

## Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей

И.В. Никитина<sup>1</sup>, А.Е. Донников<sup>1</sup>, О.А. Крог-Йенсен<sup>1,2</sup>, А.А. Ленюшкина<sup>1</sup>, Н.Д. Дегтярева<sup>2</sup>, А.В. Дегтярева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in children with COVID-19

I.V. Nikitina<sup>1</sup>, A.E. Donnikov<sup>1</sup>, O.A. Krogh-Jensen<sup>1,2</sup>, A.A. Lenyushkina<sup>1</sup>, N.D. Degtyareva<sup>2</sup>, A.V. Degtyareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Известно, что дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых и переносят заболевание в более легкой форме, зачастую бессимптомно, что объясняется возрастными характеристиками их иммунного ответа в совокупности с особенностями ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Данные последних исследований продемонстрировали широкую представленность элементов РАС в легких и помимо осуществления основной, вазорегуляторной функции, их активное участие в процессе воспаления. Каскад реакций РАС представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 и в данном обзоре рассмотрен с двух позиций: экспрессии рецепторов ACE2 и полиморфизмов определенных генов этой системы. Установлено, что трансмембранный белок ACE2 не только служит «входными воротами» для вируса, но и играет регуляторную роль, превращая провоспалительный вазоконстриктор ангиотензин II в противовоспалительный ангиотензин (1–7), обладающий вазодилатирующими свойствами. Более высокое содержание ACE2 у детей по сравнению с таковым у взрослых способствует сохранению баланса в системе РАС и препятствует развитию осложнений. Установлено также, что наличие определенных генетических полиморфизмов (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) может определять дисбаланс компонентов РАС, приводя к более выраженным реакциям альвеолоцитов, эндотелия сосудов и гладкомышечных волокон в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 за счет сдвига в сторону вазоконстрикторного, пролиферативного и профибротического механизмов. Кроме того, генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм COVID-19 может быть заключаться в наличии у пациентов определенных генетических полиморфизмов генов *NOS*, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, процессов роста и пролиферации клеток.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, иммунная реакция, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ренин-ангиотензиновая система, поражение легких, SARS-CoV-2, COVID-19, генетические полиморфизмы, гены ACE2, AGTR2, AGTR1, NOS.

**Для цитирования:** Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(4): 16–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26

It is a common fact that children are less susceptible to COVID-19 than adults, and they usually have milder forms often without symptoms, due to the age-related characteristics of their immune response and the features of the renin-angiotensin system (RAS). The recent studies have shown that the RAS elements are widely represented in the lungs, and they actively participate in the inflammation process in addition to their main vasoregulatory function. The cascade of RAS reactions is one of the key links in the pathogenesis of COVID-19, and it is analyzed from two positions: expression of ACE2 receptors and polymorphisms of certain genes of this system. The studies have demonstrated that the ACE2 transmembrane protein is both the “entry gate” for the virus, and it also plays a regulatory role, turning the pro-inflammatory vasoconstrictor angiotensin II into anti-inflammatory angiotensin (1–7) with vasodilating properties. A higher content of ACE2 in children as compared to that in adults maintains the RAS system balance and prevents the development of complications. It has been also found that certain genetic polymorphisms (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) can cause the imbalance of RAS components, leading to more pronounced reactions of alveolocytosis, vascular endothelium and smooth muscle fibers in response to SARS-CoV-2 infection due to a shift of the vasoconstrictor, proliferative and profibrotic mechanisms. The patients with certain genetic polymorphisms of *NOS* genes regulating vascular tone, cell growth and proliferation may have a genetic predisposition to the development of severe forms of COVID-19.

**Key words:** children, neonates, immune response, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, renin-angiotensin system, lung injury, SARS-CoV-2, COVID-19, genetic polymorphisms, ACE2, AGTR2, AGTR1, NOS.

**For citation:** Nikitina I.V., Donnikov A.E., O.A. Krogh-Jensen, Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V., The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in children with COVID-19. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(4): 16–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26

Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, которые впервые были описаны в 1966 г. D.A. Turrell и M.L. Вуное как возбудители

острых респираторных инфекций. Семейство включает 4 рода (альфа-, бета-, гамма-, дельта-) и около 40 видов. Патогенными для человека являются всего лишь 7 видов, 2 из них относятся роду альфа-корона-

вирусов (hCoV E229 и hCoV NL63) и 5 – к бета-коронавирусам (hCoV OC43, hCoV HKUI, SARS-CoV, MERS-CoV и новый SARS-CoV-2). Наибольшей вирулентностью обладают бета-коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Ранее были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванной SARS-CoV (2003 г.) и MERS-CoV (2013 г.), сопровождавшиеся развитием тяжелого острого респираторного синдрома и пневмонии. Однако распространение нового вируса SARS-Cov-2 и вызываемого им заболевания COVID-19 (Coronavirus disease 2019) 11 марта 2020 г. приобрело пандемический характер.

