

## ОБЗОРЫ

© Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В., 2020



# Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19

Шатунова П.О.<sup>✉</sup>, Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Возбудителем коронавирусной инфекции, которая привела к пандемии в 2020 г., является вирус SARS-CoV-2. Он относится к  $\beta$ -коронавирусам и имеет высокое генетическое сходство с вирусом SARS-CoV, вызвавшим вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2002–2003 г. Анализ межмолекулярных взаимодействий показывает, что SARS-CoV-2 более вирулентен вследствие снижения свободной энергии при связывании с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который является транспортером для вируса в клетку-хозяина. В связи с широким распространением коронавирусной инфекции по всему миру остро встает вопрос о подробном изучении ключевого звена патогенеза заболевания — ACE2. Детальное изучение фермента, который является рецептором на поверхности различных тканей и в норме осуществляет превращение ангиотензина II в ангиотензин (1–7), привело к неоднозначным выводам. Будучи неканеспецифичным, рецептор широко распространен в сердце, почках, тонкой кишке, яичках, щитовидной железе, жировой ткани. Помимо прямой барорегулирующей функции он подавляет воспаление, главным образом в легочной ткани, участвует в транспорте аминокислот и поддерживает жизнедеятельность микробиома кишечника. Ввиду существенных положительных функций становится очевидной неоднозначность ACE2, в том числе при коронавирусной инфекции. Перспективным терапевтическим направлением при коронавирусной инфекции может оказаться влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Предварительные данные о применении ингибиторов ACE2, препаратов, содержащих данный рецептор в циркуляторной форме, и блокаторов ангиотензинового рецептора II свидетельствуют об их эффективности и, как следствие, улучшении состояния и прогнозов для пациентов с коронавирусной инфекцией. В обзоре представлена информация о распространении ACE2 в различных тканях человека, его взаимодействии с SARS-CoV-2, дано теоретическое обоснование практического применения препаратов, связанных с метаболическим путем ACE2, для лечения и ограничения распространения коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2; коронавирусная инфекция; ангиотензин-превращающий фермент 2; АПФ2, COVID-19; блокаторы ангиотензинового рецептора II.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** 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; 97(4): 339–345.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>

Поступила 04.06.2020  
Принята в печать 16.06.2020

# Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19

Polina O. Shatunova<sup>✉</sup>, Anatoly S. Bykov, Oksana A. Svitich, Vitaly V. Zverev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The SARS-CoV-2 virus is a pathogen causing the coronavirus infection that culminated in a worldwide pandemic in 2020. It belongs to  $\beta$ -coronaviruses and has high genetic similarity to the SARS-CoV virus that is responsible

for an outbreak of severe acute respiratory syndrome in 2002–2003. The analysis of molecular interactions shows that SARS-CoV-2 has higher virulence due to lower binding free energy in interaction with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is used by the virus to enter the host cell. At the time of the global coronavirus pandemic, the thorough study of ACE2 as a key component of the disease pathogenesis comes to the fore. The detailed study of the enzyme, which is a receptor located on the surface of different tissues and which normally catalyzes the conversion of angiotensin II to angiotensin (1–7), led to diverging conclusions. Being non-tissue specific, the receptor is abundantly present in the heart, kidneys, small intestine, testes, thyroid, and adipose tissue. Besides regulating blood pressure, it suppresses inflammation, mainly in the lung tissue, participates in amino acid transport and maintains the activity of the gut microbiome. With all its essential positive functions, the role of ACE2 is highly ambiguous, specifically in coronavirus infection. The influence on the renin-angiotensin system can be seen as a promising therapeutic route in treatment of coronavirus infection. The preliminary data on using of ACE2 inhibitors, soluble forms of ACE2, and angiotensin II receptor blockers demonstrate their effectiveness and, consequently, improvement in symptoms and prognoses for patients with coronavirus infection. The review presents information about ACE2 distribution in human tissues, explores its interaction with SARS-CoV-2, provides a theoretical basis for medications involving ACE2 metabolic pathways and for using them in treatment of coronavirus infection and its prevention.

**Keywords:** SARS-CoV-2; coronavirus infection; angiotensin-converting enzyme 2; COVID-19; ACE2, angiotensin II receptor blockers..

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2.

Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2020; 97(4): 339–345. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>

Received 4 June 2020

Accepted 16 June 2020

## Введение

В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка острой респираторной инфекции с такими клиническими проявлениями, как лихорадка, сухой кашель, одышка и пневмония [1]. Возбудителем является новый коронавирус, принадлежащий к  $\beta$ -коронавирусам и имеющий схожие характеристики с вирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (SARS), который являлся пандемическим штаммом в 2002–2003 гг. Новый вирус получил название коронавируса-2 (SARS-CoV-2), а болезнь была названа коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19). Смертность от COVID-19 повышается в группах пожилых людей (старше 70 лет) и лиц с хроническими заболеваниями (гипертензией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми нарушениями). Два из вышеперечисленных заболеваний тесно связаны с приемом лекарств, которые действуют в качестве ингибитора рецептора ангиотензинпревращающего фермента (ACE). Они применяются для блокировки ангиотензинового рецептора и, как следствие, снижения артериального давления.

Ученые тщательно исследуют патофизиологические механизмы COVID-19, взаимодействие вируса с легкими и сердцем человека. Согласно нескольким источникам, ACE2, расположенный на альвеолярных эпителиальных клетках, служит котранспортером для SARS-CoV-2 в клетки легких человека. Таким образом, ACE2 является ключом для понимания механизма развития COVID-19.

В данном обзоре представлена информация о распространении ACE2 в различных тканях челове-

ка, его взаимодействии с SARS-CoV-2, дано теоретическое обоснование практического применения препаратов, связанных с метаболическим путем ACE2, для лечения и ограничения распространения COVID-19.

## Роль ACE2 в патогенезе COVID-19 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 — это одноцепочечный РНК-содержащий вирус с похожим на корону S-гликопротеином. Полногеномный сиквенс вируса SARS-CoV-2, показал, что он на 96% схож с SARS-подобным коронавирусом летучих мышей. Также данный вирус на 79,5% идентичен SARS-CoV [2], а некоторые закодированные белки, такие как главная протеиназа коронавируса, папаиноподобная протеиназа и РНК-зависимая РНК-полимераза [3], обладают 96% сходством с SARS-CoV. Ввиду их близкого родства считается, что патогенетические механизмы развития инфекции у SARS-CoV и SARS-CoV-2 действуют по одному принципу.

Для проникновения в клетку хозяина и обеспечения слияния мембраны вируса с мембраной клетки хозяина во время инфицирования SARS-CoV-2 использует поверхностный спайковый гликопротеин (S). S-гликопротеин является тримерным белком. Он играет ключевую роль в обеспечении выживаемости коронавирусов, т.к. не только выступает в качестве важной функциональной части вириона, но и всецело обеспечивает присоединение и слияние с мембранами клетки-хозяина. Кроме того, S-белок, являющийся самым крупным поверхностным

белком коронавируса, определяет растворимость вирусных частиц и, как следствие, контагиозность SARS-CoV-2.

S-белок имеет два важных участка — S1 и S2: S1 связывается с рецептором на поверхности клетки хозяина, а S2 обеспечивает слияние мембран [4]. В S1-участке имеется N-концевой (NTD) и C-концевые домены (CTD1, CTD2 и CTD3). У вируса SARS-CoV на CTD1 располагается рецепторсвязывающий домен (RBD).

Коронавирус SARS-CoV-2 проявляет высокую степень гомологичности к SARS-CoV [5]. Он проникает в клетку-хозяина с помощью взаимодействия между S-белком вируса и ACE2 человека. Однако молекулярный механизм данной связи, как и эволюция SARS-CoV-2, остаются не до конца изученными.

Было доказано, что S-гликопротеин SARS-CoV-2 обладает меньшей свободной энергией по сравнению с SARS-CoV [5]. Данное наблюдение подчеркивает, что SARS-CoV-2 является более стабильным и меньше подвержен разрушению при повышенных температурах — следовательно, SARS-CoV-2 имеет более высокую персистирующую способность, чем SARS-CoV при такой же температуре.

На S-белке у коронавируса расположен RBD — крайне важный для жизнедеятельности вируса домен, обеспечивающий инфицирование. Интересно, что свободная энергия RBD у SARS-CoV-2 оказалась ниже, чем у SARS-CoV, как и его энергия сольватации. Дело в том, что для связи RBD с ACE2 он должен отсоединиться от S-гликопротеина и раствориться в воде. Другими словами, SARS-CoV-2 становится более растворимым, и в этом случае взаимодействие с ACE2 происходит гораздо легче.

