

doi : 10.52485/19986173_2026_2_188

УДК: 616.13/14-008:611.018.74

3.3.3. – Патологическая физиология.

Афанасьев Р.М., Шаповалов К.Г.

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а

Резюме.

Цель: предметно-содержательный анализ публикаций, посвящённых изучению ангиотензинпревращающего фермента 2 и его роли в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Материалы и методы. Были проанализированы 24 отечественные и зарубежные статьи, описывающие строение и функцию ангиотензинпревращающего фермента 2, а также его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19, опубликованные за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Молекулы ангиотензинпревращающего фермента 2, расположенные на поверхности эндотелиоцитов, играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и связанной с ней сепсис-индуцированной коагулопатии и васкулопатии, являясь рецепторами, связывающими коронавирус SARS-CoV-2, и тем самым обеспечивают внедрение патогена в клетку. Внедрение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиоциты и их повреждение под влиянием провоспалительных цитокинов и активированных клеток врожденного иммунитета, индуцирует продукцию «маркеров эндотелиальной дисфункции», что способствует изменению гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Заключение. Посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 реализуется проникновение в клетки вируса SARS-CoV-2 и запуск патофизиологического каскада, приводящего к развитию дисфункции эндотелия, имунотромбозу, «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент 2, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальные клетки, эндотелиальная дисфункция, COVID-19, SARS-CoV-2

Afanasyev R. M., Shapovalov K. G.

THE ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St.,
Chita, Russia, 672000

Abstract.

The aim of the research. To conduct a substantive analysis of publications devoted to the study of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in the development of endothelial dysfunction in COVID-19.

Materials and methods. We analyzed 24 Russian and international articles describing the structure and function of angiotensin-converting enzyme 2, as well as its role in the development of endothelial dysfunction in COVID-19, published over the past 5 years.

Results and discussion. Angiotensin-converting enzyme 2 molecules, located on the surface of endothelial cells, play a key role in the development of endothelial dysfunction and associated sepsis-induced coagulopathy and vasculopathy. They act as receptors that bind the SARS-CoV-2 coronavirus, thereby facilitating the pathogen's entry into the cell. The penetration of SARS-CoV-2 into endothelial cells and their damage under the influence of proinflammatory cytokines and activated innate immune cells induces the production of "endothelial dysfunction markers," which contributes to a shift in hemostasis toward

hypercoagulability.

Conclusion. *Angiotensin-converting enzyme 2 mediates SARS-CoV-2 penetration into cells and triggers a pathophysiological cascade leading to endothelial dysfunction, immunothrombosis, a "cytokine storm," and multiple organ failure.*

Keywords: *angiotensin-converting enzyme 2, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial cells, endothelial dysfunction, COVID-19, SARS-CoV-2*

Введение. С декабря 2019 года большое внимание уделялось новому тяжелому острому респираторному синдрому, вызванному коронавирусом SARS-CoV-2, быстрое распространение которого привело к пандемии [1]. Инфекционное заболевание сопровождалось высокой смертностью, причиной которого часто становилась полиорганная недостаточность [2, 3]. В патогенезе заболевания существенное значение имеет эндотелиальная дисфункция, особенно у лиц, имеющих артериальную гипертензию, сахарный диабет и ожирение. При этом дисфункция эндотелия сочеталась с повреждением сердца, выраженной гиперкоагуляцией, при которой резко повышался уровень D-димера и фактора фон Виллебранда на фоне высокой продукции С-реактивного белка, ферритина, IL-6, IP-10, MCP1, MIP1A и TNF- α [4, 5]. Также известно, что репликативный цикл вируса SARS-CoV-2 (а именно – этапы прикрепления и проникновения в клетку), происходит при взаимодействии спайкового белка вируса SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) мембраны клетки-хозяина [6, 7]. Некоторые исследования демонстрируют связь между экспрессией рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, которая усиливается с возрастом, и более высокой восприимчивостью пожилых людей к COVID-19 [8, 9]. Однако, следует отметить, и у молодых людей возможно тяжелое течение инфекционного заболевания и развитие летального исхода [10].

