

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

Обзорная статья

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ COVID-19

© М.М. Забежинский, А.А. Семенова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Забежинский М.М., Семенова А.А. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 99–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

В период пандемии, вызванной SARS-CoV-2, выяснилось, что сердечно-сосудистые заболевания являются важным фактором риска развития COVID-19. В то же время оказалось, что у пациентов, не страдавших сердечно-сосудистой патологией до заражения SARS-CoV-2, часто возникали сердечно-сосудистые осложнения в виде миокардитов, аритмий, сердечной недостаточности. Чрезвычайно актуальным представляется выяснение патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии. Анализ данных научной литературы дает основания полагать, что дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), выражающийся в гиперпродукции ангиотензина-II (Анг-II) и дефиците ангиотензина 1-7 (Анг 1-7), определяется как важное связующее патогенетическое звено, обуславливающее коморбидность COVID-19 и кардиоваскулярной патологии. Согласно современным представлениям РААС считается сложной, многокомпонентной, многоуровневой, двухосевой системой, обладающей как кардио- и вазопротективными (ось АПФ-2/Анг1-7/MasR), так и кардио- и вазоповреждающими эффектами (ось АПФ/Анг-II/AT1R). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, уже имеется дисбаланс РААС, характеризующийся гиперпродукцией «кардиотоксичного» Анг-II. Коронавирус, взаимодействуя с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) — важным компонентом кардиопротективной оси РААС — и снижая его количество и активность, усиливает этот дисбаланс, что усугубляет поражение сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, дисбаланс РААС может приводить к дисбалансу в калликреин-кининовой системе с накоплением повышающего сосудистую проницаемость des-Arg9-брадикинина, потенцировать воспаление, создавать предпосылки для развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии и острого респираторного дистресс-синдрома. В патогенетической терапии коронавирусной инфекции, осложненной поражениями сердечно-сосудистой системы, может оказаться целесообразным использование лекарственных средств, корректирующих изменения в РААС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система; COVID-19; сердечно-сосудистые заболевания.

Поступила: 12.12.2022

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

Review Article

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN COVID-19

© Mikhail M. Zabezhinsky, Anastasia A. Semenova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zabezhinsky MM, Semenova AA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of cardiovascular complications in COVID-19. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):99–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

During the pandemic caused by SARS-CoV-2, cardiovascular disease has been found to be an important risk factor for COVID-19. At the same time, it turned out that patients who did not suffer from cardiovascular pathology before infection with SARS-CoV-2 often had cardiovascular complications in the form of myocarditis, arrhythmias, and heart failure. It is extremely important to elucidate the pathogenetic mechanisms that determine the relationship between COVID-19 and cardiovascular pathology. Analysis of the data of the scientific literature suggests that an imbalance in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), expressed in the hyperproduction of angiotensin II and the deficiency of angiotensin 1-7, is an important factor in the pathogenetic link that causes comorbidity of COVID-19 and cardiovascular pathology. According to modern concepts, the RAAS is a complex, multicomponent, multi-level, two-axis system that has, both cardio- and vasoprotective (ACE2/Ang1-7/MasR axis) and damaging effects on the heart and blood vessels (ACE/Ang II/AT1R axis). Patients with cardiovascular diseases, as a rule, already have an imbalance of the RAAS, characterized by hyperproduction of “cardiotoxic” angiotensin II. Coronavirus, interacting with ACE2 – an important component of the cardioprotective axis of RAAS, and reducing its quantity and activity, increases this imbalance, which aggravates the damage to the cardiovascular system. In addition, an imbalance of RAAS can lead to an imbalance in the kallikrein-kinin system with the accumulation of vascular permeability-increasing des-Arg9-bradykinin, potentiate inflammation, create prerequisites for the development of COVID-19 associated coagulopathy and acute respiratory distress syndrome. In the pathogenetic therapy of coronavirus infection, complicated by lesions of the cardiovascular system, it may be advisable to use drugs that correct changes in the renin-angiotensin-aldosterone system.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system; COVID-19; cardiovascular diseases.

Received: 12.12.2022

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Эпидемия COVID-19, охватившая мир с начала 2020 г., поставила перед медицинским сообществом целый ряд острых вопросов, от решения которых зависит жизнь и здоровье многочисленных пациентов. Один из таких вопросов касается механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции [4, 9, 10, 15, 16, 135]. С решением этого вопроса неразрывно связана разработка эффективных методов лечения сердечно-сосудистой патологии (ССП) при COVID-19.

Эпидемиологические исследования, проведенные во время пандемии, показали, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важным фактором риска развития COVID-19 [1, 5, 50, 67, 87, 136, 138]. Так, артериальная гипертензия (АГ) ассоциировалась с двукратным увеличением риска смерти от коронавирусной инфекции в сравнении с пациентами без нее, причем среди пациентов с АГ значительно более высокий уровень смертности был в группе, которая не получала антигипертензивную терапию (7,9 % против 3,2 %) [67]. АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца в анамнезе предрасполагали к развитию тяжелых тромботических осложнений у больных COVID-19 [5, 7, 11, 20, 21, 23, 30, 33, 41, 134]. В то же время выяснилось, что у пациентов, не страдавших ССЗ до заражения SARS-CoV-2, в ходе перенесения COVID-19 появлялись сердечно-сосудистые осложнения в виде миокардита, сопровождавшегося повышением уровня тропонина I (12–28 % пациентов), аритмий (9–17 %) и острой сердечной недостаточности (3–33 % пациентов) [2, 12, 28, 75, 87, 88, 113, 133]. 12-летние наблюдения за 25 пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию в 2003 г., выявили наличие кардиоваскулярной патологии у 44 % переболевших [138].

Анализ эпидемиологических данных показывает, что ССП и COVID-19 могут быть связаны между собой и взаимно утяжелять друг друга. Учитывая, что входными воротами SARS-CoV-2 (как и коронавируса, вызвавшего эпидемическую вспышку в 2003 г.) является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) — важный компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 6, 13, 14, 26, 70, 89, 92, 124] и, принимая во внимание многочисленные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о важной роли дисбаланса РААС в кардиоваскулярной патологии [17, 27, 36, 37, 40, 85, 101, 105], можно предположить, что именно изменения РААС являются связующим патогенетическим звеном между COVID-19 и ССП. В настоящем обзоре-аналити-

ческом исследовании мы попытались на основе данных научной литературы изучить и сопоставить изменения РААС при COVID-19 и ССЗ, обосновать значение дисбаланса РААС как связующего звена между кардиоваскулярной патологией и коронавирусной инфекцией.

Эволюция представлений о РААС: от простой системы с однозначным, преимущественно прессорным действием, до многоуровневой и многовекторной сложной системы с разнонаправленными и тонко сбалансированными краткосрочными и долгосрочными эффектами

Со времени открытия ренина в 1898 г. выдающимся шведско-финским физиологом R. Tigerstedt в соавторстве с его учеником P.G. Bergman [121], положившим начало исследованию РААС, представления о механизмах, компонентах и эффектах этой системы претерпели значительные изменения. Robert Tigerstedt вводил экстракты гомогенизированных почек кроликам и наблюдал повышение системного артериального давления (АД). Ученый установил, что только экстракты коры почек, а не мозгового вещества, вызывают эти эффекты. Он также гениально предположил, что продукция ренина играет важную роль в механизмах развития гипертрофии миокарда левого желудочка [38, 121]. Как это часто бывает в истории науки, открытие ренина, в силу целого ряда обстоятельств, около 40 лет оставалось без должного развития [38]. И только в конце 30-х годов XX в. две независимые группы исследователей во главе с E. Braun-Menendez и I. Page [96, 103] на экспериментальной модели АГ H.J. Goldblatt [71] вновь открыли ренин, определив, что это фермент, отщепляющий пептид от субстрата. Продукт действия ренина, обладающий прессорным эффектом и первоначально именовавшийся гипертензином или ангиотонином, был в конечном итоге назван ангиотензином [38]. В 50-е годы XX в. были открыты 2 формы ангиотензина: ангиотензин I (Анг-I) и ангиотензин II (Анг-II) [115], а в 60-е, благодаря работам J.H. Laragh и соавт. [90], было показано, что Анг-II — это трофический гормон для секреции альдостерона. Таким образом, к началу второй половины XX в. сложились так называемые классические представления о РААС. Согласно этим представлениям активация РААС, возникающая при ишемии почек, низкой концентрации Na, активации симпатической нервной системы, приводит к запуску последовательности протеолитических реакций (ангиотензиноген — Анг-I — Анг-II) с образованием основных эффекторов — Анг-II и альдостерона,