За время от начала появления первых случаев заболевания (в ноябре 2019 г., г. Ухань, Китай) до настоящего времени накоплено большое число наблюдений реализации и особенностей течения заболевания среди пациентов различных возрастных групп как в Китае, так и за его пределами. Опубликованные научные данные позволяют сделать заключение о том, что дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых и переносят заболевание в более легкой форме, а зачастую бессимптомно. Так, по данным китайских исследователей, дети от 0 до 9 лет составляют 0,9% от больных с данным подтвержденным заболеванием, летальных исходов среди них не зарегистрировано; дети в возрасте 10–19 лет составляют 1,2% от числа заболевших, с 1 летальным исходом [1, 2]. Аналогичные результаты показывают данные Национального итальянского отчета от 23.03.20: 318 (0,5%) подтвержденных случаев в возрастной группе 0–9 лет и 386 (0,7%) подтвержденных случаев в возрастной группе 10–19 лет. Такие же данные представлены в отчете от 02.04.20 о заболеваемости и смерт-

ности в США: возрастная группа 0–18 лет составляет 1,7% от всех зараженных. Частота развития тяжелых форм заболевания и, соответственно, потребности в интенсивной терапии также значительно ниже, чем у взрослых. Дети составляли 0,25% от общего числа пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии в Италии, области Ломбардия [3]. В целом сообщения о заболевании новорожденных COVID-19 во всем мире остаются единичными [4–6].

Так как обычно респираторные вирусные инфекции, напротив, преобладают у детей, особенно младше 5 лет, эксперты начали задаваться вопросом, в чем заключается секрет низкой восприимчивости детского организма к патологическому воздействию SARS-CoV-2. Окончательного ответа в настоящее время нет, в литературе в качестве возможных причин рассматриваются влияние особенностей иммунного ответа и компонентов PAC, которая, наряду с влиянием на сердечно-сосудистую систему, принимает участие в активации воспалительных реакций [7, 8].

Генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм COVID-19 изучена мало. Однако генетические исследования предрасположенности к тяжелым поражениям легких при других заболеваниях, таких как муковисцидоз, пневмония, бронхолегочная дисплазия позволили выявить гены – регуляторы основных патологических процессов в легочной ткани. Показана статистически значимая взаимосвязь тяжести течения и риска развития осложнений с определенными аллельными вариантами генов врожденного иммунитета, регуляторов сосудистого тонуса и энергетического обмена, в том числе системы PAC, которые могут рассматриваться в дальнейшем как возможные точки терапевтического приложения.

**Цель** данной публикации – обзор современных научных представлений об особенностях патогенеза COVID-19 и анализ факторов, способных влиять на реализацию и определять тяжесть течения заболевания в детском возрасте.

## Материал и методы

Проведен анализ международной литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar. Целью запросов были характеристика SARS-Cov-2, COVID-19 у детей, особенности иммунной системы у детей разного возраста, рецепторы ACE2, ренин-ангиотензиновая система, генетические полиморфизмы и их связь с повреждением легких.

## Патогенез COVID-19

SARS-CoV-2 отличается от всех других широко распространенных респираторных вирусов структурой и расположением своих поверхностных антигенов. Для обеспечения жизнедеятельности вирусы используют различные рецепторы как для про-

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Никитина Ирина Владимировна – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1103-1908 e-mail: i\_nikitina@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич – к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова ORCID: 0000-0003-3504-2406

Крог-Йенсен Ольга Александровна – к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, доц. кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5178-5659

Ленюшкина Анна Алексеевна – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8929-2991

Дегтярева Наталья Дмитриевна – студентка 3-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8100-0189

Дегтярева Анна Владимировна – д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. им. академика В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