Лучшее понимание взаимодействия между вирусом и клеткой-хозяином, в том числе его реализация на молекулярном уровне, имеет значение в изучении патогенеза COVID-19, а также в разработке мероприятий по его профилактике и терапии [11].

Цель: научный обзор проводится для предметно-содержательного анализа публикаций, посвящённых изучению ангиотензинпревращающего фермента 2 и его роли в развитии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Материалы и методы. За период январь – июнь 2025 года был проведен поиск опубликованной за 2020 – 2025 г. литературы в поисковой системе PubMed и Научной электронной библиотеки Elibrary.ru с использованием таких ключевых слов (и их комбинаций) как: ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2), COVID-19 и SARS-CoV-2 с последующим изучением и анализом доступных аннотаций и статей. В результате, для предметного и детального изучения, была отобрана 21 статья, описывающая строение и функционирование ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа и SARS-CoV-2, механизмы их взаимодействия и патогенез COVID-19, в т. ч. и эндотелиальной дисфункции, которые и были включены в обзор.

Результаты и их обсуждение.

Строение вируса SARS-CoV-2. Название коронавируса происходит из-за больших молекул шиповидного белка (S-белка) на поверхности вирионов, которые создают форму, похожую на корону. Коронавирусы содержат оболочку, спиральный капсид и одноцепочечный (+) РНК-геном [12, 13]. При секвенировании РНК вируса SARS-CoV-2 [14] установлено, что 5'-конец кодирует два полипротеина, которые расщепляются двумя вирусными протеазами: 3С-подобной протеазой и папаиноподобной протеазой. В результате этого образуются 16 неструктурных белков, таких как РНК-зависимая РНК-полимераза, которые вместе образуют репликационный комплекс. В том же месте 3'-конец генома SARS-CoV-2 кодирует четыре основных структурных белка, включая шип S, оболочку, матрикс и нуклеокапсид, а также набор дополнительных белков [14, 15]. При этом спайковый белок SARS-CoV-2 очень похож на белок SARS-CoV. Спайковые белки необходимы для проникновения в клетки и заражения коронавирусами. В то же время ангиотензинпревращающий фермент 2 был идентифицирован как функциональный рецептор для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [16].

Строение и функции ангиотензин превращающего фермента 2. Ангиотензинпревращающий

фермент 2 представляет собой трансмембранный рецептор типа I с каталитическим внеклеточным доменом, одним трансмембранным доменом и цитоплазматическим карбоксильным доменом. Ген АПФ-2 находится на X-хромосоме и кодирует белок ангиотензинпревращающего фермента 2 длиной 805 аминокислот [17]. Его внеклеточный домен включает в себя каталитический сайт металлопептидазы цинка и домен связывания шипа [18].

Основная физиологическая функция ангиотензинпревращающего фермента 2 связана с его металлопротеазной активностью, направленной на метаболизм циркулирующих пептидов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), противодействуя эффектам ангиотензина II. АПФ-2 катализирует реакции, используя цинк, который связан с остатками гистидина в активном центре. Помимо цинка, активность АПФ-2 также регулируется ионами хлора [19]. Точкой приложения гидролитической активности является связь между пролином и гидрофобным или основным карбоксильным концевым остатком [19]. Известно, что ангиотензинпревращающий фермент превращает декапептид ангиотензина I (1–10) в мощный сосудосуживающий октапептид ангиотензин II (1–8), тогда как АПФ-2 расщепляет ангиотензин I (1–10) с образованием нонапептида ангиотензин (1–9). Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент подвергает гидролизу ангиотензин II (1–8) с образованием ангиотензина 1–7. Пептиды, образующиеся под воздействием АПФ-2 (т. е. ангиотензины 1–9 и 1–7), связываются и активируют рецептор, ассоциированный с G-белком (GPCR), Mas (также называемый MAS1 и протоонкоген Mas), с основным вазопротекторным действием [20, 21, 22].