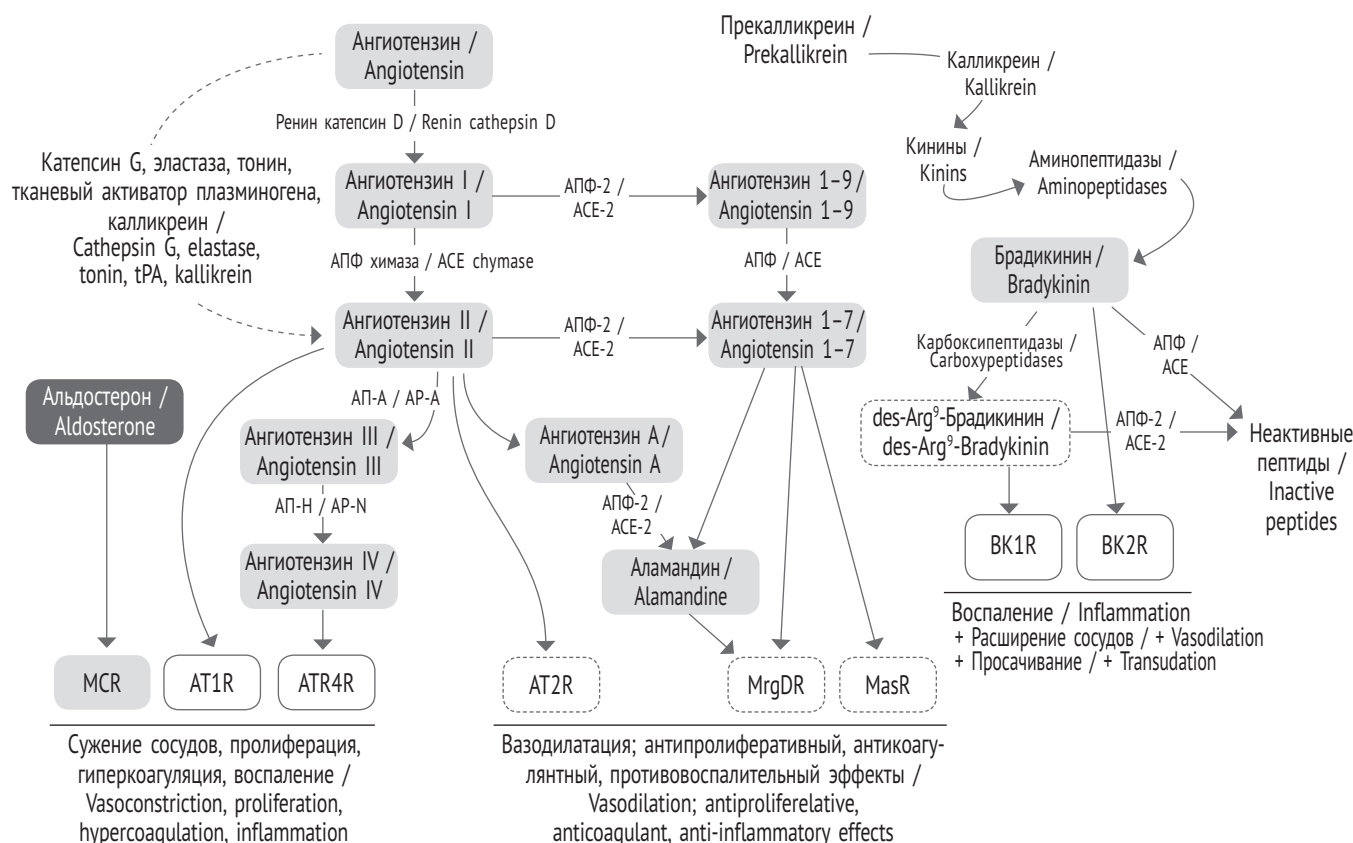


Рис. 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система — сложная двухосевая система. Ось [АПФ/Ang-II/AT1R] обозначена темно-серым цветом, ось [АПФ-2/Ang 1–7/MasR] — светло-серым цветом, а также их основные эффекты при воздействии на определенные рецепторы. Справа вверху приведена краткая схема калликреин-кининовой системы и участие АПФ, АПФ-2. АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; АП-А — аминопептидаза А; АП-Н — аминопептидаза N; MCR — минералокортикоидный рецептор; AT1,2,4 R — рецепторы к ангиотензину-II 1, 2 и 4-го типа соответственно; MasR — Mas-рецептор; MrgdR — Mrgd-рецептор; BK1,2 R — брадикининовые рецепторы 1-го и 2-го типа соответственно

Fig. 1. Renin-angiotensin-aldosterone system is a complex two-axis system. The [ACE/Ang-II/AT1R] axis is indicated in dark gray, the [ACE-2/Ang 1–7/MasR] axis is indicated in light gray, as well as their main effects when exposed to certain receptors. At the top right is a brief diagram of the kallikrein-kinin system and the participation of ACE, ACE-2. ACE-2 — angiotensin converting enzyme 2; AP-A — aminopeptidase A; AP-N — aminopeptidase-N; MCR — mineralocorticoid receptor; AT1,2,4 R — angiotensin-II receptors of the types 1, 2, 4, respectively; MasR — Mas-receptor; MrgdR — Mrgd-receptor; BK1,2 R — bradykinin receptors of the types 1, 2, respectively

вызывающих вазоконстрикцию и усиливающих реабсорбцию Na в почках (рис. 1). Стало понятно, что эта система может избыточно активироваться при ССП и вызывать повышение АД [69, 82]. В связи с этим приступили к разработке средств, ингибирующих РААС: сначала ингибиторов АПФ, а затем и других препаратов [25, 31, 43, 55, 65, 100, 121].

Начиная с конца 80-х годов прошлого столетия, классические представления о РААС кардинальным образом меняются. Открывают целую группу компонентов, реализующих эффекты, противоположные эффектам Анг-II: ангиотензин 1–7 (Анг 1–7), ангиотензин 1–9 (Анг 1–9), аламандин, AT2R (рецепторы ангиотензина 2-го типа), Mas- и Mrgd-рецепторы, а в 2000-м году — АПФ-2 [38, 46, 48, 49, 53, 83, 86, 91, 92, 110, 111, 114, 123]. Складывается представление об альтернативной оси

РААС, в которой ключевую роль играет АПФ-2, превращающий Анг-II в Анг 1–7. Активация оси АПФ-2/Анг 1–7/MasR обуславливает вазодилатацию, натрийурез, антипролиферативный, антикоагулянтный и противовоспалительный эффекты [62, 71, 72, 76, 77, 84, 85, 114] (рис. 1).

В то же время исследования [39, 56, 58, 59, 111, 117], показавшие, что практически все компоненты РААС могут синтезироваться локально в органах, дают начало представлениям о тканевых РААС, существующих в сердце, сосудах, почках, эндокринных железах, головном мозге, поджелудочной железе и других органах. Таким образом, с открытием новых компонентов и эффектов системы ученые приходят к заключению о двух уровнях организации РААС — циркуляторном (плазменном) и тканевом. Полагают, что циркуляторная

РААС в основном ответственна за кратковременные гемодинамические эффекты, тогда как тканевые РААС обуславливают структурные изменения, в частности, гипертрофию, гиперплазию, фиброз [58, 59, 79, 80, 97, 99, 125, 127, 132]. При этом в физиологических условиях изменения на системном уровне могут подвергаться тонкой настройке в соответствии с потребностями органов, благодаря наличию тканевых РААС. В условиях же патологии дисбаланс РААС на циркуляторном уровне может усиливаться на органном. Фактически РААС представляет собой фрактальную структуру, использующую принцип самоподобия на организменном и органном уровнях.

