

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 ТИПА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© О.К. Викулова*, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Изучение роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в целом и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) в частности в патогенезе и течении вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), представляет особый интерес. Это связано не только с тем, что АПФ2 является рецептором для проникновения вируса в клетки-мишени. Гиперактивация РАС, характерная для пациентов с артериальной гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, рассматривается в качестве одного из наиболее вероятных факторов более тяжелого течения инфекции у лиц с сопутствующей патологией. Кроме того, влияние медикаментозной блокады РАС посредством ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) остается одной из наиболее обсуждаемых тем в литературе, посвященной COVID-19. В данном литературном обзоре представлены сведения о взаимодействии вируса и основных компонентов РАС и факторах, влияющих на уровень их экспрессии, о влиянии терапии иАПФ и БРА на исходы течения заболевания, а также представлены перспективы лечения данной инфекции с помощью рекомбинантного АПФ2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2; COVID-19; сахарный диабет; ренин-ангиотензиновая система; ангиотензинпревращающий фермент 2; ангиотензин 1-7; ангиотензин II; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина II

THE ROLE OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF VIRAL INFECTION COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

© Olga K. Vikulova*, Zamira T. Zuraeva, Liudmila V. Nikankina, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The role of renin-angiotensin system (RAS) in general and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in particular in the pathogenesis and course of viral infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) is of particular interest. This is due not only to the fact that ACE2 is a receptor for the virus the target cells. RAS hyperactivation in patients with arterial hypertension, cardiovascular disease and diabetes mellitus, is considered one of the most important factors for a more severe infection in persons with concomitant pathology. In addition, the effects of PAS blockage with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) remains one of the most discussed topics in the literature on COVID-19. This review presents the data on the interaction between the virus and the main components of RAS and the factors influencing their expression level, the impact of ACE inhibitors and ARBs therapy on the disease outcome, and presents the perspectives of the treatment with recombinant ACE 2.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; diabetes mellitus; renin-angiotensin system; angiotensin converting enzyme 2; angiotensin 1-7; angiotensin II; angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers

Согласно данным Центра системных наук и инженерии при Университете Джонса Хопкинса, на 17 июля 2020 г. зарегистрировано 13 810 534 подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром 2 типа) и 590 005 смертей во всем мире (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Количество новых случаев заболевания продолжает неуклонно расти. Несмотря на то что общая смертность от новой коронавирусной инфекции COVID-19 остается низкой (1,2–2,3%), пациенты с коморбидным фоном имеют более высокий риск тяжелого течения заболевания и смертности [1, 2].

Основными факторами риска тяжелого течения заболевания являются пожилой возраст и наличие

предшествующих хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), почечная недостаточность [3, 4].

Столкновение двух глобальных пандемий, COVID-19 и СД, привело к тому, что, согласно данным метаанализа JingYang, СД 2 типа (СД2) стал второй по частоте причиной смерти при COVID-19 (9,7%; 95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,2%) [5]. Согласно данным 88 медицинских центров в США, СД2 ассоциирован с четырехкратным повышением риска смерти при COVID-19 [6].

В ретроспективном многоцентровом исследовании 7337 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 из 19 госпиталей в провинции Хубей изучалась



взаимосвязь клинических исходов у пациентов с СД2 и COVID-19. По данным исследования, несмотря на проведение более «агрессивного» лечения COVID-19 и сопутствующих заболеваний, в группе пациентов с СД отмечались более выраженная лимфопения и нейтрофилез, а также более высокие значения интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина, фибриногена, Д-димера по сравнению с недиабетической группой [7]. У пациентов с СД2 также отмечалась более высокая частота развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (16,9% vs 7,2%), септического шока (16,9% vs 7,2%), острой сердечной недостаточности (7,3% vs 3,0%), острой почечной недостаточности (3,9% vs 0,8%), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (0,5% vs 0,2%) [7]. Наличие СД2 коррелировало с частотой развития этих осложнений даже после проведения поправок на возраст, пол и тяжесть течения COVID-19.