никновения в клетки хозяина, так и для дальнейшей репликации и сборки вирионов. Доказано, что поверхностные рецепторы клеток распределены неравномерно и в различной концентрации в разных тканях, что обуславливает гетерогенность первичной локализации и выраженности инфекционного процесса. Так, альфа-коронавирус hCoV-229E для эндцитоза использует аминопептидазу N человека (human aminopeptidase N – hAPN), при этом повреждая эпителий носовой полости, вирус гриппа проникает через сialiрированные гликоконъюгаты на поверхности эпителия гортани и трахеи и при условии дальнейшего распространения вызывает диффузное воспаление в бронхах и бронхиолах [9, 10].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку осуществляется с помощью поверхностных S-spike белков, имеющих только у бета-коронавирусов. Своей внешней частью они связываются с мембранными рецепторами клетки. S-белки коронавирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 взаимодействуют с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (ACE2) в районе участка с протеазной активностью. Известно, что белок ACE2 экспрессируется в большинстве тканей человека: на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкой кишки, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также на поверхности гладкомышечных клеток в большинстве органов [11]. Для активации вирусного S-белка необходим фермент – мембраносвязанная сериновая протеаза 2-го типа (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2), который также расщепляет ACE2, что облегчает слияние вирусных клеток с мембранами [12]. Еще одной мишенью для SARS-CoV-2 на поверхности клеток служит белок CD147, с которым соединяется не только возбудитель атипичной пневмонии SARS-CoV, но и малярийный плазмодий [13]. Перечисленные особенности приводят к принципиально иному, чем при проникновении других широко распространенных респираторных вирусов, ответу организма на инфицирование, заключающемуся в комплексной активации компонентов иммунного ответа и компонентов PAC [14].

Вирус SARS-CoV-2 соединяется с рецепторами на поверхности эпителия верхних и/или нижних дыхательных путей, проникает в клетки, связывается там с эндосомальными Toll-like рецепторами (TLR) 3-го и 7-го типов и цитоплазматическими РНК-рецепторами. Запускается каскад реакций врожденного иммунитета: происходит активация NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и IRF (interferon regulatory factors) путей, продукция интерферонов, интерлейкина-1 и -6, активируется адаптивный клеточный иммунитет – преобладающую роль играет адекватная активность цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, которые обеспечивают выброс цитотоксических гранул и интерферонов, и Т-хелперов CD4+, которые, в свою очередь, запускают гуморальный иммунитет. При благоприятном

течении заболевания сформированная таким образом противовирусная активность организма обеспечивает ограничение избыточного воспаления, прекращение репликации вируса, его элиминацию и скорее всего в большинстве случаев не приводит к поражению нижних дыхательных путей [15, 16].

Отличительная особенность SARS-CoV-2 состоит в его свойстве в ряде случаев идти «в обход», не давая организму сформировать эффективный иммунный ответ на уровне врожденных и местных механизмов, и, наоборот, запуская каскад реакций мощного персистирующего воспаления. При этом происходит чрезмерный выброс провоспалительных цитокинов, раннее образование незрелых/неэффективных антител с формированием иммунокомплексов и репликацией вируса в антигенпрезентирующих клетках, что усугубляет воспалительную реакцию и приводит к повреждению различных тканей иммунными комплексами.

Одновременно с запуском иммунных реакций SARS-CoV-2 подавляет активность ACE2, приводит к дисбалансу в PAC, недостатку ангиотензина (1–7) и избыточному накоплению ангиотензина II – мощного вазоконстриктора, который оказывает также провоспалительное, профибротическое и протромботическое действие. Каскад реакций PAC детально описан далее.

Современные представления о механизмах патогенеза COVID-19 представлены на рис. 1. Данный путь реагирования иммунной системы очень схож с таковым у пациентов, страдающих заболеваниями, при которых развивается вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (sHLH – secondary hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome), нередко в литературе его называют вторичным гемофагоцитарным синдромом [17–21]. Данный синдром представляет собой приобретенную дисфункцию иммунной системы при тяжелых инфекциях, прежде всего вирусной этиологии, аутоиммунных заболеваниях, некоторых опухолях и является угрожающим жизни состоянием. Патологический субстрат заболевания представляет собой избыточную пролиферацию активированных Т-клеток и макрофагов, накапливающихся в печени, селезенке, лимфатических узлах. Системная активация макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и гиперцитокинемия лежат в основе цитотоксических эффектов (рис. 2). Характерным, но неспецифическим морфологическим признаком синдрома служит гемофагоцитоз. Системная активация макрофагов приводит к тому, что они самопроизвольно начинают фагоцитировать форменные элементы крови (тромбоциты, эритроциты и полиморфно-ядерные клетки). Инфильтрация тканей активированными Т-лимфоцитами CD8+ и макрофагами в сочетании с гиперцитокинемией представляют классические особенности вторичного гемофагоцитарного синдрома, которые приводят к развитию цитопении, геморрагического