Важной вехой в изучении структурных компонентов и механизмов РААС стало открытие бразильским ученым S. Ferreira в 1965 г. брадикинин-потенцирующего фактора в яде южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* [64]. Это открытие послужило толчком для разработки нового класса лекарств — ингибиторов АПФ [52] и в то же время показало, что АПФ, одновременно являясь кининазой, связывает механизмы РААС с калликреин-кининовой системой, а через нее и со всей сторожевой полисистемой плазмы крови, то есть с механизмами воспаления и гемостаза [51, 68, 94, 95, 98, 104, 108] (рис. 1).

Наконец, в 2003 г. выяснилось, что АПФ-2 представляют входные ворота для SARS-CoV, что открыло новую страницу, как в изучении РААС, так и в понимании патогенеза коронавирусной инфекции [89, 92, 106, 107].

Подводя краткий итог вышеизложенному, нужно отметить, что, согласно современным представлениям, РААС рассматривается как двухуровневая и двухосевая система. Синтез всех ее компонентов осуществляется как на тканевом, так и на системном (циркуляторном) уровнях. Пути синтеза этих компонентов выстраиваются в 2 основные антагонистические по эффектам оси: АПФ/Анг-II/AT1R и АПФ-2/Анг 1–7/MasR (рис. 1) [85, 112, 114, 120, 122, 126].

Роль РААС в развитии сердечно-сосудистой патологии

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся снижением сердечного выброса и снижением кровоснабжения почек, происходит гиперактивация так называемой классической оси РААС: ренин-АПФ-Анг-II-альдостерон. Под действием эффекторов этой системы происходит спазм сосудов, повышение АД, увеличение реабсорбции Na и повышение объема циркули-

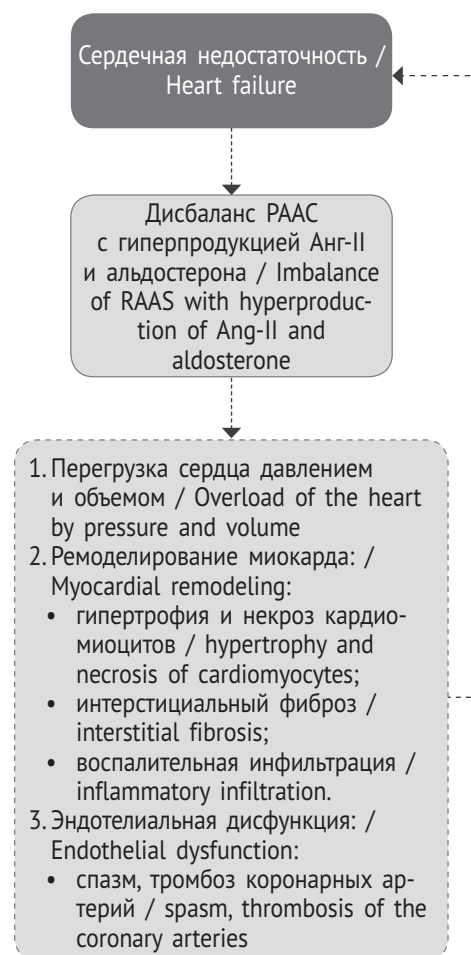


Рис. 2. Роль дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечной недостаточности

Fig. 2. The role of renin-angiotensin-aldosterone system imbalance in the pathogenesis of heart failure

рующей крови (ОЦК) [22, 37]. Вышеназванные гемодинамические эффекты увеличивают пред- и постнагрузку на сердце и усугубляют сердечную недостаточность, создавая порочный круг (рис. 2).

Однако развитие порочного круга обусловлено не только гемодинамическими эффектами РААС. Гиперпродукция Анг-II и альдостерона происходит не только системно в циркуляторном русле, но и локально в самом сердце (благодаря наличию тканевой РААС), и приводит к структурным изменениям в сердечной мышце (ремоделированию): фиброзу, гипертрофии, некрозу и апоптозу, а также может вызывать нарушение автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда, обуславливая возникновение аритмий [37, 44, 129–131] (рис. 2). Механизмы ремоделирования миокарда сложны и не до конца изучены. Анг-II и альдостерон вызывают активацию транскрипционных факторов, что,

в частности, приводит к увеличению экспрессии гена коллагена и его повышенному синтезу, увеличению продукции трансформирующего фактора роста- β , обладают провоспалительным эффектом, стимулируя продукцию фактора некроза опухоли-альфа, ингибитора активатора плазминогена 1, молекул клеточной адгезии и хемоаттрактантов [63, 102]. Механизмы аритмогенного действия эф-фекторов РААС связаны с изменением баланса Na и K, ионной проницаемости мембран кардиомио-цитов, с активацией симпатического звена вегета-тивной нервной системы и изменением чувстви-тельности барорецепторов [37].

В экспериментальных исследованиях было по-казано, что Анг-II и альдостерон в больших дозах являются кардиотоксинами. Так, в эксперименте на 90 крысах введение экзогенного Анг-II вызывало миоцитоллиз и пролиферацию фибробластов [119]. Аналогичные изменения возникали и при стимуля-ции продукции эндогенного Анг-II и альдостерона путем стенозирования почечной артерии. Примеча-тельно, что указанные патологические изменения предотвращались ингибитором АПФ — каптопри-лом [119].

Кроме прямого поражения сердца активация классической оси РААС ведет к дисфункции эн-дотелия и, в целом, к поражению микроциркуля-торного русла [8, 35]. Анг-II и альдостерон инги-бируют образование NO, увеличивают продукцию эндотелина-1 и продукцию свободных кислород-ных радикалов, вызывающих повреждение сосуди-стой стенки, что создает, согласно триаде Вирхо-ва, предпосылки для тромбообразования [37, 111] (рис. 2).

Таким образом, гиперактивация классической оси РААС ведет к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию гемодинамической (перегрузочной) и энергодинамической (миокар-диальной) сердечной недостаточности, формируя порочный круг [36, 109] (рис. 2). Степень акти-вации РААС определяет выживаемость пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [101].

Многочисленные клинические исследования и многолетняя клиническая практика успешного применения ингибиторов АПФ, блокаторов реце-пторов Анг-II, антагонистов альдостерона и ренина подтверждают патогенную роль гиперактивации РААС при ССЗ [105].

Присутствующие в сердце компоненты альтерна-тивной оси РААС (АПФ-2, Анг 1–7, Mas-рецепторы) в физиологических условиях уравнивают эф-фекты оси АПФ/Анг-II/AT1R [47, 66, 140]. Однако в условиях сердечной недостаточности этот баланс нарушается в пользу классического пути.

Изменения РААС при COVID-19

В 2003 г. выяснилось, что АПФ-2 являет-ся рецептором для SARS-CoV, вызвавшего эпи-демическую вспышку в Китае [29, 34, 92, 124], а в 2019 г. обнаружили, что SARS-CoV-2 также использует АПФ-2 для входа в клетки [45, 61, 70, 74, 118]. Оба вируса взаимодействуют с АПФ-2 посредством своего шипа — S (spike) протеина. Причем афинность к АПФ-2 в 10–20 раз выше у SARS-CoV-2, чем у SARS-CoV, что, возможно, обуславливает большую контагиозность COVID-19, в сравнении с SARS-CoV 2003 г. [42]. Для взаи-модействия S-протеина вируса с АПФ-2 необхо-димо праймирование этого белка сериновой про-теазой TMPRSS2, расположенной, как и АПФ-2, на мембране клетки. После взаимодействия виру-са с АПФ-2 происходит интернализация комплек-са вирус – рецептор внутрь клетки с последующим уменьшением количества мембранного АПФ-2 [19, 42, 114].