Среди возможных патофизиологических механизмов, объясняющих более тяжелое течение заболевания у больных СД, рассматриваются следующие особенности. Известно, что пациенты с СД больше предрасположены к развитию и генерализации инфекционных процессов по сравнению с людьми без диабета. Недовлетворительный гликемический контроль может приводить к нарушению системы врожденного и приобретенного иммунитета в ответ на вирусную инвазию и потенциальное вторичное бактериальное инфицирование [8]. Предшествующий провоспалительный статус больных СД характеризуется повышенными уровнями адипокинов и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)) даже в отсутствие иммуносупрессии, что также может способствовать более тяжелому течению вирусной инфекции [9]. Кроме того, СД2 ассоциирован с повышенным уровнем плазминогена, который может повышать вирулентность вируса [10]. Активная репликация вируса при СД также может быть обусловлена повышенным уровнем фурина – мембраносвязанной протеазы 1 типа, участвующей в процессе проникновения вируса в клетку [11].

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И АНГИОТЕНЗИН ПРΕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

Роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в целом и, особенно, участие ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в патогенезе развития и течения вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является одной из наиболее обсуждаемых тем в литературе.

В первую очередь это связано с тем, что АПФ2 является рецептором для проникновения вируса в клетки-мишени. В связи с чем возникли опасения, что более высокая экспрессия АПФ2 позволит вирусу активнее внедряться в клетки и вызывать более глубокое и тяжелое повреждение органов-мишеней, прежде всего – ткани легких, где этот рецептор находится в больших количествах. Это особенно актуально для пациентов с СД и ассоциированной патологией – АГ и ССЗ, для которых характерна гиперактивация РАС с повышением активности АПФ и продукции ангиотензина II (АТ II) – модулятора повреждения сосудов и тканей, что, наряду с метаболи-

ческими нарушениями и сопутствующим провоспалительным статусом, является крайне неблагоприятным фоном для более тяжелого течения вирусной инфекции.

СТРУКТУРА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

РАС представляет собой комплекс тканеспецифических и циркулирующих компонентов, регулирующих гемодинамические параметры, водный и электролитный гомеостаз организма. Схема РАС представлена на рис. 1.

АПФ и АПФ2 – ключевые ферменты РАС – характеризуются 60% структурной гомологичностью, но при этом абсолютно противоположным действием.

АПФ осуществляет конверсию ангиотензина I (АТ-I) в биологически активный октапептид – АТ-II, модулирующий множественные патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему и другие органы и ткани посредством взаимодействия с рецептором АТ-I.

В свою очередь, АПФ2 играет ключевую роль в регуляции негативных эффектов, обусловленных повышением активности АПФ и избыточной продукцией АТ-II.

Функции АПФ2 (см. рис. 1):

- деградация АТ-II с образованием ангиотензина 1-7 (АТ 1-7);
- гидролиз АТ-I с образованием ангиотензина 1-9 (АТ 1-9).

Именно АТ 1-7 работает в качестве основного контр-агента АТ-II, реализуя противоположные его действию протективные эффекты посредством взаимодействия с Mas-рецептором органов и тканей (вазодилатирующий, противовоспалительный и антиатерогенный). Кроме того, АПФ2 гидролизует АТ-I в АТ 1-9, мало изученный пептид, который тоже может быть преобразован в АТ 1-7, но уже вследствие действия АПФ, а не АПФ2. Предполагается, что АТ 1-9 стимулирует высвобождение брадикинина в эндотелии и обладает антигипертрофическим действием в сердце и сосудах.

Компоненты обоих путей РАС ко-экспрессируются в большинстве тканей и систем и взаимодействуют как паракринно, так и аутокринно. Баланс соотношения между этими сигнальными путями определяет, произойдет ли в ответ на патологический стимул повреждение ткани или процесс будет развиваться по защитному механизму.

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 В ПРОНИКНОВЕНИИ ВИРУСА SARS-COV-2 В КЛЕТКУ

Полногеномное секвенирование и филогенетический анализ показали, что SARS-CoV-2 относится к семейству бета-коронавирусов того же подрода, что и вирус SARS. По данным Hoffmann и Walls, структура области рецепторсвязывающего гена SARS-CoV-2 очень схожа с таковой у SARS. Оба вируса используют АПФ2 в качестве рецептора для проникновения в клетки-мишени [12].