Активация GPCR Mas приводит к стимуляции основных сигнальных путей, включая активацию фосфолипазы A с образованием арахидоновой кислоты, активации фосфоинозитид-3 киназы, которая, в свою очередь, активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) путем фосфорилирования по серину и активации фосфолипазы C, что приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция [23]. Совместная активация этих путей регулирует вазодилатацию, а также антифибротические и противовоспалительные реакции в эндотелиальных клетках. Напротив, пептид ангиотензина II, вырабатываемый под действием ангиотензинпревращающего фермента, связывается и активирует GPCR, рецептор 1 и 2 ангиотензина II. Стимуляция этих рецепторов приводит к активации множества киназ (например, JAK, p38, MAPK, p38), которые вызывают вазоконстрикцию, фиброзное ремоделирование и воспаление [24].

Внеклеточный домен АПФ-2 подвергается фосфорилированию по Ser680 во внеклеточном домене под влиянием цАМФ-зависимой протеинкиназы, что является важным для стабильности АПФ-2 [25]. Поскольку киназы отсутствуют во внеклеточном пространстве, то понятно, что фосфорилирование АПФ-2 осуществляется в цитоплазме еще до того, как достигает клеточной поверхности. Доказательством этого может служить лечение метформином, при котором воздействие препарата направлено на внутриклеточную протеинкиназу, в результате чего фосфорилируется внеклеточный домен АПФ-2 [25]. Иная функция ангиотензинпревращающего фермента 2, которая направлена на связывание спайкового белка вируса SARS-CoV-2, одновременно может модулировать цАМФ-зависимую протеинкиназу с помощью низкомолекулярных ее ингибиторов.

Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента 2. АПФ-2 является вирусным рецептором распознавания, поскольку, кроме своей пептидазной активности, он выступает в качестве функционального рецептора для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [16, 25]. Сродство спайкового белка SARS-CoV-2 к АПФ-2 значительно выше по сравнению с SARS-CoV [26]. В связи с этим SARS-CoV-2 более эффективно проникает по сравнению с SARS-CoV. Это свойство АПФ-2 при вирусной инфекции не зависит от его пептидазной активности, поскольку у каталитически неактивных мутантов по АПФ-2, он не теряет своей рецепторной функции относительно SARS-CoV [16, 25]. Предполагается, что взаимодействие вирусного шиповидного белка с находящимся на клеточной поверхности АПФ-2 приводит к его интернализации через клатрин-зависимый путь, облегчая проникновение SARS-CoV и SARS-CoV-2 в клетки [27]. Кроме этого, вирус способен сам повышать экспрессию на поверхности клетки эктодомена АПФ-2, что увеличивает вероятность проникновения его в клетку [28, 29]. Установлено, что интернализация и выделение эктодомена АПФ-

2 при контакте с шиповидным белком SARS-CoV может вызывать снижение экспрессии АПФ-2 в ткани легких и в культуре клеток. Предполагается, что распознавание АПФ-2 коронавирусами опосредовано тримерным шиповидным белком путем связывания с гидрофобным участком каталитического домена АПФ-2. Это приводит к интернализации и потере эктодомена АПФ-2 и инициирует слияние вирусных частиц и клеток-хозяев [29, 30]. При этом показано, что каталитический активный сайт АПФ-2 не ингибируется шиповидным белком [30].

Взаимодействие вирус–хозяин активирует спайковый белок посредством протеолитической активации. Вирусы с оболочкой, такие как SARS-CoV-2, проникают в клетки-хозяева путем слияния мембран либо через плазматическую мембрану, либо через эндосомальную мембрану [31]. Активация спайкового белка SARS-CoV-2 посредством протеолитического расщепления необходима для его проникновения в клетку [26]. Рецепторно-связывающий домен шиповидного белка SARS-CoV-2 представляет собой наиболее важную особенность этого белка, который расположен на С-конце субъединицы S1 и связывается с АПФ-2 с высокой степенью аффинности [26].