Снижение свободной энергии S-гликопротеина и энергии сольватации RBD у SARS-CoV-2 может быть следствием эволюции вируса или адаптации к организму хозяина, поскольку обычно природным резервуаром для SARS-подобных коронавирусов являются летучие мыши, у которых температура тела в норме выше, чем у людей [6].

Говоря о RBD SARS-CoV-2, необходимо упомянуть еще одну важную особенность — он более гибкий, чем аналогичный участок вируса SARS-CoV. Иными словами, для связи с ACE2 он должен преодолеть большую энтропию, а значит, при повышении температуры комплекс RBD-ACE2 становится нестабильным. Эта деталь позволяет надеяться на снижение темпов роста пандемии при наступлении жаркой погоды.

При сравнении комплексов, которые образуют анализируемые вирусы с ACE2, выяснилось, что SARS-CoV-2 связывается с ферментом с более высокой аффинностью. Мутационные адаптивные изменения в SARS-CoV-2 относительно SARS-CoV могут служить разгадкой высокой контаги-

озной способности и широкого распространения COVID-19.

### Строение и функции ACE2

Человеческая карбоксипептидаза ACE2 кодируется геном *ACE2*, расположенным на 22-й хромосоме [7]. ACE2 представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост [8]. N-концевой пептидазный домен является местом связи ACE2 с SARS-CoV. Также выделяют две формы белка ACE2: клеточную (связанную с мембраной) и циркулирующую (растворимую). Клеточная форма — это полноценный белок, синтезируемый в больших количествах пневмоцистами или энтероцитами тонкой кишки.

Циркулирующая форма (у нее сохраняется N-концевой пептидазный участок) возникает после расщепления клеточной формы ACE2 металлопротеазой ADAM17, после чего она попадает в межклеточное пространство [8]. Напротив, взаимодействие ACE2 с трансмембранной сериновой протеазой II типа TMPRSS2 обеспечивает вход SARS-CoV-2 в клетки — мишени легочной ткани и тонкой кишки. TMPRSS2-путь расщепления может ингибировать ADAM17-путь. TMPRSS2 связывается с ADAM17 для диссоциации комплекса ADAM17-ACE2. Как ADAM17, так и TMPRSS2 отщепляют от ACE2 небольшой C-концевой фрагмент. Именно это служит началом проникновения вируса SARS-CoV в клетку.

Несмотря на схожесть генов *ACE* и *ACE2*, белки ACE и ACE2 выполняют различные функции в организме человека. Так, ACE отщепляет от субстрата по одной аминокислоте, действуя как карбоксипептидаза, в то время как ACE2 гидролизует связь между белковым остовом и дипептидом с C-конца субстрата. ACE и ACE2 являются незаменимыми компонентами ренин-ангиотензиновой системы (RAS), задачи которой — поддержание гомеостаза сердечно-сосудистой системы и функционирования различных органов, регуляция систолического давления, осмотического и электролитного баланса.

Ангиотензиноген синтезируется в печени, после чего преобразуется ренином в ангиотензин I (AngI), а затем при участии ACE — в AngII. AngII — это ключевое звено RAS, он связывается с ангиотензиновым рецептором I типа (AT1R). Это взаимодействие приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, пролиферации фибробластов в легких, апоптозу альвеолярных эпителиальных клеток, повышению проницаемости сосудов в легочной ткани, а также к острому респираторному дистресс-синдрому [9]. Тем временем ACE2

выступает в качестве контррегулятора активности комплекса ACE–AngII–AT1R, он гидролизует AngII в Ang1–7, который, взаимодействуя через Mas-рецептор, вызывает вазодилатацию, снижение артериального давления и индукцию апоптоза. Схожая защитная функция наблюдается при связывании AngII с рецептором AT2R. Кроме того, ACE2 может взаимодействовать с AngI, превращая его в Ang1–9, из которого возможен переход в Ang1–7 при участии ACE. Также, выступая в качестве партнера для транспортера аминокислот B0AT1, ACE2 принимает участие в абсорбции нейтрально заряженных аминокислот в кишечнике [9].

