D, Reilkoff R, Driver B et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100957. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100957
35. Tornling G, Batta R, Porter J, Williams B, Bengtsson T, Parmar K et al. Seven days treatment with the angiotensin II type 2 receptor agonist C21 in hospitalized COVID-19 patients; a placebo-controlled randomised multi-centre double-blind phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101152. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101152
36. Циберкин А. И., Головатюк К. А., Быкова Е. С., Андреева А. Т., Вашукова М. А., Цой У. А. и др. Гипокалиемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):457–463. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463 [Tsiberkin AI, Golovatyuk KA, Bykova ES, Andreeva AT, Vashukova MA, Tsoy UA et al. Hypokalemia and the renin-angiotensin-aldosterone system activity in COVID-19 patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):457–463. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463. In Russian].
37. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):403–407. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137935
38. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Böck M et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
39. Perlot T, Penninger JM. ACE2 — from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect*. 2013;15(13):866–873. doi:10.1016/j.micinf.2013.08.003
40. Zhang H, Li H, Lyu J, Lei X, Li W, Wu G et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020;96:19–24. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.027
41. Camargo S, Singer D, Makrides V, Huggel K, Pos K, Wagner C et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations. *Gastroenterology*. 2009;136(3):872–882. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.055
42. Kowalczyk S, Bröer A, Tietze N, Vanslambrouck JM, Rasko JE, Bröer S. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele. *FASEB J*. 2008;22(8):2880–2887. doi:10.1096/fj.08-107300
43. Perrin-Cocon L, Aublin-Gex A, Sestito S, Shirey K, Patel M, André P et al. TLR4 antagonist FP7 inhibits LPS-induced cytokine production and glycolytic reprogramming in dendritic cells, and protects mice from lethal influenza infection. *Sci Rep*. 2017;7:40791. doi:10.1038/srep40791
44. Gribar S, Anand R, Sodhi C, Hackam D. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):493–498. doi:10.1189/jlb.0607358
45. Zuo T, Zhang F, Lui G, Yeoh Y, Li A, Zhan H et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048
46. Bosch B, van der Zee R, de Haan C, Rottier P. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77(16):8801–8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
47. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N, 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 Res*. 2020;176:104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
48. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
49. Wong S, Li W, Moore M, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3197–3201. doi:10.1074/jbc.C30052000
50. Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*. 2012;4(4):557–580. doi:10.3390/v4040557
51. Millet J, Whittaker G. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015;202:120–134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
53. Glowacka I, Bertram S, Müller M, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011;85(9):4122–4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
54. Böttcher E, Matrosovich T, Beyerle M, Klenk H, Garten W, Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol*. 2006;80(19):9896–9898. doi:10.1128/JVI.01118-06
55. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey G et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting

enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319(4):1216–1221. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.114

56. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer R, Stahl M et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):905–913.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004

57. Lei C, Qian K, Li T, Zhang S, Fu W, Ding M et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun.* 2020;11(1):2070. doi:10.1038/s41467-020-16048-4

58. Zhang G, Pomplun S, Loftis AR et al. Investigation of ACE2 N-terminal fragments binding to SARS-CoV-2 spike RBD. *bioRxiv*; 2020. [Preprint]. doi:10.1101/2020.03.19.999318

59. Baum A, Fulton B, Wloga E, Copin R, Pascal K, Russo V et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020;369(6506):1014–1018. doi:10.1126/science.abd0831

60. Clinical trial NCT04335136. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (rhACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APN01-COVID-19). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335136>

61. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Bruggisser M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(9):783–792. doi:10.1007/s40262-013-0072-7

62. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson T, Boyd J, Christie J 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

63. Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. *Nat Med.* 2005;11(8):821–822. doi:10.1038/nm0805-821

64. McMillan P, Uhal BD. COVID-19 — a theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol.* 2020;7(1):17–19.

65. Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, Mimori A. Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3): R85. doi:10.1186/ar3012

66. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059.

67. Danilov S, Muzykantov V, Martynov A, Atochina E, Sakharov I, Trakht I et al. Lung is the target organ for a monoclonal antibody to angiotensin-converting enzyme. *Lab Invest.* 1991;64(1):118–124.

68. Camussi G, Biesecker G, Caldwell P, Biancone L, Andres G, Brentjens J. Role of the membrane attack complex of complement in lung injury mediated by antibodies to endothelium. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;102(3):216–223. doi:10.1159/000236529

Информация об авторах

Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1896–5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1705–7217, e-mail: sonin_d@mail.ru;

Полозов Александр Сергеевич — лаборант научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории физиологии питания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, ORCID: 0000–0001–6980–6094, e-mail: polozovalexandr20@gmail.com;

Матейкович Полина Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний и научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6569–4416, e-mail: sandhani@yandex.ru;

Савочкина Елизавета Васильевна — лаборант научно-исследовательской лаборатории инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории физиологии питания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, ORCID: 0000–0002–1874–2067, e-mail: lisasav108@gmail.com;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5129–9944, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Author information

Yury V. Cheburkin, MD, PhD, Senior Researcher, Head, Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–1896–5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Head, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Pavlov University, ORCID: 0000–0003–1705–7217, e-mail: sonin_d@mail.ru;

Alexander S. Polozov, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Laboratory of Physiology of Nutrition, Pavlov Institute of Physiology, ORCID: 0000–0001–6980–6094, e-mail: polozovalexandr20@gmail.com;

Polina A. Mateikovich, Junior Researcher, Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases and the Laboratory of Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6569–4416, e-mail: sandhani@yandex.ru;

Elizaveta V. Savochkina, Research Laboratory Assistant, Contagious and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher, Laboratory of Physiology of Nutrition, Pavlov Institute of Physiology, ORCID: 0000–0002–1874–2067, e-mail: lisasav108@gmail.com;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Experimental Medicine, Chief Researcher, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Head, Department of Pathological Physiology of the Institute of Medical Education, Almazov Center, Professor, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, ORCID: 0000–0001–5129–9944, e-mail: galagoudza@mail.ru.