В настоящее время АПФ-2 рассматривается как основной гликопротеин, используемый SARS-CoV2 для проникновения в клетки. Вирионы SARS-CoV2 содержат шиповидный белок S, субъединица которого (S1) способна связывается с АПФ-2. Молекулы клеточной адгезии CD209L/CD209 на поверхности макрофагов и дендритных клеток [32], рецепторы нейропилина (CD 304) и CD147/басигин SARS-CoV-2 [33]. Облегчают поступление в клетку SARS-CoV. Установлено, что CD209L в высокой степени экспрессируется в эпителиальных и эндотелиальных клетках легких и почек и способствует заражению клеток в этих органах SARS-CoV-2 [32]. Не исключено, что и молекулы межклеточной адгезии (ICAM) являются одними из тех рецепторов, которые используют вирусы для проникновения в клетку [34].

Механизмы дисфункции эндотелия, обусловленные взаимодействием вируса SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Известно, что эндотелиальные клетки играют главную роль в регуляции сосудистого гомеостаза: влияют на активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, регуляцию проницаемости сосудистой стенки и поддержание равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови [35]. Внедрение в эндотелиальную клетку SARS-CoV-2 через АПФ-2 вызывает снижение экспрессии мембраносвязанного АПФ-2 и одновременную потерю его каталитической активности в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [36]. Связанное с этим повышение уровня ангиотензина II стимулирует экспрессию Plasminogen activator inhibitor-1, в том числе в эндотелиальных клетках, что приводит к гипофибринолизу [37], а снижение уровня ангиотензина 1–7 может смещать баланс в сторону прессорного эффекта РААС, приводящего к ухудшению функций сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 [38]. Помимо прочего, снижение ферментативной активности АПФ-2 приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и экспрессии тканевого фактора эндотелиальными клетками, а внедрение SARS-CoV-2 в них – к активации системы комплемента и развитию «цитокинового шторма», что вызывает гиперкоагуляцию и образованию тромбов (тромбоангиопатия) [37]. Из этого следует, что активированные эндотелиальные клетки, экспрессирующие молекулы адгезии, являются важным компонентом, вносящим свой вклад в реализацию реакций гемостаза. Например, доказано, что развитие фатальных осложнений и смертность у пациентов с COVID-19 сопровождаются агрессивной воспалительной реакцией с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, известной как «цитокиновый шторм» [4, 5]. Дисфункциональные эндотелиальные клетки, активируемые провоспалительными цитокинами, прямо могут вносить вклад в патогенез тромбоза и воспаления, повышая экспрессию в первую очередь тканевого фактора, снижая антитромботические факторы [37]. Одним из последствий гиперпродукции противовоспалительных цитокинов являются гемокоагулологические нарушения, поскольку давно установлена тесная связь между тромбозом и воспалением, посредством провоспалительных цитокинов – активированные и дисфункциональные эндотелиальные клетки, экспрессирующие Р-селектин, что в совокупности с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и высвободившимся фактором фон Виллебранда, стимулируют тромбообразование, а экспрессирующие тканевый фактор моноциты и активированные тромбоциты,

вкупе с внеклеточными ловушками нейтрофилов, способствуют активации каскада коагуляции и повышенной реактивности, агрегации тромбоцитов и формированию тромбов.