ACE2 в больших количествах экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках легочной ткани [10]. Коронавирус может проникать в организм человека различными способами. Самым распространенным считается аэрогенный механизм передачи, при котором у заболевшего человека появляются симптомы тяжелой пневмонии. Однако было установлено, что ACE2 содержится в больших количествах в тонкой кишке, яичках, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани. В меньшей концентрации его обнаруживают в печени, толстом кишечнике, мочевом пузыре и надпочечниках.

Структурное моделирование показало, что комплекс ACE2–B0AT1 может связываться с S-белком вируса SARS-CoV-2. Таким образом, SARS-CoV-2 может проникать в организм человека через другие ткани и органы, минуя респираторный тракт [11]. Об этом свидетельствуют недавние исследования, показывающие наличие SARS-CoV-2 в стуле зараженных пациентов, а также развитие заболевания без пневмонии или с добавочными симптомами, не связанными с респираторным трактом. В данном случае у больных наблюдаются симптомы заражения желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, а также спутанность сознания, головная боль и инфекционные поражения сердца [12–14].

Наличие ACE2 в яичках и тестикулярных сосудах указывает на большую восприимчивость к COVID-19 у мужчин. Гендерных, возрастных или расовых различий в концентрации ACE2 в тканях организма человека не выявлено, тем не менее риск смертности повышается для мужчин по сравнению с женщинами и для пожилых людей относительно более молодого поколения. Это связано с возрастными и функциональными особенностями механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, способностью SARS-CoV-2 вызывать цитокиновый шторм, который приводит к иммунопатологическим нарушениям у пациентов с коронавирусной инфекцией. Различное количество клеток иммунной системы в легочной ткани способно по-разному противостоять инфекции и аутоповреждению. Уста-

новлено, что у женщин (рассматривая гендерные группы) и у людей молодого возраста (рассматривая две возрастные группы до и после 49 лет) те клетки легочной ткани, которые экспрессировали ACE2 в большем количестве, легче инфицировались вирусом SARS-CoV, при этом клеток иммунной системы в данном случае обнаруживалось меньше, чем в аналогичных тканях со средней экспрессией ACE2. Для пожилых лиц и лиц мужского пола характерна обратная зависимость — при высокой экспрессии ACE2 наблюдается рост числа иммунных клеток в легочной ткани. Это означает, что при инфицировании SARS-CoV и SARS-CoV-2 у этих людей с большей вероятностью будут наблюдаться аутоагрессия и цитокиновый шторм, что существенно отягощает течение болезни.

### *ACE2 и коронавирусная инфекция*

COVID-19 представляет собой заболевание, поражающее нижние дыхательные пути [15]. При вскрытии трупов людей, болевших COVID-19, обнаружены массивные поражения легких с фиброзными и экссудативными изменениями. При этом мокрота и экссудат заполняли нижние дыхательные пути и альвеолы. По сравнению с воздействием SARS-CoV, при SARS-CoV-2 экссудативных поражений наблюдается больше, но фиброз протекает в более легкой форме. Наличие у трупов сегментарной дилатации и стеноза тонкой кишки подчеркивает развитие инфекционного процесса в данном органе. Поражений иных органов и тканей не выявлено. Исследование, проведенное с другими заболевшими [12], указывает на присутствие у них билатерального диффузного поражения альвеол с фибромукоидным экссудатом, десквамацией пневмоцитов и формированием гиалиновой мембраны в легких.

Если иммунная система не в состоянии справиться с SARS-CoV-2, то вирус активно реплицируется с использованием внутриклеточного ACE2 и затем при выходе во внеклеточное пространство разрушает клетку-хозяина. Как следствие, метаболический путь ангиотензина не ингибируется. Это обстоятельство только усугубляет инфекционный процесс и развитие воспаления, а цитокиновый шторм нарушает функционирование не только респираторного тракта, но и сердечно-сосудистой и иных систем органов. Для людей с такими хроническими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, крайне опасно инфицирование SARS-CoV-2 — при этих заболеваниях метаболический путь ангиотензина является избыточным, а приобретение коронавирусной инфекции серьезно усугубляет течение сопутствующих заболеваний и с большей вероятностью может привести к тяжелым состояниям и даже к смерти.