АПФ-2 широко представлен в тканях организма человека. Он экспрессируется в клетках слизистой оболочки носа, ротовой полости, кишечника, ды-хательных путей, легких, сердца и сосудов, почек, головного мозга, жировой ткани, эндокринных же-лезах, печени и существует как в мембранной, так и в растворимой форме [32, 47, 78, 81, 123, 128]. По химической структуре АПФ-2 — это цинксоде-жащая карбоксипептидаза, гомолог АПФ [124, 137]. В отличие от АПФ, отщепляющей дипептиды от С-концевых фрагментов субстрата (Анг-I), АПФ-2 может отщеплять только по одной аминокис-лоте. АПФ-2 не чувствителен к ингибиторам АПФ. Роль АПФ-2 в РААС заключается прежде всего в превращении Анг-II в Анг 1–7, который, взаимо-действуя с Mas- и MrgD-рецепторами, обуслови-вает эффекты противоположные Анг-II, в частно-сти: вазодилаторный, эндотелиопротективный, антитромботический, антифибротический, проти-вовоспалительный [42, 66, 87, 124, 140]. АПФ-2 может превращать Анг-I в Анг 1–9, который может взаимодействовать с AT2R или подвергаться даль-нейшему превращению в Анг 1–7 (рис. 1) [42, 57]. Кроме того, АПФ-2 участвует в расщеплении des-Arg⁹-радикинина — агониста B1-рецепторов, об-ладающего провоспалительными эффектами (повы-шение проницаемости сосудов, вазодилатация) [51].

Заражение SARS-CoV-2 приводит к снижению количества и активности АПФ-2, что, в свою оче-редь, вызывает уменьшение образования кардио-и вазопротективного Анг 1–7, а также избыточное накопление «кардиотоксичного» Анг-II [60, 93]. Повышение уровня Анг-II ведет к поражению

сердечно-сосудистой системы за счет механизмов и эффектов, описанных в предыдущем разделе. Кроме ССП повышение Анг-II при одновременном дефиците Анг 1–7 может потенцировать воспаление, создавая дополнительные предпосылки для развития цитокинового шторма и COVID-19-ассоциированной коагулопатии, характерных для тяжелых вариантов течения COVID-19 [24, 51]. Наконец, угнетение АПФ-2 может приводить к дисбалансу в калликреин-кининовой системе с накоплением des-Arg⁹-брадикинина, обуславливающего повышение сосудистой проницаемости и, возможно, участвующего в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [42, 68, 98, 108, 116].

В эксперименте у мышей, нокаутированных по гену АПФ-2, подвергавшихся заражению SARS-CoV-2, возникал ОРДС. В то же время введение рекомбинантного АПФ-2 предотвращало его развитие [83, 87]. Даже в отсутствие коронавирусной инфекции у мышей с дефицитом АПФ-2 возникали тяжелые нарушения сократительной функции миокарда [124]. Введение АПФ-2 экспериментальным животным предотвращало развитие тромбоза, ОРДС, ССП [40, 73, 139].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РААС играет важную роль в патогенезе COVID-19. АПФ-2 является входными воротами инфекции и его наличие в дыхательных путях и пищеварительном тракте определяет пути зара-

жения. Локализация АПФ-2 в различных органах и тканях в составе тканевых РААС обуславливает разнообразие органных поражений при COVID-19. Легкие, сердечно-сосудистая система, эндокринные железы, головной мозг — частые мишени COVID-19 и одновременно органы с развитой тканевой РААС.

Дисбаланс РААС, выражающийся в гиперактивации оси АПФ/Анг-II/AT1R и угнетении оси АПФ-2/Анг 1–7/MasR, — важное связующее патогенетическое звено между COVID-19 и ССП. У пациентов с ССЗ, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа дисбаланс РААС имеется еще до заражения SARS-CoV-2. Коронавирусная инфекция усиливает этот дисбаланс и, таким образом, усугубляет поражение сердечно-сосудистой системы, обуславливая плохой прогноз у этой категории пациентов. При COVID-19 в сочетании с ССП возникают два порочных круга, взаимно усиливающих друг друга. Центральным звеном, связывающим эти порочные круги, служит дисбаланс РААС (рис. 3).

В патогенетической терапии COVID-19 для уменьшения поражений сердечно-сосудистой системы и других органов может оказаться целесообразным использование средств, корректирующих дисбаланс РААС. Это могут быть и «старые» широко применяемые ингибиторы РААС, и новые препараты, такие как Анг 1–7 (TXA 127), исследования которого в лечении тяжелых форм COVID-19 в настоящее время проводятся [54]. Российское

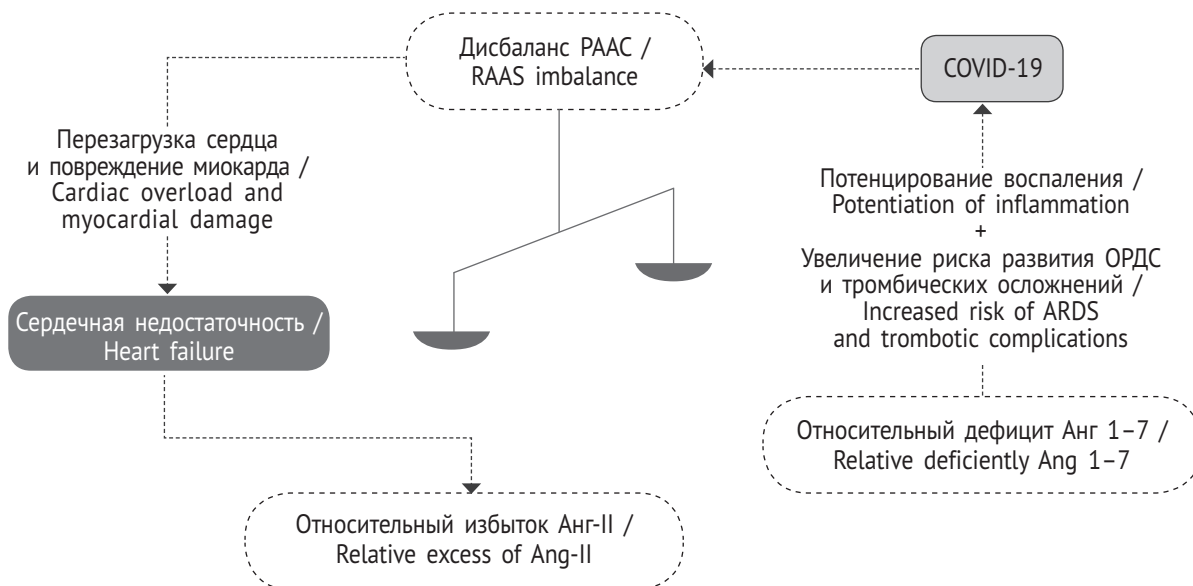


Рис. 3. Дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как связующее патогенетическое звено между сердечно-сосудистой патологией и COVID-19. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

Fig. 3. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) imbalance as a connecting pathogenesis link between cardiovascular pathology and COVID-19. ARDS — acute respiratory distress syndrome

кардиологическое общество, экспертные сообщества США и Европы рекомендуют продолжать прием ингибиторов РААС лицам с ССЗ, статус COVID-19 у которых подозревается или подтвержден лабораторными данными [16, 61, 80].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021.
2. Абрамов В.Г., Гайгольник Т.В., Фетисов А.О., и др. COVID-19: внелегочные проявления у пациентов (собственные данные инфекционного госпиталя ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России) // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. Т. 22, № 3. С. 19–25. DOI: 10.47183/mes.2020.013
3. Бабенкова Л.В. Возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2008. Т. 7, № 3. С. 68–74.
4. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339
5. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 4. ID2953. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
6. Вёрткин А.Л., Талибов О.Б. Ингибиторы АПФ — от тепротиды к фозиноприлу // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 3. С. 21–26.
7. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
8. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом // Российский кардиологический журнал. 2005. Т. 10, № 4. С. 68–71.
9. Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А. Значение катепсинов в патогенезе и прогрессировании атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. Т. 5, № 4. С. 9–12.
10. Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., и др. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19 // Клиническая практика. 2021. Т. 12, № 2. С. 83–102. DOI: 10.17816/clinpract71351
11. Грознова О.С., Воинов В.А., Донич Д., и др. Kawasaki-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 45–57. DOI: 10.17816/PED12445-57
12. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 319–326. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580
13. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на процессы ремоделирования миокарда и риск фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией // Клинист. 2012. Т. 6, № 3–4. С. 73–79. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-73-79
14. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 5. ID214.
15. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48, № S1. С. 43–50. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
16. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19 тайны взаимодействия // Россий-