На первом этапе проникновения вируса в клетку происходит связывание N-терминального конца вирусной субъединицы S1 с АПФ2. На втором ключевом этапе происходит расщепление вирусных субъединиц S1 и S2 под воздействием трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), которая стехиометрически схожа с рецептором АПФ2 (рис. 2) [13]. Расщепление вирусного белка под влиянием TMPRSS2 является очень важным этапом,

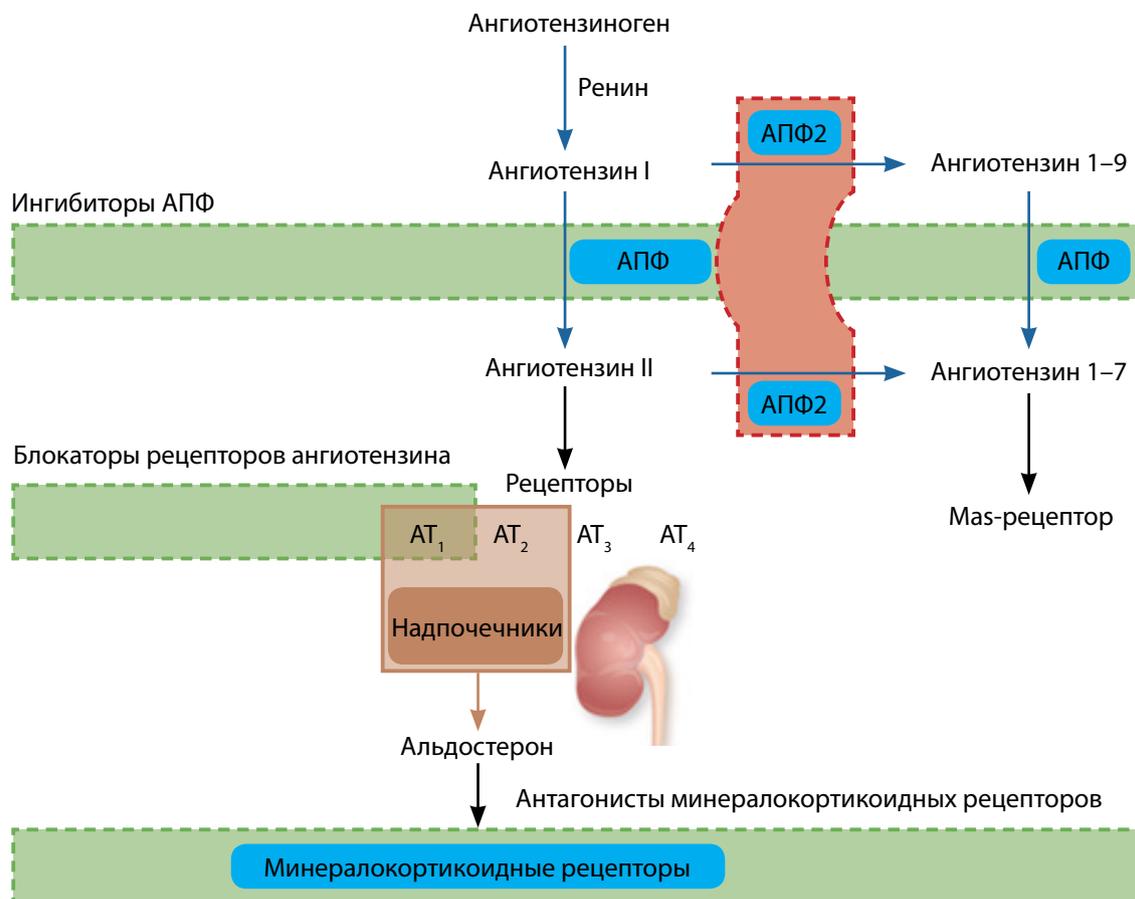


Рис. 1. Схема ренин-ангиотензиновой системы [54].

поскольку после отщепления S1-субъединицы оставшаяся S2-субъединица претерпевает конформационные изменения, приводящие к окончательному слиянию вирусной мембраны и мембраны клетки-хозяина, что обеспечивает проникновение вируса в клетку, высвобождение его содержимого, репликацию и инфицирование других клеток. Значимость TMPRSS2 в развитии процесса также подтверждается тем фактом, что проникновение SARS-CoV и SARS-CoV-2 частично блокируется камостат мезилатом – ингибитором TMPRSS2 [12].

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА SARS-COV-2

Вирус SARS-CoV-2 использует АПФ2 не только в качестве рецептора, но и в дальнейшем модулирует его активность, снижая экспрессию АПФ2 в тканях, что приводит к накоплению AT-II и ослаблению протективных эффектов AT 1-7.

Функционально различают две формы АПФ2 [14] (рис. 2):

1. полноцепочечная мембраносвязанная форма АПФ2 – содержит трансмембранный домен и внеклеточный домен, являющийся рецептором SARS-CoV-2;
2. растворимая форма АПФ2 – представляет собой отщепленный внеклеточный фрагмент фермента, который не имеет мембранного крепления и циркулирует в крови.