ACE2 играет значимую роль во многих патологических и физиологических состояниях. Установлено, что мыши, зараженные вирусом SARS-CoV, испытывают недостаток ACE2, у них повышается уровень AngII и развиваются тяжелые заболевания органов дыхания [16]. Отсутствие ACE2, обеспечивающего протективную функцию, ведет к дисфункции RAS и острым патологическим респираторным состояниям. Интересно, что защитная функция ACE2 при острых поражениях легких наблюдается не только при инфицировании коронавирусом. У лабораторных мышей, имеющих массивный отек легких, тяжелейшую гипоксию, гиалиноз и воспалительные клеточные инфильтраты, при введении рекомбинантного ACE2 наблюдалось восстановление легочной ткани. Также ACE2 защищает от избыточного воспаления при заражении птичьим гриппом. При данном состоянии тяжесть заболевания, его прогрессирование и летальность находятся в прямой зависимости от уровня AngII в плазме крови.

Наличие ACE2 в нереспираторных органах оказывает положительный эффект на функционирование данных тканей. У лабораторных мышей с эндогенной недостаточностью ACE2 наблюдаются тяжелые поражения сердца — снижение сократительной способности за счет незначительной венотрикулярной дилатации и истончения стенки левого желудочка [9].

Концентрация ACE2 может увеличиваться после ишемического инсульта. Это компенсаторная реакция, направленная на устранение избытка Ang1–7 и обеспечение защитных эффектов путем уравновешивания AngII.

ACE2 участвует в патологических процессах почечной ткани, хотя точный механизм еще не установлен. У мышей с недостаточностью ACE2 развиваются гломерулосклероз и альбуминурия [17]. Снижение концентрации ACE2 вызывает дисбаланс AngII, который участвует в почечном воспалении и фиброзе, объясняя, по крайней мере частично, прогрессирующее поражение почек.

Важной непептидазной функцией ACE2 является участие в транспорте аминокислот через стенку тонкого кишечника. Одной из таких аминокислот является триптофан, регулирующий секрецию антимикробных пептидов, которые влияют на состав кишечного микробиома. Это объясняет наличие колита у мышей с недостаточностью ACE2, у которых происходит нарушение транспорта триптофана и его недостаток ведет к дисбактериозу и воспалению.

Несмотря на проведение интенсивной терапии, смертность от COVID-19 по-прежнему остается на высоком уровне. Изобретение вакцины — к сожалению, крайне трудоемкий и длительный процесс. Кроме того, SARS-CoV-2 мутирует в каждом репликационном цикле. Это существенно осложняет

разработку вакцины, а при определенном исходе и вовсе может сделать ее бесполезной. Лекарственные препараты, направленные на регулирование дисбаланса RAS, теоретически можно использовать в иных целях. Например, для блокирования сайта связывания SARS-CoV-2 с ACE2 возможно применение растворимой формы ACE2, которая, связываясь с RBD вируса, будет ингибировать его проникновение в клетку. Кроме того, ACE2 уменьшит развитие патологических изменений, участвуя в различных протективных метаболических путях.

Сериновая протеаза TMPRSS2 играет ключевую роль в клеточном проникновении SARS-CoV-2 и дисфункции ACE2, поэтому блокировка данного фермента может служить для предотвращения тяжелых критических осложнений COVID-19. Установлено, что ингибитор TMPRSS2 камостат мезилат частично блокирует TMPRSS2-ACE2-опосредованный вход SARS-CoV-2 в клетку [18]. В то же время нафамостат мезилат, являющийся ингибитором мембранного слияния мембран клетки-хозяина и SARS-CoV-2, показывает десятикратную эффективность относительно камостат мезилата. Оба препарата обладают доказанной безопасностью для клинического применения, поэтому могут использоваться для лечения COVID-19 в медицинских организациях. Нафамостат мезилат имеет еще одно свойство — он блокирует протеолиз фибриногена и его переход в фибрин. При коронавирусной инфекции наблюдается увеличение в сыворотке крови уровня D-димера — продукта деградации фибрина, а его концентрация более 1 мг/мл ассоциирована с высоким риском смерти пациентов с COVID-19. Таким образом, нафамостат мезилат потенциально является препаратом двойного действия — он не только блокирует входение вируса SARS-CoV-2 в клетку, но и предотвращает тромбоз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В Японии в марте 2020 г. начались клинические испытания данного препарата для лечения коронавирусной инфекции.