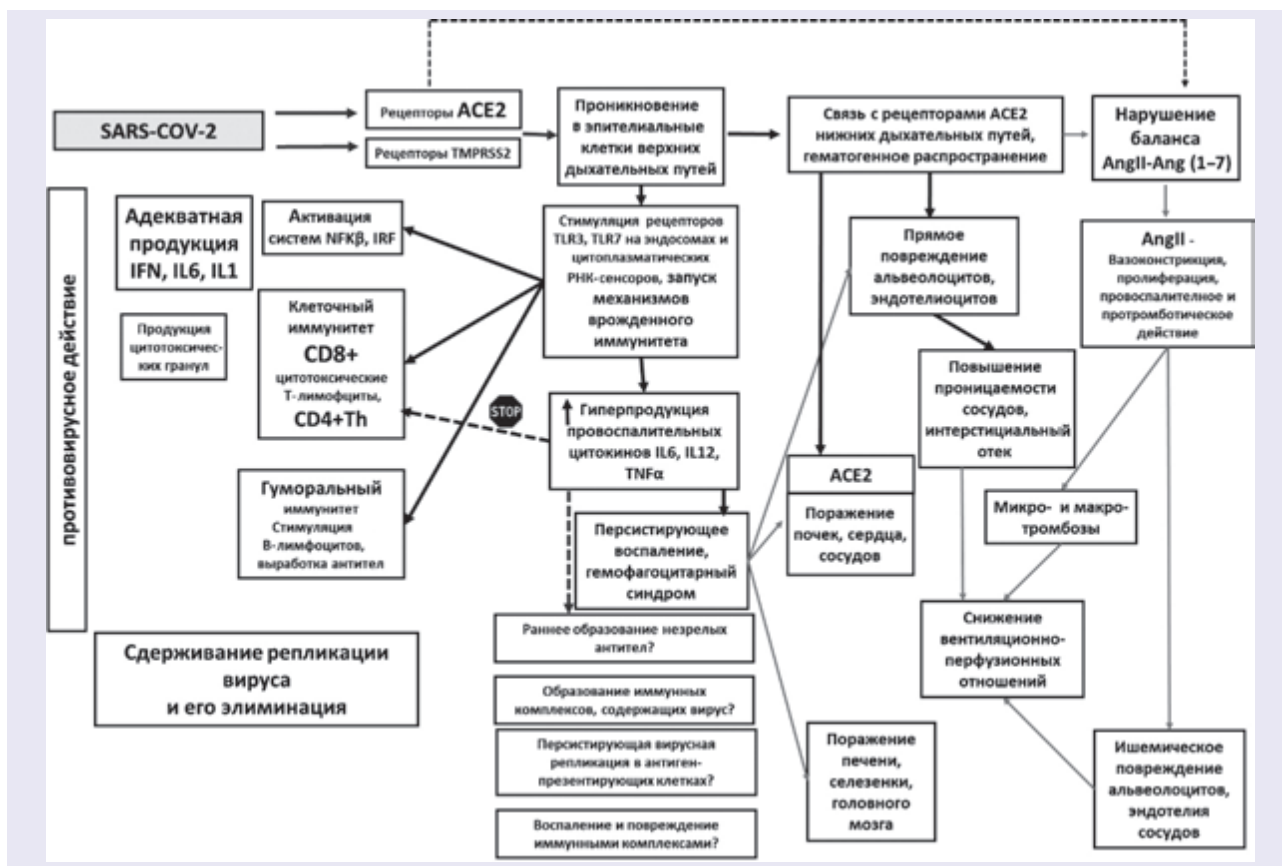


Рис. 1. Современные представления о патогенезе COVID-19. Составлено авторами.

ACE2 – angiotensin converting enzyme 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа, IFN – интерферон, IL – интерлейкин, ANG – ангиотензин, TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 1. Current views on the pathogenesis of COVID-19. Composed by the authors.