Артериальная гипертония, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 [39]. Общая смертность пациентов с COVID-19 без каких-либо документально подтвержденных сопутствующих заболеваний составила 0,9% по сравнению с 10,5% для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 7,3% для пациентов с сахарным диабетом [40]. Эти сопутствующие заболевания тесно связаны с возрастом, поэтому люди в возрасте 45 лет и старше чаще умирают от COVID-19 по сравнению с более молодой возрастной группой. Старение непосредственно сопровождается сложными структурно-функциональными изменениями сосудистой сети, что приводит к дисфункции эндотелиальных и гладкомышечных клеток – способность стареющих эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота и реагировать на агонистические и механические стимулы значительно снижена [26]. Кроме этого, SARS-CoV-2 способен разрушать эндотелиальные и гладкомышечные клетки, проникая в них [41]. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе этих заболеваний, ее усугубление после внедрения вируса SARS-CoV-2 является существенным звеном патогенеза COVID-19.

Одним из возможных молекулярных объяснений клинических наблюдений при артериальной гипертонии, сахарном диабете и ожирении может быть нарушение регуляции локальной системы РААС из-за инфекции SARS-CoV-2. Компоненты системы РААС были обнаружены в сердце, легких и печени [42]. Органная система РААС играет особую роль в реакциях на повреждение/восстановление, воспалении и путях фиброгенеза [43]. Например, в модели острого повреждения легких, вызванного кислотной аспирацией, потеря АПФ-2 у мышей приводила к значительному увеличению проницаемости сосудов в легких, что является отличительной чертой острого повреждения легких у людей [44]. Сердце является важным органом, чувствительным к молекулам РААС. Сообщается, что введение активатора АПФ-2 (например, диминазена ацетурата) ослабляет повреждение сердца, вызванное ишемией, увеличивает количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и восстанавливает нормальный баланс сердечной системы РААС у крыс. Вирусная РНК и сниженная экспрессия АПФ-2 в сердце были обнаружены при аутопсии пациентов с SARS-CoV-2 [23]. АПФ-2 экспрессируется в перидитах человека, а сердечная недостаточность увеличивает экспрессию АПФ-2 [45], что предрасполагает при SARS-CoV-2 к повреждению сердца.

Заключение. Представленный в настоящем обзоре анализ литературных источников свидетельствуют, что эндотелиальные клетки являются одними из ключевых регуляторов гомеостаза, а эндотелиальная дисфункция – одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19. После внедрения вируса SARS-COV-2 в эндотелий, последний повреждается провоспалительными цитокинами (IL-6 и другие) и активированными клетками врожденного иммунитета, что приводит к индукции «маркеров эндотелиальной дисфункции», способствующих гиперкоагуляции. Молекулы ангиотензинпревращающего фермента 2, расположенные на поверхности эндотелиоцитов, играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и связанной с ней сепсис-индуцированной коагулопатии и васкулопатии, являясь рецепторами, связывающими коронавирус SARS-CoV-2 и, тем самым, обеспечивающие внедрение патогена в клетку. Таким образом, посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 реализуется не только проникновение в клетки вируса SARS-CoV-2, но и запускается патофизиологический каскад дисфункции эндотелия, иммунотромбоза, «цитокинового шторма» и полиорганной недостаточности.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Афанасьев Р. М. – 70% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, сбор данных и их анализ, техническое редактирование).

Шаповалов К.Г. – 30% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, техническое и

научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1239–1242.
2. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1061–1069.
3. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M., Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86: 1327–1330.
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120: 998–1000.
5. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18: 1738–1742.
6. Hassanpour M., Rezaie J., Nouri M., Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. 2020; 85: 104422.
7. Zmora P., Moldenhauer A.S., Hofmann-Winkler H., Pöhlmann S. TMPRSS2 isoform 1 activates respiratory viruses and is expressed in viral target cells. *Public Library of Science One*. 2015; 10: 0138380.
8. Ren H.L., Wen G.M., Zhao Z.Y., Liu D.H., Xia P. Can CD147 work as a therapeutic target for tumors through COVID-19 infection? *International Journal of Medical Sciences*. 2022; 19: 2087–2092.
9. Cheng Z., Zhou J., To K.K.W., Chu H., Li C., et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212: 1214–1221.
10. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung M.K., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine*. 2020; 18: 216.
11. Tolouian R., Tolouian A.C., Ardalan M. Blocking serine protease (TMPRSS2) by bromhexine; looking at potential treatment to prevent COVID-19 infection. *Marshall Journal of Medicine*. 2020; 6: 11–14.
12. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7: 439–450.
13. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 727–733.
14. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579: 265–269.
15. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282: 1–23.
16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426: 450–454.
17. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417: 822–828.
18. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000; 87: 1–9.
19. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;