- ский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 4. С. 72–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3861
17. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник РГМУ. 2020. № 2. С. 5–13. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.020
18. Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты AT 1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органо-протективные эффекты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, № 2. С. 115–124.
19. Малай Л.Н., Мирошниченко А.Н., Шарыкин Б.В., Конуровский В.В. К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны // РФК. 2009. Т. 5, № 4. С. 85–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-85-92
20. Новиков В.Е. Фармакокинетика и фармакодинамика ингибиторов АПФ // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 2. С. 43–48.
21. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы и метаанализ // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 4. С. 5–15. DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001
22. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9. С. 83–92. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
23. Овчинников А.Г. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // РМЖ. 2017. Т. 25, № 20. С. 1444–1451.
24. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., и др. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8, № 6. С. 380–391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
25. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина // Системные гипертензии. 2013. Т. 10, № 3. С. 80–85.
26. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. ID4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
27. Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевалде С.И., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. ID3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
28. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т. 55, № 10. С. 5–13. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
29. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы // Нефрология и диализ. 2021. Т. 23, № 2. С. 147–159. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
30. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. 2007. № 6. С. 1–6.
31. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8. С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
32. Хегай Л.Н., Сайфуллаева С.А., Абдурахимов А.Х. Роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинических проявлениях COVID-19 // Re-Health Journal. 2021. № 1. С. 220–228.
33. Цибулькин Н.А., Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Абдулханов И.В. Кардиологические аспекты инфекции SARS-CoV-2 // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 1. С. 69–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75
34. Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. ID 2806. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2806
35. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, № 3. С. 14–19. DOI: 10.14341/2072-0351-5481
36. Alderman M.H., Madhavon S., Ooi W.L., et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // N Engl J Med. 1991. Vol. 324. P. 1098–1104. DOI: 10.1056/NEJM199104183241605
37. Ames M.K., Atkins C.E., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression // J Vet Intern Med. 2019. Vol. 20, No. 4. P. 1–20. DOI: 10.1177/1470320319889415
38. Aurell M. The renin-angiotensin system: the centenary jubilee // Blood Pressure. 1998. Vol. 7, No. 2. P. 71–75. DOI: 10.1080/080370598437420
39. Bader M., Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems // J Mol Med (Berl). 2008. Vol. 86, No. 6. P. 615–621. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0
40. Basu R., Poglitsch I., Yogasundaram H., et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE-2 in heart failure // J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 69, No. 7. P. 805–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.064

41. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 8. P. 799–801. DOI: 10.1001/jama.2020.13372
42. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Pathol*. 2020. Vol. 251, No. 3. P. 228–248. DOI: 10.1002/path.5471
43. Brielle E.S., Schneidman-Duhovny D., Linial M. The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 5. ID497. DOI: 10.3390/v12050497
44. Brilla C.G., Rupp H., Funck R., Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodeling in congestive heart failure // *Eur Heart J*. 1995. Vol. 16, No. 50. P. 107–109. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_0.107
45. Chan K.K., Tan T.J.C., Narayanan K.K., Procko E. An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds protein S sequence variants // *Sci Adv*. 2021. Vol. 7, No. 8. ID eabf1738. DOI: 10.1126/sciadv.abf1738
46. Chappel M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. Vol. 310, No. 2. P. H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
47. Chen L., Li X., Chen M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
48. Chen Y., Li L., Tang W., et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. No. 11. ID CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3
49. Chiu A.T., Herblin W.F., McCall D.E., et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes // *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. Vol. 165, No. 1. P. 196–203. DOI: 10.1016/0006-291x(89)91054-1
50. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, No. 8. P. 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
51. Cooper S.L., Boyle E., Jefferson S.R., et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 15. ID 8255. DOI: 10.3390/ijms22158255
52. Cushman D.W., Ondetti M.A. History of the design of captopril and reinhibitors of angiotensin enzyme // *Hypertension*. 1991. Vol. 17, No. 4. P. 589–592. DOI: 10.1161/01.HYP.17.4.589
53. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme // *FEBS Letters*. 2002. Vol. 532, No. 1–2. P. 107–110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2
54. D'Armiento J.M., et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded pilot study of angiotensin 1-7 (TXA-127) for the treatment of severe COVID-19 // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, No. 1. P. 229. DOI: 10.1186/s13054-022-04096-9
55. Davis J.O. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of the aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism // *Recent Prog Horm Res*. 1961. Vol. 17. P. 293–352.
56. Dell'Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling // *Circ Res*. 2018. Vol. 122, No. 2. P. 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
57. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 // *Circ Res*. 2000. Vol. 87, No. 5. P. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
58. Dzau V.J. Evolving concepts of the renin-angiotensin system. Focus on renal and vascular mechanisms // *Am J Hypertens*. 1988. Vol. 1, No. 4–2. P. 334S–337S. DOI: 10.1093/ajh/1.4.334S
59. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis // *Hypertension*. 2001. Vol. 37, No. 4. P. 1047–1052. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1047
60. Edalat P., Gomes K., Ballasy N., et al. Cardioprotective effects of angiotensin 1-7 in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) // *The FASEB Journal*. 2021. Vol. 35, No. S1. ID 00406. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.00406
61. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, No. 11. P. 1059–1103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
62. Ferrario C.M., Chappell M.C., Dean R.H., Lyer S.N. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function and natriuresis // *J Am Soc Nephrol*. 1998. Vol. 9, No. 9. P. 1716–1722. DOI: 10.1681/ASN.V991716
63. Ferrario C.M., Straun W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am J Cardiol*. 2006. Vol. 98, No. 1. P. 121–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.059
64. Ferreira S.H. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca* // *Br J Pharmacol Chemother*. 1965. Vol. 24, No. 1. P. 163–169. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
65. Flores-Munoz M., Smith N.J., Haggerty C., et al. Angiotensin 1-9 antagonises pro-hypertrophic signaling