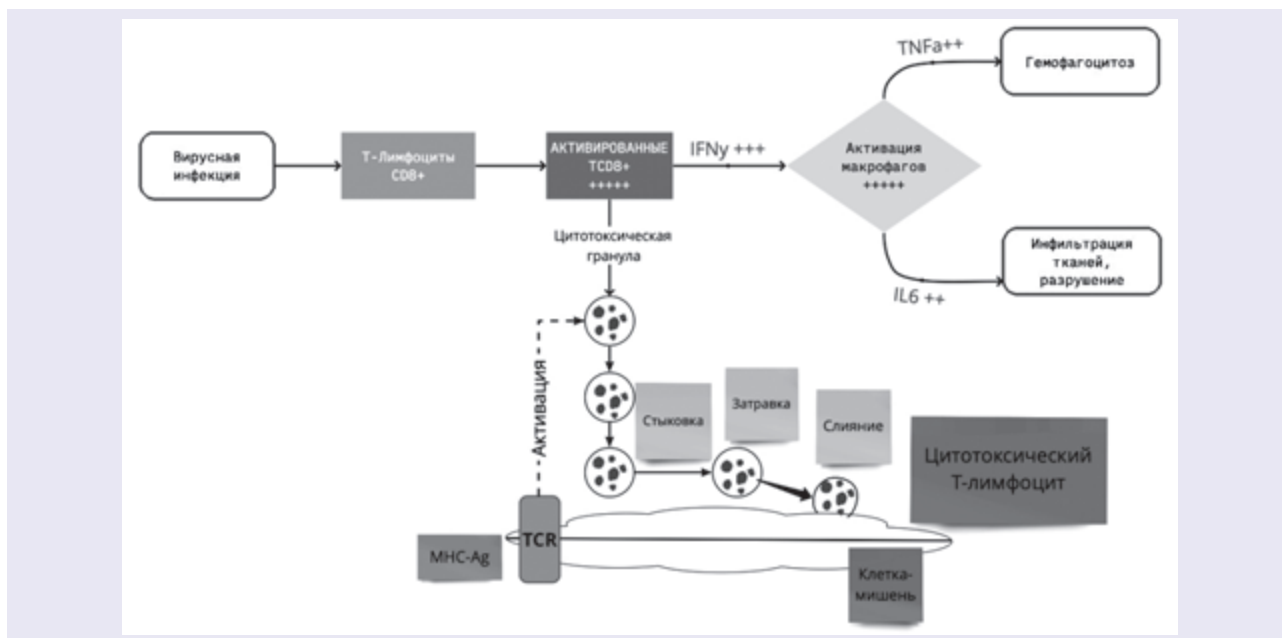


Рис. 2. Механизм развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Составлено авторами.

MHC-Ag – Major histocompatibility complex antigen – антиген главного комплекса гистосовместимости, TCR – T-cell receptor – Т-клеточный рецептор.

Fig. 2. The mechanism of development of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Composed by the authors.



синдрома, коагулопатии, обширным некрозам тканей и формированию синдрома полиорганной недостаточности.

### Особенности иммунной системы детей и новорожденных

В настоящее время активно обсуждаются возрастные особенности иммунитета детей в отношении развития тяжелых форм COVID-19 и его осложнений. Хорошо известно, что формирование иммунной системы человека — непрерывный процесс, начиная от эмбрионального периода и заканчивая периодом зрелого возраста. В норме внутриутробное развитие плода происходит в условиях низкой антигенной стимуляции, поэтому иммунная система здоровых доношенных новорожденных во многом отличается от иммунной системы взрослых людей.

В процессе нормально протекающей беременности иммунная система плода и иммунная система матери находятся в состоянии равновесия и иммунологической толерантности. Неонатальный иммунный ответ направлен на подавление развития ответа Th1-типа (Т-хелперы 1-го типа) и превалирование ответа Th2-типа (Т-хелперы 2-го типа), что обеспечивает поддержание толерантности к материнским антигенам внутриутробно. «Иммунологическая провокация» со стороны плода по отношению к материнскому организму может привести к преждевременным родам, в связи с чем в норме иммунный ответ новорожденных смещен в сторону противовоспалительного Th2-ответа.

К особенностям иммунной системы детей, в частности новорожденных, по сравнению со взрослыми относятся незрелость некоторых звеньев врожденного иммунитета. Известно, что индуцированные мононуклеары новорожденных по сравнению с таковыми у взрослых секретируют заметно меньше провоспалительных Th1-поляризационных цитокинов — TNF- $\alpha$ , (фактор некроза опухолей альфа), IFN $\gamma$  (интерферон-гамма) [22–25]. В силу менее выраженного цитокинового ответа на инфекционный агент дети практически не подвержены гиперцитокинемии и поэтому многие инфекционные заболевания (так называемые детские инфекции) протекают у детей гораздо легче, чем у взрослых [26]. На фоне несформированного адаптивного иммунитета первостепенное значение для защиты новорожденных от инфекции принадлежит фагоцитам, способным быстро мигрировать к месту инвазии патогена, распознавать его и обезвреживать за счет действия бактерицидных ферментов и небелковых молекул, а также нейтрофильным гранулоцитам и моноцитам, оказывающим иммунорегуляторное воздействие [27–29].