277: 14838–14843.

20. Dales N.A., Gould A.E., Brown J.A., Calderwood E.F., Guan B., et al. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *The Journal of the American Chemical Society*. 2002; 124: 11852–11853.
21. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sci. USA. 2003; 100: 8258–8263.
22. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) *Cardiovascular Research*. 2007; 73: 463–469.
23. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M.A., Santos R.A. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacological Reviews*. 2014; 66: 1080–1105.
24. Lin C.S., Pan C.H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 65: 1489–1508.
25. Zhang J., Dong J., Martin M., He M., Gongol B., et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018; 198: 509–520.
26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.
27. Wang S., Guo F., Liu K., Wang H., Rao S., et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Research*. 2008; 136: 8–15.
28. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *The Journal of Virology*. 2010; 84: 1198–1205.
29. Haga S., Nagata N., Okamura T., Yamamoto N., Sata T., et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Research*. 2010; 85: 551–555.
30. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309: 1864–1868.
31. White J.M., Delos S.E., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2008; 43: 189–219.
32. Amraie R., Napoleon M.A., Yin W., Berrigan J., Suder E., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells. *bioRxiv*. 2020; 14: 2020.06.22.165803.
33. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv*. 2020; 370: 856–860.
34. Kerr J.R. Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection. *Molecular Pathology*. 1999; 52: 220–230.
35. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Жемкова О.В., Валиахметова Л.Х., Шайхутдинова Н.А., и соавт., Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Практическая медицина*. 2024; 2: 77–83.
36. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*. 2012; 2012: 256294.
37. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 4: 51–63.
38. Yoon H.E., Kim E.N., Kim M.Y., Lim J.H., Jang I., et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 6731093.
39. Guan W.-Y., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease

2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 1708–1720.

40. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 94: 91–95.
41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395: 1417–1418.
42. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiological Reviews. 2006; 86: 747–803.
43. Abdul-Hafez A., Mohamed T., Omar H., Shemis M., Uhal B.D. The renin angiotensin system in liver and lung: Impact and therapeutic potential in organ fibrosis. Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. 2018; 5: 00160.
44. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005; 436: 112–116.
45. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020; 116: 1097–1100.

References:

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Journal of the American Medical Association. 2020; 323: 1239–1242.
2. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Journal of the American Medical Association. 2020; 323: 1061–1069.
3. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and Haemostasis. 2001; 86: 1327–1330.
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thrombosis and Haemostasis. 2020; 120: 998–1000.
5. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2020; 18: 1738–1742.
6. Hassanpour M., Rezaie J., Nouri M., Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases. 2020; 85: 104422.
7. Zmora P., Moldenhauer A.S., Hofmann-Winkler H., Pöhlmann S. TMPRSS2 isoform 1 activates respiratory viruses and is expressed in viral target cells. Public Library of Science One. 2015; 10: 0138380.
8. Ren H.L., Wen G.M., Zhao Z.Y., Liu D.H., Xia P. Can CD147 work as a therapeutic target for tumors through COVID-19 infection? International Journal of Medical Sciences. 2022; 19: 2087–2092.
9. Cheng Z., Zhou J., To K.K.W., Chu H., Li C., et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza. The Journal of Infectious Diseases. 2015; 212: 1214–1221.
10. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung M.K., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. BMC Medicine. 2020; 18: 216.
11. Tolouian R., Tolouian A.C., Ardalan M. Blocking serine protease (TMPRSS2) by bromhexine; looking at potential treatment to prevent COVID-19 infection. Marshall Journal of Medicine. 2020; 6: 11–14.
12. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. Nature