Основной регулятор тканевой и циркулирующей форм АПФ2 – металлопротеиназа ADAM17 (a disintegrin

and metalloproteinase 17) (см. рис. 2). Этот фермент расщепляет тканевую мембраносвязанную форму АПФ2 и высвобождает в циркуляцию растворимую форму АПФ2, при этом важно отметить, что оставшаяся закрепленной в мембране часть становится каталитически неактивной [15]. Это имеет принципиальное значение, поскольку именно тканевая форма АПФ2 преобразует повреждающий AT-II в защитный AT 1-7. Изменение соотношения между мембраносвязанной и плазменной формами фермента приводит к накоплению AT-II, повреждающее действие которого обусловлено активацией оси: АПФ → AT-II → рецептор AT-1 (см. рис. 1).

Существует гипотеза, что вирус SARS-CoV-2 активирует ADAM17 и, таким образом, способствует развитию дисбаланса плазменного и тканевого АПФ2 и связанных с этим негативных эффектов. Кроме того, считается, что интернализация и отщепление растворимой формы АПФ2 с поверхности клетки является пусковым сигналом для подавления экспрессии АПФ2 в тканях [16].

НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ АПФ → AT-II → AT-I РЕЦЕПТОР

Биологические эффекты AT-II характеризуются не только вазоконстрикторным эффектом и стимулирующим воздействием на выработку альдостерона, но, как было показано в ряде экспериментальных и клинических исследований, развитием дисфункции и гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, эндотелиальной дисфункции, активации воспаления, оксидативного стресса и повышением коагуляции [17–20].