- in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor // *J Physiol*. 2011. Vol. 589, No. 4. P. 939–951. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203075
66. Fraga-Silva R.A., Sorg B.S., Wankhede M., et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity // *Mol Med*. 2020. Vol. 16. P. 210–215. DOI: 10.2119/molmed.2009.00160
67. Gao C., Cai Y., Zhang K., et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, No. 22. P. 2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
68. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *Elife*. 2020. Vol. 9. ID e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
69. Genest J., Nowaczynski W., Koiw E., et al. Adrenocortical function in essential hypertension. Essential hypertension / Bock K.D., Coffier P.T., eds. Berlin: Springer Verlag, 1960. P. 126–146. DOI: 10.1007/978-3-642-49899-2_8
70. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulation of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2 // *Circ Res*. 2020. Vol. 126, No. 10. P. 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
71. Goldblatt H.J., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia // *J Exp Med*. 1934. Vol. 59, No. 3. P. 347–380. DOI: 10.1084/jem.59.3.347
72. Goormaghtigh N. Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles // *J Path Bact*. 1945. Vol. 57. P. 392–395.
73. Gu H., Xie Z., Li T., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. ID 19840. DOI: 10.1038/srep19840
74. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics // *Drug Dev Res*. 2020. Vol. 81, No. 5. P. 537–540. DOI: 10.1002/ddr.21656
75. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, No. 7. P. 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
76. Guy J.L., Lambert D.W., Warner F.J., et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2 // *Biochim Biophys Acta (BBA) Proteins Proteom*. 2005. Vol. 1751, No. 1. P. 2–8. DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.10.010
77. Hall J.E. Historical perspective of the renin-angiotensin system // *Mol Biotechnol*. 2003. Vol. 24. P. 27–39. DOI: 10.1385/MB:24:1:27
78. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. 2004. Vol. 203, No. 2. P. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570
79. Henrikus M., Gonzales A.A., Pirto M.C. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond // *Am J Physiol*. 2018. Vol. 314, No. 2. P. H139–H145. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2017
80. www.acc.org [Электронный ресурс]. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Доступ по: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
81. Hikmet F., Mear L., Edvinsson A., et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues // *Mol Syst Biol*. 2020. Vol. 16, No. 7. ID e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610
82. Igic R. Brief history of the renin-angiotensin system // *The FASEB Journal*. 2008. Vol. 22, No. S1. P. 972.1–972.1. DOI: 10.1096/fasebj.22.1_supplement.972.1
83. Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice // *Exp Physiol*. 2008. Vol. 93, No. 5. P. 543–548. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
84. Imai Y., Kuba K., Rao S., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*. 2005. Vol. 436. P. 112–116. DOI: 10.1038/nature03712
85. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT₁ receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1–7)-Mas receptor axis // *Hypertens Res*. 2009. Vol. 32. P. 533–536. DOI: 10.1038/hr.2009.74
86. Jankowski V., Vanholder R., van der Giet M., et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007. Vol. 27, No. 2. P. 297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
87. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circulation*. 2020. Vol. 141, No. 20. P. 1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
88. Nunes Kochi A., Tagliari A.P., Forleo G.B., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020. Vol. 31, No. 5. P. 1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479
89. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med*. 2005. Vol. 11. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
90. Laragh J.H., Angers M., Kelly W.G., Liberman S. Hypertensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine or epinephrine angiotensin II

- and others on the secretory rate of aldosterone in man // *JAMA*. 1960. Vol. 174, No. 3. P. 240–243. DOI: 10.1001/jama.1960.03030030014003
91. Lautner R.Q., Villela D.C., Fraga-Silva R.A., et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system // *Circ Res*. 2013. Vol. 112, No. 8. P. 1104–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
 92. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS Coronavirus // *Nature*. 2003. Vol. 426. P. 450–454. DOI: 10.1038/nature02145
 93. Liu Y., Yong Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCov infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci*. 2020. Vol. 63. P. 364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
 94. Lumpuy-Castillo J., Lorenzo-Almoros A., Pell-Lazaro A.M., et al. Cardiovascular damage in COVID-19: therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin-aldosterone system // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 18. ID 6471. DOI: 10.3390/ijms21186471
 95. Martin N., Manoharan K., Davies C., Lumbers R.T. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. No. 5. ID CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
 96. Munoz J.M., Braun-Menendez E., Fasciolo J.C., Leloir L.F. Hypertensin: the substance causing renal hypertension // *Nature*. 1939. Vol. 144. P. 980–981. DOI: 10.1038/144980a0
 97. Nagata S., Hatakeyama K., Asami M., et al. Big angiotensin-25 a novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine // *Biochem Biophys Res Comm*. 2013. Vol. 441, No. 4. P. 757–762. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
 98. Nicolau L.A.D., Magalhães P.J.C., Vale M.L. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. ID 109886. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109886
 99. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *Eur J Clin Invest*. 2009. Vol. 39, No. 7. P. 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
 100. Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.V. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of orally antihypertensive agents // *Science*. 1977. Vol. 196, No. 4288. P. 441–444. DOI: 10.1126/science.191908
 101. Packer M., Lee W.H., Kessler P.D., et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure // *Circulation*. 1987. Vol. 75, No. 5–2. P. IV80–92.
 102. Pacurari M., Kafoury R., Tchounuou P.B., Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. Hindaw: Publishing Corporation International // *J Inflamm*. 2014. Vol. 2014. ID 689360. DOI: 10.1155/2014/689360
 103. Page I.H., Helmer O.M. Crystalline pressure substance (angiotonin) resulting from the action between renin and renin activator // *J Exp Med*. 1940. Vol. 71, No. 1. P. 29–50. DOI: 10.1084/jem.71.1.29
 104. Paul M., Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev*. 2006. 86, No. 3. P. 747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005
 105. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators // *N Engl J Med*. 1992. Vol. 327. P. 669–677. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
 106. Pirola C.J., Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 2. P. 276–281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.05291
 107. Pitt B., Zonnad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341. P. 709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
 108. Balaya Rex D.A., Vaid N., Deepak K., et al. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases // *Mol Biol Rep*. 2022. Vol. 49. P. 9915–9927. DOI: 10.1007/s11033-022-07539-2
 109. Roulea J.L., Moye L.A., de Champlain J., et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 1991. Vol. 68, No. 14. P. 80D–86D. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90264-L
 110. Santos R.A., Brosnihan K.B., Chappell M.C., et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem // *Hypertension*. 1988. Vol. 11, No. 2–2. ID 1153–7. DOI: 10.1161/01.hyp.11.2_pt_2.1153
 111. Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T., et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019. Vol. 316, No. 5. P. H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
 112. Santos R.A.S., Simoes e Silva A.C., Maric C., et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas // *PNAS USA*. 2003. Vol. 100, No. 14. P. 8258–8263. DOI: 10.1073/pnas.1432869100

113. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, No. 7. P. 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
114. Simko F., Hrenak J., Adamcova M., Paulis L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe – The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, No. 6. ID 3217. DOI: 10.3390/ijms22063217
115. Skeggs L.T. Jr., Marsh W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. The existence of two forms of hypertensin // *J Exp Med.* 1954. Vol. 99, No. 3. P. 275–282. DOI: 10.1084/jem.99.3.275
116. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS induced neutrophil infiltration // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018. Vol. 314, No. 1. P. L17–L31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016
117. Stock P., Liefeldt L., Paul M., Ganten P. Local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role // *Cardiology.* 1995. Vol. 86. P. 2–8. DOI: 10.1159/000176938
118. Tan H.W., Xu Y.-M., Lau A.T.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Rev Med Virol.* 2020. Vol. 30, No. 5. ID e2122. DOI: 10.1002/rmv.2122
119. Tan L.B., Jalil J.E., Pick R., et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II // *Circ Res.* 1991. Vol. 69. P. 1185–1195. DOI: 10.1161/01.RES.69.5.1185
120. Tetzner A., Gebolys K., Meinert C., et al. G-Protein-Coupled Receptor MrgD Is a Receptor for Angiotensin-(1–7) Involving Adenylyl Cyclase, cAMP, and Phosphokinase A // *Hypertension.* 2016. Vol. 68, No. 1. P. 185–194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07572
121. Tigerstedt R., Bergman P.G. Niere und Kreislauf // *Skand Fur Arch Physiol.* 1898. Vol. 8, No. 1. P. 223–271. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x
122. Timmermans P.B.M.W.M., Clarini D.J., Chiu A.T., et al. The discovery of a new class of highly specific non-peptide angiotensin II receptor antagonists // *Am J Hypertens.* 1991. Vol. 4, No. 4–2. P. 275S–281S. DOI: 10.1093/ajh/4.4.275S
123. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase // *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275, No. 43. P. 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
124. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor // *Trends Pharmacol Sci.* 2004. Vol. 25, No. 6. P. 291–294. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
125. Turner A.J., Tipnis S.R., Guy J.L., et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallocarboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors // *Can J Physiol Pharmacol.* 2002. Vol. 80, No. 4. P. 346–353. DOI: 10.1139/y02-021
126. Urata H., Nishimura H., Ganten P. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans // *Am J Hypertens.* 1996. Vol. 9, No. 3. P. 277–284. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00349-5
127. Vaduganathan M., Vardeny O., Pharm D., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19 // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, No. 17. P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
128. Wang Y., Wang Y., Luo W., et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2 in human tissues and blood cells // *Int J Med Sci.* 2020. Vol. 17, No. 11. P. 1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695
129. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345, No. 23. P. 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
130. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // *Circulation.* 1991. Vol. 83, No. 6. P. 1849–1865. DOI: 10.1161/01.CIR.83.6.1849
131. Woonders F., de Vries L.V., van Goor H., et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage // *Curr Vasc Pharmacol.* 2011. Vol. 9, No. 5. P. 594–605. DOI: 10.2174/157016111796642689
132. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-Em structure of the 2019-nCov spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
133. Wu C., Hu X., Song J., et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus // *Med Rxiv.* 2020. ID 20028589. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589
134. Xu X., Xu H., Qimuge A., et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019. Vol. 170. P. 188–194. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.124
135. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? // *The FASEB Journal.* 2020. Vol. 34, No. 5. P. 6017–6026. DOI: 10.1096/fj.202000782
136. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 94. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017