- Reviews Microbiology. 2009; 7: 439–450.
13. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 727–733.
 14. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579: 265–269.
 15. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282: 1–23.
 16. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426: 450–454.
 17. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417: 822–828.
 18. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circulation Research*. 2000; 87: 1–9.
 19. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277: 14838–14843.
 20. Dales N.A., Gould A.E., Brown J.A., Calderwood E.F., Guan B., et al. Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *The Journal of the American Chemical Society*. 2002; 124: 11852–11853.
 21. Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., Machado R.P., et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100: 8258–8263.
 22. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) *Cardiovascular Research*. 2007; 73: 463–469.
 23. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M.A., Santos R.A. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacological Reviews*. 2014; 66: 1080–1105.
 24. Lin C.S., Pan C.H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 65: 1489–1508.
 25. Zhang J., Dong J., Martin M., He M., Gongol B., et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018; 198: 509–520.
 26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.
 27. Wang S., Guo F., Liu K., Wang H., Rao S., et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Research*. 2008; 136: 8–15.
 28. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *The Journal of Virology*. 2010; 84: 1198–1205.
 29. Haga S., Nagata N., Okamura T., Yamamoto N., Sata T., et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Research*. 2010; 85: 551–555.
 30. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005; 309: 1864–1868.
 31. White J.M., Delos S.E., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2008; 43: 189–219.
 32. Amraie R., Napoleon M.A., Yin W., Berrigan J., Suder E., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and

- endothelial cells. bioRxiv. 2020; 14: 2020.06.22.165803.
33. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. bioRxiv. 2020; 370: 856–860.
 34. Kerr J.R. Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection. Molecular Pathology. 1999; 52: 220–230.
 35. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Zhemkova O.V., Valiakhmetova L.Kh., Shaykhutdinova N.A., et al. Endothelial dysfunction in patients with coronavirus infection COVID-19. 2024; 2: 77–83.
 36. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. International Journal of Peptides. 2012; 2012: 256294.
 37. Kuznik B. I., Khavinson V. Kh., Linkova N. S. COVID-19: Impact on Immunity, Hemostasis and Possible Methods of Correction. Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences. 2020; 4: 51-63.
 38. Yoon H.E., Kim E.N., Kim M.Y., Lim J.H., Jang I., et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016; 2016: 6731093.
 39. Guan W.-Y., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 1708–1720.
 40. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 94: 91–95.
 41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395: 1417–1418.
 42. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiological Reviews. 2006; 86: 747–803.
 43. Abdul-Hafez A., Mohamed T., Omar H., Shemis M., Uhal B.D. The renin angiotensin system in liver and lung: Impact and therapeutic potential in organ fibrosis. Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. 2018; 5: 00160.
 44. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005; 436: 112–116.
 45. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020; 116: 1097–1100.

Информация об авторах:

1. **Афанасьев Роман Михайлович**, ассистент кафедры патологической анатомии, аспирант кафедры патологической физиологии, e-mail: crypsydromus@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-7035-6259, ResearchIDs: MVW-7506-2025, AuthorID РИНЦ: 1228472.
2. **Шаповалов Константин Геннадьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, ResearcherID: W-3461-2017, AuthorID РИНЦ: 636196, Scopus ID: 25423070400.

Author information:

1. **Afanasev R.M.**, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, e-mail: crypsydromus@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-7035-6259, ResearchIDs: MVW-7506-2025, AuthorID РИНЦ: 1228472.
2. **Shapovalov K.G.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-5176, ResearcherID: W-3461-2017, AuthorID РИНЦ: 636196, Scopus ID: 25423070400.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026