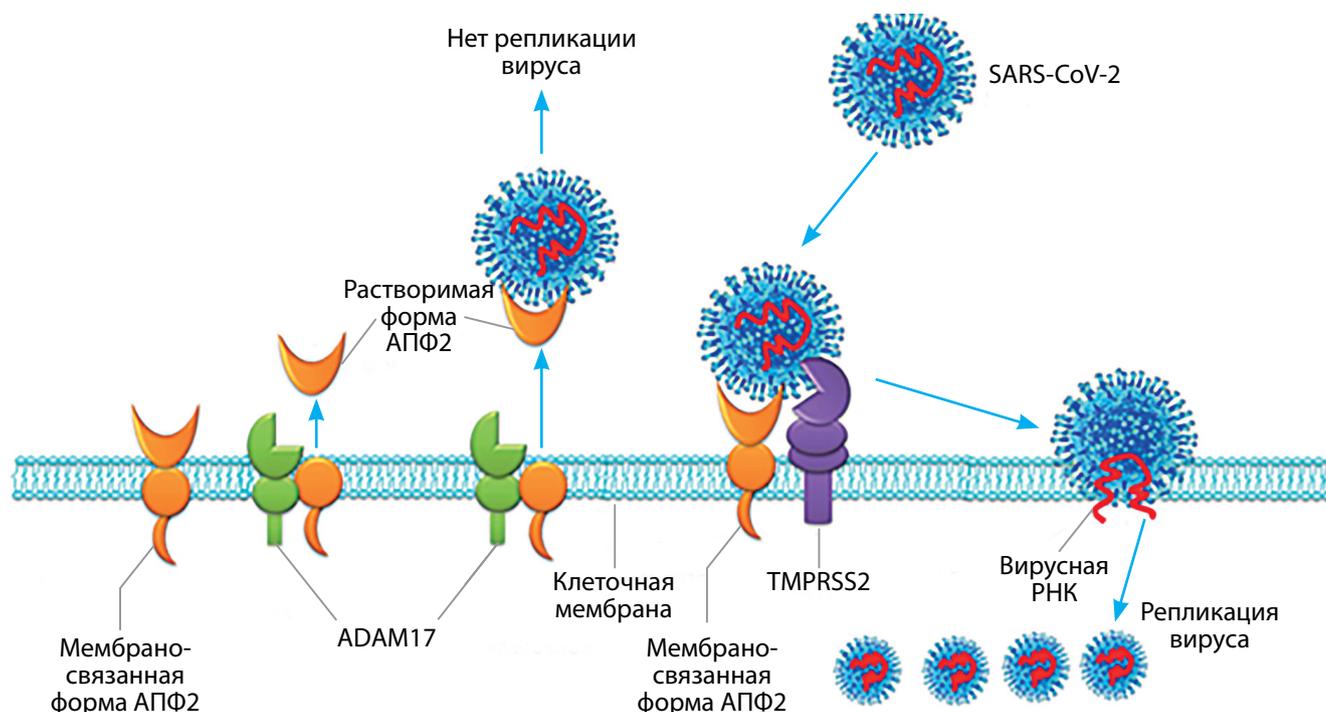


Рис.2. Взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы и SARS-CoV-2 [адаптировано из 16]: TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза, расщепляет вирусный белок, а также отщепляет С-терминальный фрагмент от АПФ2, обеспечивая проникновение вируса SARS-CoV2 в клетки-мишени; ADAM1 – металлопротеиназа, расщепляет тканевую мембраносвязанную форму и высвобождает в циркуляцию растворимую форму АПФ2; мембраносвязанная форма АПФ2 – взаимодействует с рецепторсвязывающим доменом гликопротеина шипа SARS-CoV2; растворимая форма АПФ2 – регулирует иммунный ответ, действуя в качестве «перехватчика» вируса, предотвращая его связывание с рецептором мембраносвязанной формы АПФ2.

На начальном этапе воспалительного ответа происходит привлечение циркулирующих воспалительных клеток в эндотелий и субэндотелиальное пространство через рАТ1-опосредованную активацию экспрессии Е-селектина, Р-селектина, IL-8, СС-хемокинового лиганда (CCL5, также известного как RANTES) и CCL2 (известного как моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)) в эндотелиальных клетках [21, 22]. Другим важным эффектом АТ-II является увеличение продукции активных форм кислорода через рАТ1-опосредованную активацию НАДФН-оксидазы в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов [23]. В условиях инфекции SARS-CoV-2 АТ-II приводит к гиперактивации иммунитета с развитием «цитокинового шторма» или синдрома активации макрофагов, также известного как вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, характеризующегося повышенной продукцией ИЛ-6, ФНО-α и других провоспалительных цитокинов [24, 25, 26].

ПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ АПФ2→АТ 1-7→MAS-РЕЦЕПТОР

АПФ2 реализует протективные биологические эффекты благодаря нивелированию патологических эффектов АТ-II не только вследствие его деградации под влиянием фермента, но также посредством активации контррегуляторной оси: АПФ2→ангиотензин 1-7→Mas-рецептор (см. рис. 1) [20]. Mas-рецепторы экспрессируются на поверхности гладкомышечных клеток бронхов и альвеолярного эпителия [27]. По данным экспериментальных и клинических исследований, ангиотензин 1-7 оказывает противовоспалительный эффект вследствие уменьшения инфильтрации лимфоцитами и нейтрофилами, периваскулярного и перибронхиального воспаления,

а также предотвращает развитие фиброза и оказывает антитромботический эффект [28, 29, 30]. Среди эндокринных эффектов можно отметить улучшение секреции инсулина поджелудочной железой благодаря улучшению кровотока и уменьшению фиброза [31, 32].

ПРОТИВОРЕЧИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Итак, что же происходит с РАС при COVID-19? И что является основным патогенетическим механизмом прогрессирования и тяжести поражения – гиперактивация системы или же ее дефицит, а следовательно, нужно ее подавлять или, напротив, стимулировать? Однозначных ответов на эти вопросы к настоящему времени не найдено. Тем не менее ключом к пониманию противоречий дуалистической роли РАС в патогенезе течения SARS-CoV-2 могут служить различия тканевой (мембраносвязанной) и плазменной (растворимой) форм АПФ2. В условиях инфицирования происходит усиление расщепления мембраносвязанной формы и изменение баланса в пользу плазменного АПФ2, что ведет к накоплению АТ-II и реализации его многочисленных повреждающих эффектов. В свою очередь, протективные эффекты, связанные с тканевым АПФ2 и образованием ангиотензина 1-7, напротив, блокируются. При этом гиперактивация и высокий уровень АПФ2 в плазме крови фактически отражают дефицит АПФ2 в тканях. В свою очередь, продолжающаяся виремия и репликация вируса приводят к снижению экспрессии тканевой АПФ2, как было показано в исследованиях на клеточных культурах, что усугубляет дефицит тканевой РАС [33].