Ингибиторы ACE, блокаторы рецептора AngII, агонисты Mas, возможно, позволят скорректировать нарушения RAS. Блокаторы рецептора AngII приобретают доверие благодаря доказанной функции облегчения симптомов поражения легочной ткани под действием SARS и вируса птичьего гриппа. Ожидается, что блокирование рецепторов Ang — более надежный способ, чем применение ингибиторов ACE, т.к. AngII может синтезироваться различными ферментами. Важно отметить, что препараты с указанным действием терапевтически безопасны и часто применяются. Парадоксально, но, исходя из клинических данных [19], увеличение экспрессии ACE на фоне приема этих лекарственных препаратов не приводит к возрастанию вирулентности SARS-CoV-2. Исследования вируса иммунодефицита че-

ловека (HIV) показали, что повышенная экспрессия HIV-связывающих сайтов CCR5 и CD4 защищает пациентов от вирулентности вируса. HIV избегает суперинфекции во время процесса попадания в клетку посредством уменьшения количества CCR5. Данное снижение способствует эффективной репликации вируса и, как следствие, влияет на патогенетические механизмы синдрома приобретенного иммунодефицита. Остается неясным, применима ли данная концепция для SARS-CoV-2, однако, если коронавирус использует такой же механизм, применение блокаторов рецептора AngII и ACEI вполне обоснованно.

### Заключение

Важные мутационные изменения в геноме вируса SARS-CoV привели к появлению более сильного вида SARS-CoV-2 и развитию пандемии в 2020 г. ACE2, с одной стороны, играет ключевую роль в проникновении вируса в клетку-хозяина, а с другой стороны, защищает организм человека от тяжелых поражений внутренних органов при коронавирусной инфекции. Разработка вакцины против вируса, который претерпевает множество мутаций, остается длительным и трудоемким процессом. Зная роль ACE2 в RAS, становится возможным применение лекарственных средств, воздействующих на данный метаболический путь, для лечения COVID-19.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798): 265-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020; 21(5): 730-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
4. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018; 14(8): e1007236. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>
5. He J., Tao H., Yan Y., Huang S.Y., Xiao Y. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020; 12(4): 428. DOI: <http://doi.org/10.3390/v12040428>
6. Banerjee A., Kulcsar K., Misra V., Frieman M., Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses*. 2019; 11(1): 41. DOI: <http://doi.org/10.3390/v11010041>
7. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem*. 2000; 275(43): 33238-43. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
8. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I., et al. Tumor necrosis factor-alpha 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): 30113-9. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>
9. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje R., Osterhaus A.D., et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol*. 2007; 212(1): 1-11. DOI: <http://doi.org/10.1002/path.2162>
10. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty*. 2020; 9(1): 45. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
11. Li W., Moore M.J., Vasileva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450-4. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00018-004-4242-5>
12. 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: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
13. 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. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-13. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
14. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(10): 929-36. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
15. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J*. 2020; 34(5): 6017-26. DOI: <http://doi.org/10.1096/fj.202000782>
16. 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): 875-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/nm1267>
17. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M.J., Cokic I., Batlle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17(11): 3067-75. DOI: <http://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>
18. Xiao L., Sakagami H., Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel? *Viruses*. 2020; 12(5): 491. DOI: <http://doi.org/10.3390/v12050491>
19. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr. Cardiol. Rep*. 2020; 22(5): 31. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11886-020-01291-4>

### Информация об авторах:

Шатунова Полина Олеговна<sup>✉</sup> — студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-8783>.  
E-mail: [ppolite@mail.ru](mailto:ppolite@mail.ru)

### Information about the authors:

Polina O. Shatunova<sup>✉</sup> — student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-8783>.  
E-mail: [ppolite@mail.ru](mailto:ppolite@mail.ru)

*Быков Анатолий Сергеевич* — д.м.н., проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>.

*Свитич Оксана Анатольевна* — д.м.н., член-корреспондент РАН, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

*Зверев Виталий Васильевич* — д.б.н., академик РАН, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>.

**Участие авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

*Anatoly S. Bykov* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>.

*Oksana A. Svitich* — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Prof., Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

*Vitaly V. Zverev* — D. Sci. (Biol.), Full Member of RAS, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>.

**Contribution:** the authors contributed equally to this article.