137. Zhang Y., Yan R., Zhou Q. ACE2, BOAT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications // *Curr Opin Struct Biol.* 2022. Vol. 74. ID 102388. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102388
138. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020. Vol. 17, No. 5. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
139. Zou Z., Yon Y., Shu Y., et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 protects from lethal avian influenza AH5N1 infections // *Nat Commun.* 2014. Vol. 5. ID 3594. DOI: 10.1038/ncomms4594
140. Zhang Y.-H., Zhang Y.-H., Dong X.-F., et al. ACE2 and Ang (1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response // *Inflamm Res.* 2015. Vol. 64. P. 253–260. DOI: 10.1007/s00011-015-0805-1
9. Golovkin AS, Grigor'ev EV, Matveeva VG, Velikanova EA. Role of cathepsins in pathogenesis and progressing of atherosclerosis. *The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(4):9–12. (In Russ.)
10. Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, et al. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(2):83–102. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract71351
11. Groznova OS, Warriors VA, Donich D, et al. Kawasaki multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of coronavirus infection (COVID-19): modern state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):45–57. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12445-57
12. Drapkina OM, Vasilyeva LE. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):319–326. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580
13. Drapkina OM, Kostyukevich MV. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on myocardial remodeling processes and risk for atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *The Clinician.* 2012;6(3–4):73–79. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-73-79
14. Karpov YuA. Blokatory angiotenzinovykh retseptorov: obosnovanie novogo napravleniya terapii v sovremennoi kardiologii. *RMJ.* 2000;5:214. (In Russ.)
15. Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(S1):43–50. (In Russ.) DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
16. Konradi AO, Nedoshivin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):72–74. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3861
17. Larina VN, Golovko MG, Larin VG. Possible effects of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of RSMU.* 2020;(2):5–13. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2020.020
18. Maksimov ML, Dralova OV, Starodubtsev AK. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(2):115–124. (In Russ.)
19. Malay LN, Miroshnichenko AN, Sharykin BV, Konurovsky VV. To the 110th anniversary of renin finding. Fight of titans: angiotensin converting enzyme

REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11.* Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniya RF, 2021. (In Russ.)
2. Abramov VG, Gaygolnik TV, Fetisov AO, et al. COVID-19: extrapulmonary impairments (own data of infection hospital of FSBI FSSCC FMBA of Russia) and experience of use different profile specialists to working in hospitals. *Extreme medicine.* 2020;22(3):19–25. (In Russ.) DOI: 10.47183/mes.2020.013
3. Babenkova LV. The possibilities to use angiotensin-converting enzyme inhibitors in treatment of patients with arterial hypertension having survived acute respiratory virus infections. *Vitebsk medical journal.* 2008;7(3):68–74. (In Russ.)
4. Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract26339
5. Bunova SS, Okhotnikova PI, Skirdenko YuP, et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2953. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
6. Vertkin AL, Talibov OB. Inhibitory APF — ot teprotida k fozinoprilu. *Difficult patient.* 2007;5(3):21–26. (In Russ.)
7. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):645–657. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
8. Geychenko VP, Kuryata AV, Muzhchil OV. Endothelial dysfunction in heart failure with normal systolic function, and its correction with a metabolic agent, mildronate. *Russian Journal of Cardiology.* 2005;10(4):68–71. (In Russ.)

- inhibitors and sartans. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):85–92. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-85-92
20. Novikov VE. Farmakokinetika i farmakodinamika ingibitorov APF. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(2):43–48. (In Russ.)
21. Novikova VP, Polunina AV, Klikunova KA. Gastrointestinal manifestations of novel coronavirus infection. Review and meta-analysis. *University therapeutic journal*. 2022;4(4):5–15. (In Russ.) DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001
22. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):83–92. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
23. Ovchinnikov AG. Rol' blokatorov angiotenzinovykh retseptorov v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *RMJ*. 2017;25(20):1444–1451. (In Russ.)
24. Petrov VI, Amosov AA, Gerasimenko AS, et al. Mechanisms of cytokine storm development in COVID-19 and new potential targets of pharmacotherapy. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6):380–391. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
25. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Novoe pokolenie blokatorov retseptorov angiotenzina. *Systemic Hypertension*. 2013;10(3):80–85. (In Russ.)
26. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
27. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
28. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of Russian hospital chronic heart failure registry in three subjects of Russian Federation. *Kardiologiia*. 2015;55(10):5–13. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
29. Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LYu, et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nephrology and dialysis*. 2021;23(2):147–159. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
30. Fomin IV. Arterial'naya gipertoniya v Rossiiskoi Federatsii – poslednie 10 let. Chto dal'she? *Serdtshe*. 2007;(6):1–6. (In Russ.)
31. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
32. Khegai LN, Saifullaeva SA, Abdurakhimov AKH. Rol' komponentov renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy v klinicheskikh proyavleniyakh COVID-19. *Re-Health Journal*. 2021;(1):220–228. (In Russ.)
33. Tsibulkin NA, Amirov NB, Abdrakhmanova AI, Abdulyanov IV. Cardiological aspects of SARS-CoV-2 infection. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(1):69–75. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75
34. Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2806
35. Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14–19. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-5481
36. Alderman MH, Madhavon S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1991;324:1098–1104. DOI: 10.1056/NEJM199104183241605
37. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;20(4):1–20. DOI: 10.1177/1470320319889415
38. Aurell M. The Renin-Angiotensin System: the Centenary Jubilee. *Blood Pressure*. 1998;7(2):71–75. DOI: 10.1080/080370598437420
39. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):615–621. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0
40. Basu R, Poglitsch I, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE-2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):805–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.064
41. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799–801. DOI: 10.1001/jama.2020.13372
42. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–248. DOI: 10.1002/path.5471
43. Brielle ES, Schneidman-Duhovny D, Linial M. The SARS-CoV-2 Exerts a Distinctive Strategy for Interacting with the ACE2 Human Receptor. *Viruses*. 2020;12(5):497. DOI: 10.3390/v12050497
44. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodeling in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16(SO):107–109. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_O.107
45. Chan KK, Tan TJC, Narayanan KK, Procko E. An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds

- protein S sequence variants. *Sci Adv.* 2021;7(8): eabf1738. DOI: 10.1126/sciadv.abf1738
46. Chappel MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(2):H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
 47. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
 48. Chen Y, Li L, Tang W, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11):CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3
 49. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;165(1):196–203. DOI: 10.1016/0006-291x(89)91054-1
 50. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(8): 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
 51. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8255. DOI: 10.3390/ijms22158255
 52. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and reinhibitors of angiotensin enzyme. *Hypertension.* 1991;17(4):589–592. DOI: 10.1161/01.HYP.17.4.589
 53. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters.* 2002;532(1–2):107–110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2
 54. D'Armiento JM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded pilot study of angiotensin 1-7 (TXA-127) for the treatment of severe COVID-19. *Crit Care.* 2022;26(1):229. DOI: 10.1186/s13054-022-04096-9
 55. Davis JO. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of the aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. *Recent Prog Horm Res.* 1961;17:293–352.
 56. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ Res.* 2018;122(2):319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
 57. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
 58. Dzau VJ. Evolving concepts of the renin-angiotensin system. Focus on renal and vascular mechanisms. *Am J Hypertens.* 1988;1(4–2):3345–3375. DOI: 10.1093/ajh/1.4.3345
 59. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension.* 2001;37(4):1047–1052. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1047
 60. Edalat P, Gomes K, Ballasy N, et al. Cardio-protective Effects of Angiotensin 1-7 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). *The FASEB Journal.* 2021;35(S1):00406. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.00406
 61. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059–1103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
 62. Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Lyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function and natriuresis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1716–1722. DOI: 10.1681/ASN.V991716
 63. Ferrario CM, Straun WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1): 121–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.059
 64. Ferreira SH. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965;24(1):163–169. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
 65. Flores-Munoz M, Smith NJ, Haggerty C, et al. Angiotensin 1-9 antagonises pro-hypertrophic signaling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J Physiol.* 2011;589(4):939–951. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203075
 66. Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M, et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Mol Med.* 2020;16:210–215. DOI: 10.2119/molmed.2009.00160
 67. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
 68. Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
 69. Genest J, Nowaczynski W, Koiw E, et al. Adrenocortical function in essential hypertension. Bock KD, Coffier PT, editors. *Essential hyperten-*

- tion. Berlin: Springer Verlag, 1960. P. 126–146. DOI: 10.1007/978-3-642-49899-2_8
70. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulation of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
 71. Goldblatt HJ, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934;59(3): 347–380. DOI: 10.1084/jem.59.3.347
 72. Goormaghtigh N. Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles. *J Pathol Bact.* 1945;57: 392–395.
 73. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep.* 2016;6:19840. DOI: 10.1038/srep19840
 74. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;81(5):537–540. DOI: 10.1002/ddr.21656
 75. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
 76. Guy JL, Lambert DW, Warner FJ, et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. *Biochim Biophys Acta (BBA) Proteins Proteom.* 2005;1751(1):2–8. DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.10.010
 77. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol.* 2003;24:27–39. DOI: 10.1385/MB:24:1:27
 78. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, 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: 10.1002/path.1570
 79. Henrikus M, Gonzales AA, Prieto MC. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond. *Am J Physiol.* 2018;314(2):H139–H145. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2017
 80. www.acc.org [Internet]. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
 81. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610
 82. Igic R. Brief History of the Renin-Angiotensin System. *The FASEB Journal.* 2008;22(S1):972.1–972.1. DOI: 10.1096/fasebj.22.1_supplement.972.1
 83. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* 2008;93(5):543–548. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
 84. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–116. DOI: 10.1038/nature03712
 85. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT₁ receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1–7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res.* 2009;32:533–536. DOI: 10.1038/hr.2009.74
 86. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(2):297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
 87. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
 88. Nunes Kochi A, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479
 89. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–879. DOI: 10.1038/nm1267
 90. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Liberman S. Hypertensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine or epinephrine angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA.* 1960;174(3):240–243. DOI: 10.1001/jama.1960.03030030014003
 91. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamanidine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res.* 2013;112(8):1104–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
 92. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS Coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454. DOI: 10.1038/nature02145
 93. Liu Y, Yong Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCov infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63:364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
 94. Lumpuy-Castillo J, Lorenzo-Almoros A, Pell-Lazaro AM, et al. Cardiovascular Damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6471. DOI: 10.3390/ijms21186471

95. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(5): CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
96. Munoz JM, Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF. Hypertensin: the substance causing renal hypertension. *Nature*. 1939;144:980–981. DOI: 10.1038/144980a0
97. Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, et al. Big angiotensin-25 a novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine. *Biochem Biophys Res Comm*. 2013;441(4):757–762. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
98. Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses*. 2020;143:109886. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109886
99. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
100. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DV. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of orally antihypertensive agents. *Science*. 1977;196(4288):441–444. DOI: 10.1126/science.191908
101. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1987;75(5–2):IV80–92.
102. Pacurari M, Kafoury R, Tchounouou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. Hindaw: Publishing Corporation International. *J Inflamm*. 2014;2014:689360. DOI: 10.1155/2014/689360
103. Page IH, Helmer OM. Crystalline pressure substance (angiotonin) resulting from the action between renin and renin activator. *J Exp Med*. 1940;71(1):29–50. DOI: 10.1084/jem.71.1.29
104. Paul M, Mehr A, Kreutz R. Physiology of local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev*. 2006;(3):747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005
105. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669–677. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
106. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):276–281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.05291
107. Pitt B, Zonnad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
108. Balaya Rex DA, Vaid N, Deepak K, et al. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep*. 2022;49:9915–9927. DOI: 10.1007/s11033-022-07539-2
109. Roulea JL, Moye LA, de Champlain J, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):80D–86D. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90264-L
110. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension*. 1988;11(2–2):I153–7. DOI: 10.1161/01.hyp.11.2_pt_2.i153
111. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
112. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *PNAS USA*. 2003;100(14):8258–8263. DOI: 10.1073/pnas.1432869100
113. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
114. Simko F, Hrenak J, Adamcova M, Paulis L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe – The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3217. DOI: 10.3390/ijms22063217
115. Skeggs LT Jr, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med*. 1954;99(3):275–282. DOI: 10.1084/jem.99.3.275
116. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(1):L17–L31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016

117. Stock P, Liefeldt L, Paul M, Ganten P. Local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role. *Cardiology*. 1995;86:2–8. DOI: 10.1159/000176938
118. Tan HW, Xu Y-M, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol*. 2020;30(5): e2122. DOI: 10.1002/rmv.2122
119. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991;69: 1185–1195. DOI: 10.1161/01.RES.69.5.1185
120. Tetzner A, Gebolys K, Meinert C, et al. G-Protein-Coupled Receptor MrgD Is a Receptor for Angiotensin-(1–7) Involving Adenylyl Cyclase, cAMP, and Phosphokinase A. *Hypertension*. 2016;68(1):185–194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07572
121. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Fur Arch Physiol*. 1898;8(1):223–271. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x
122. Timmermans PBMWM, Clarini DJ, Chiu AT, et al. The discovery of a new class of highly specific non-peptide angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens*. 1991;4(4–2):275S–281S. DOI: 10.1093/ajh/4.4.275S
123. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43): 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
124. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291–294. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
125. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallocarboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(4):346–353. DOI: 10.1139/y02-021
126. Urata H, Nishimura H, Ganten P. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens*. 1996;9(3):277–284. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00349-5
127. Vaduganathan M, Vardeny O, Pham D, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17): 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
128. Wang Y, Wang Y, Luo W, et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2 in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci*. 2020;17(11): 1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695
129. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
130. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6): 1849–1865. DOI: 10.1161/01.CIR.83.6.1849
131. Woonders F, de Vries LV, van Goor H, et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(5): 594–605. DOI: 10.2174/157016111796642689
132. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-Em structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
133. Wu C, Hu X, Song J, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus. *Med Rxiv*. 2020;20028589. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589
134. Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;170:188–194. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.124
135. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *The FASEB Journal*. 2020;34(5):6017–6026. DOI: 10.1096/fj.202000782
136. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
137. Zhang Y, Yan R, Zhou Q. ACE2, B0AT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications. *Curr Opin Struct Biol*. 2022;74:102388. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102388
138. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5): 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
139. Zou Z, Yon Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 protects from lethal avian influenza AH5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594. DOI: 10.1038/ncomms4594
140. Zhang Y-H, Zhang Y-H, Dong X-F, et al. ACE2 and Ang (1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res*. 2015;64:253–260. DOI: 10.1007/s00011-015-0805-1

◆ Информация об авторах

**Михаил Маркович Забежинский* — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru

Анастасия Александровна Семенова — студентка. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: semenova_anastacia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Mikhail M. Zabezhinsky* — MD, PhD, assistant professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru

Anastasia A. Semenova — student. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: semenova_anastacia@mail.ru