Однако и в отношении абсолютно негативной роли избыточной продукции плазменной АПФ2 нет единого мнения. Новые данные позволяют надеяться, что мы можем рассматривать АПФ2 в качестве союзника в борьбе против COVID-19. Так, авторы одной из публикаций предполагают, что растворимая форма может выступать в качестве «перехватчика» вируса, предотвращая его связывание с рецептором мембраносвязанной формы АПФ2, тем самым снижая вирусную нагрузку [34]. Эту гипотезу подтверждают экспериментальные исследования *in vitro* на клеточной линии почек, показавшие, что введение растворимой формы АПФ2 блокирует репликацию вируса SARS-CoV. В таком контексте использование рекомбинантного человеческого АПФ2 может быть предложено в качестве средства потенциально эффективной терапии для предупреждения развития или ограничения прогрессирования коронавирусной инфекции [15].

ФАКТОРЫ ЭКСПРЕССИИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2

Среди факторов, определяющих различия экспрессии и уровня АПФ2, рассматриваются тканеспецифичность, пол, возраст, прием лекарственных препаратов, а также различные генетические модификации, в том числе, полиморфизм гена *ACE2*.

Клинические факторы

Степень экспрессии фермента в различных тканях может различаться. Известно, что АПФ2 экспрессируется преимущественно в клетках легких, кишечника, почек и кровеносных сосудов [35]. Последние исследования также показали высокую экспрессию фермента в клетках слизистой полости рта [36]. По данным ретроспективного исследования клиники Mount Sinai, у 305 пациентов в возрасте от 4 до 60 лет экспрессия АПФ2 в клетках эпителия полости носа у детей была значимо ниже, повышаясь с увеличением возраста [37]. Так, известно, что снижение экспрессии АПФ2 в легких с возрастом более выражено у мужчин, чем у женщин [38, 39]. Различные патологические состояния также характеризуются различной степенью дефицита АПФ2, например, СД ассоциирован со снижением экспрессии фермента, возможно, вследствие эффекта гликозилирования [40, 41].

Генетические факторы (полиморфизм гена *ACE*)

Как возможное объяснение различной степени экспрессии и уровня АПФ2 в тканях может рассматриваться влияние генетических факторов, среди которых различают: 1) мутации гена *ACE2*; 2) транскрипционные варианты экспрессии мРНК *ACE2*; 3) посттранскрипционные модификации рецептора АПФ2 после связывания с вирусом (например, N-гликозилирование); 4) возможные мутации белка АПФ2 [42].

Так, в исследовании Leeds Family Study оценивалась активность АПФ, АПФ2 и нейтральной эндопептидазы в плазме 534 участников. Было выявлено, что 67% фенотипических вариантов циркулирующего АПФ2 могут быть обусловлены различными генетическими вариантами *ACE2* [43]. Было показано, что полиморфизм rs2106809 гена *ACE2* может оказывать непосредственное влияние на уровень АПФ2 в сыворотке. Так, уровень последнего

был значимо выше при *CC*- или *CT*-генотипе по сравнению с *TT*-генотипом.

По данным итальянского исследования *in silico*, не было выявлено взаимосвязи между полом и генетическими вариантами *ACE2*, которые могли бы объяснить имеющиеся половые различия в тяжести течения SARS-CoV-2 в итальянской популяции [44]. Единственные различия были выявлены для однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs2285666 (также называемого G8790A), с частотой редкого А аллеля 0,2 среди европейской популяции и 0,55 в Восточной Азии. Ранее данный вариант активно изучался в качестве потенциального фактора риска развития АГ, СД2 и коронарной болезни [45, 46]. Большой интерес представляют выявленные половые различия между экспрессией *TMPRSS2* и его генетическими вариантами. В частности, экзонный вариант p.Val160Met и 2 гаплотипа продемонстрировали значимые различия в итальянской и азиатской популяции. Наиболее часто встречающийся «европейский» гаплотип (SNPs rs463727, rs34624090, rs55964536, rs734056, rs4290734, rs34783969, rs11702475, rs35899679, rs35041537) практически отсутствовал в азиатской популяции. Предполагается, что наличие данного гаплотипа повышает андрогензависимую экспрессию *TMPRSS2*. Второй вариант гаплотипа, который также ассоциирован с повышенной экспрессией *TMPRSS2*, характеризуется 3 вариантами SNPs (rs2070788, rs9974589, rs7364083), который также встречался значительно чаще в европейской популяции. Поскольку активация гена *TMPRSS2* происходит под влиянием андрогенов, было предположено, что у мужчин может отмечаться повышенная экспрессия *TMPRSS2* в легких, что обеспечивает более легкое проникновение вируса в клетки.

Также имеются единичные сообщения, указывающие на взаимосвязь rs2285666 с уровнем АПФ2 в сыворотке крови, экспрессия фермента у носителей А/А-генотипа на 50% выше, чем у носителей G/G-генотипа [47].

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ РЕНИН- АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ И COVID-19

Препараты, воздействующие на РАС (ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов АТ-II (БРА)), являются одними из наиболее часто назначаемых в мире для лечения АГ, ССЗ и хронической болезни почек (ХБП), в том числе у пациентов с СД, в связи с высоким уровнем доказательности по снижению рисков терминальных исходов и смертности. Механизм действия этих классов обусловлен блокированием неблагоприятных эффектов, связанных с гиперактивацией РАС, повышением активности АПФ и избыточной продукцией АТ-II, опосредованных взаимодействием с рецепторами АТ-I.

Особенности инфицирования SARS-CoV-2, обусловленные связыванием вируса с рецептором АПФ2, способствовали появлению особой осторожности в отношении рисков продолжения терапии блокаторами РАС при COVID-19 [48]. Было высказано предположение, что терапия иАПФ и БРА может приводить к повышению экспрессии фермента в дыхательных путях, легких и других тканях, тем самым увеличивая риск заражения [49, 50, 51].

Надо признать, что эти опасения имеют рациональную основу, обусловленную структурной

гомологичностью АПФ и АПФ2, а именно: одной общей каталитической металлопептидазой, обладающей 42% сходством с каталитическим доменом АПФ. Однако, несмотря на наличие структурного сходства, ферменты обладают различной энзиматической активностью – АПФ2 функционирует как карбоксипептидаза, АПФ – как дипептидаза. Таким образом, блокаторы РАС, воздействуя на АПФ, не оказывают влияния на активность АПФ2 [52]. Тем не менее эта тема стала предметом наиболее активных исследований для обоснования тактики ведения данной категории пациентов.

В работе Milne оценивали экспрессию АПФ2 и двух клеточных протеаз – TMPRSS2 и ADAM17 – в 1051 образце тканей легких [53]. Исследование показало, что использование блокаторов РАС было ассоциировано со значительным снижением экспрессии АПФ2 и TMPRSS2, но не было связано с экспрессией ADAM17. Ни кардиометаболические заболевания, ни терапия иАПФ не сопровождалась нарушением экспрессии этих генов. По данным исследования, на двух независимых когортах пациентов с сердечной недостаточностью установлено, что прием иАПФ и БРА не сопровождается повышением концентрации АПФ2 в плазме крови [54].

Результаты одного из наиболее крупных на данный момент фармакоэпидемиологических исследований de Abajo на 1139 пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19 продемонстрировали, что использование блокаторов РАС не ассоциировано с увеличением риска госпитализации (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,77–1,15), развития тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной терапии, или летального исхода (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,80–1,47) при сравнении с другими антигипертензивными препаратами. На полученные результаты не влияли возраст, пол или сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Напротив, при использовании блокаторов РАС по сравнению с другими антигипертензивными препаратами отмечалось почти двукратное снижение неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,34–0,80) [55].

Эти данные созвучны результатам нашего анализа по данным Федерального регистра СД у 309 пациентов с СД2, показавшего, что применение блокаторов РАС (иАПФ или БРА) снижает риски развития летального исхода на 64% (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,18–0,74; $p=0,004$) [56]. Результаты еще двух исследований подтверждают протективный

эффект блокаторов РАС в отношении развития осложнений и смерти пациентов с COVID-19 по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [57, 58].

Таким образом, в настоящее время не выявлено доказательств негативного влияния блокаторов РАС при COVID-19. Более того, начинается активное изучение протективной роли этих препаратов в формате рандомизированных исследований. Так, в двух стартовавших клинических исследованиях (NCT04311177 и NCT04312009) планируется оценить влияние БРА (лозартана) на уменьшение повреждения легких у пациентов с COVID-19 [59, 60]. В качестве других потенциальных терапевтических агентов рассматриваются и другие компоненты РАС – рекомбинантный растворимый АПФ2 и ангиотензин 1-7 [34, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные к настоящему времени сведения позволяют говорить, что РАС, особенно локальная РАС легких и дыхательных путей, играет центральную роль в патогенезе развития и прогрессирования COVID-19. При этом ключевое значение в механизме повреждения может быть связано с изменением баланса между мембраносвязанной и растворимой формами АПФ2, приводящим к дефициту протективного действия фермента на уровне тканей.

Идентификация сложного паттерна факторов, определяющих разную степень экспрессии и активности АПФ2, в том числе популяционных, клинических и индивидуальных генетических особенностей, может стать основой потенциального терапевтического воздействия на модифицируемые факторы риска при COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа в рамках научной деятельности ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

Участие авторов. Викулова О.К. – написание, редактирование и финальное утверждение статьи; Зураева З.Т. – написание, редактирование текста статьи; Никанкина Л.В. – редактирование и финальное утверждение текста статьи; Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Wu Z, McGoogan JM. 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. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1–11. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813–821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

8. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201–211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>
9. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26(3–4):259–265. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>
10. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065–1075. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>
11. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* 2018;284(4):377–387. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12783>
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
13. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, 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: <https://doi.org/10.1128/JVI.02232-10>
14. Peci S, Inzirillo F, Peci F. The role of soluble recombinant ACE2 in SARS-CoV-2 patients. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine.* 2020;9(7):17–22.
15. 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: <https://doi.org/10.3390/v12050491>
16. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):305–307. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>
17. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2013;77(2):301–308. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1544>
18. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313–1326. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>
19. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):291–294. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>
20. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. 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: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
21. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2(7):247–257. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>
22. Mateo T, Abu Nabah YN, Abu Taha M, et al. Angiotensin II-induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. *J Immunol.* 2006;176(9):5577–5586. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.9.5577>
23. Montezano AC, Cat AN, Rios FJ, Touyz RM. Angiotensin II and vascular injury. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(6):431. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0431-2>
24. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437–e445. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30121-1)
25. Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):2856–2864. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.237198>
26. Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res.* 2002;69(1):94–103. doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.10253>
27. Magalhães GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, et al. Angiotensin-(1–7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol.* 2015;172(9):2330–2342. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13057>
28. Li Y, Cao Y, Zeng Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1–7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- κ B pathways. *Sci Rep.* 2015;5:8209. doi: <https://doi.org/10.1038/srep08209>
29. Meng Y, Yu CH, Li W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1–7)/Mas axis protects against lung fibrosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(4):723–736. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0451OC>
30. Pai WY, Lo WY, Hsu T, et al. Angiotensin-(1–7) inhibits thrombin-induced endothelial phenotypic changes and reactive oxygen species production via NADPH Oxidase 5 downregulation. *Front Physiol.* 2017;8:994. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00994>
31. Santos RA, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on Angiotensin-(1–7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505–553. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
32. Yuan L, Li Y, Li G, et al. Ang(1–7) treatment attenuates β -cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):931–937. doi: <https://doi.org/10.3275/8951>
33. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol.* 2012;93(Pt 9):1924–1929. doi: <https://doi.org/10.1099/vir.0.043919-0>
34. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clinical Science.* 2020;134(5):543–545. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200163>
35. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. 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: <https://doi.org/10.1002/path.1570>
36. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
37. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427–2429. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>
38. Xie X, Chen J, Wang X, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006;78(19):2166–2171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
39. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548–551. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
40. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
41. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):62–68. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328341164a>
42. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):425–435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
43. Rice GI, Jones AL, Grant PJ, et al. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension.* 2006;48(5):914–920. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000244543.91937.79>
44. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *medRxiv.* 2020;03.30.20047878. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>
45. Chaouxin J, Daili S, Yanxin H, et al. The influence of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(19):2654–2659.
46. Yang M, Zhao J, Xing L, Shi L. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: A meta-analysis involving 14,122 patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):1240–1244. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320314549221>
47. Wu YH, Li JY, Wang C, et al. The ACE2 G8790A polymorphism: involvement in Type 2 diabetes mellitus combined with cerebral stroke. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(2):e22033. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22033>

48. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
49. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa041. doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
50. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801–1803. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
51. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
52. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004;383(Pt 1):45–51. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20040634>
53. Milne S, Yang CX, Timens W, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):e50–e51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30224-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30224-1)
54. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810–1817. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
55. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020;395(10238):1705–1714. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)
56. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 112–123. [Shestakova MV. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problemy endocrinologii.* 2020;66(1):112–123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
57. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–1681. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
58. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, et al. ACE-inhibitors and Angiotensin-2 Receptor Blockers are not associated with severe SARS- COVID19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788>
59. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21656. doi: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
60. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. *J Hypertens.* 2020;38(6):1190–1191. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002469>
61. Peiró C, Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection? *Circulation.* 2020;141(21):1665–1666. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047297>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; eLibrary SPIN: 6002-0455

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 242–249. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12501>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Shestakova MV. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(3):242–249. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12501>