Второй иммунологический фактор, который может благоприятно влиять на течение заболевания, — клеточный состав крови: у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми абсолютное

количество лимфоцитов выше, а в популяционном составе преобладают Т-хелперы 2-го типа [25].

Ряд экспертов полагают, что низкая частота COVID-19 у детей также может быть связана с «тренированным» иммунитетом. Концепция этого явления была предложена не так давно, в 2013 г. M.G. Netea [30]. Она заключается в длительном функциональном перепрограммировании врожденных иммунных клеток, которое запускается экзогенными или эндогенными факторами, вызывая стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра инфекционных агентов. Перепрограммирование вызывается предварительными контактами с патогенами, а точнее с их молекулярными паттернами. В отличие от взрослых у детей дошкольного и школьного возраста существует постоянный, так называемый тренинг иммунной системы в связи с частыми вирусными инфекциями, плановой вакцинацией и длительным пребыванием в детских коллективах, что формирует быстрый и эффективный защитный ответ организма при воздействии различных патогенов [8, 30]. Концепция «тренированного» иммунитета также активно обсуждается некоторыми авторами, предполагающими связь низкой частоты тяжелых случаев COVID-19 с вакцинацией против туберкулеза вакциной БЦЖ [9, 31, 32].

Таким образом, на основании имеющихся данных можно сделать вывод, что своеобразной защитой от COVID-19, вероятнее всего, служат незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, конституционально высокий уровень лимфоцитов, сдвиг их популяционного состава в сторону Th-2 и смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного, низкий уровень стимуляционной активности и клеток Th-1, моноцитов и дендритных клеток, а также активный «тренированный» иммунитет у детей дошкольного и школьного возраста, что обеспечивает активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций.

### Исследования ренин-ангиотензиновой системы

**Роль ACE2 в патогенезе COVID-19. Возрастные и гендерные различия экспрессии ACE2 как фактор, способный оказывать влияние на тяжесть заболевания.** В настоящее время в патогенезе COVID-19 большое внимание уделяется роли ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2 — angiotensin converting enzyme 2) — мембранного белка и одного из компонентов PAC. ACE2 широко представлен на мембранах клеток верхних дыхательных путей, легких, сердца, почек и кишечника, а также может находиться в свободной форме в плазме крови. Данный белок катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин (1–7) (рис. 3). Роль каскада реакций PAC широко изучена в процессах регуляции артериального давления, функции почек и сердечно-сосудистой системы,

однако в настоящее время признано, что PAC имеет несколько точек приложения в организме, в том числе в ряде процессов в легких [33–35].

Следует отметить, что ангиотензин II, один из основных гормонов PAC, индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток легочных артерий и альвеолярных эпителиальных клеток, играет важную роль в фиброгенезе вследствие острого повреждения легких (вызывая трансформацию экспрессии фактора роста альфа в легких, способствует пролифе-

рации фибробластов), запускает гипертрофический и гиперпластический рост гладкомышечных клеток сосудов (миоинтимальная гиперплазия), регулирует экспрессию NO-синтазы [36, 37]. Кроме того, ангиотензин II *in vitro* проявил себя как активатор воспаления, повышающий синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов через рецепторы AT1 и AT2 с последующей активацией NF-κB пути. NF-κB – белковый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК, продукцию цитокинов и выживае-



Рис. 3. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе. Составлено авторами. ACE – angiotensin-converting enzyme – ангиотензинпревращающий фермент; ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа.

Fig. 3. Current views on the renin-angiotensin system. Composed by the authors.



Рис. 4. Современные представления о связи COVID-19 и ренин-ангиотензивной системы (PAC) [1,8]. Составлено авторами. Fig. 4. Current understanding of the relationship between COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS) [1,8]. Composed by the authors.

мость клеток. NF-κB играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекцию. Ангиотензин 1–7, в свою очередь, обладает обратными, протективными, свойствами – вазодилатация, антипролиферативное действие. Избыточное накопление ангиотензина II и брадикинина может быть одной из причин развития интерстициального отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

Связь инвазии вирусов с рецепторами ACE2 была обнаружена еще во время предыдущих эпидемий коронавирусов SARS (2002 г.) и MERS (2013 г.). К моменту вспышки новой коронавирусной инфекции были достаточно хорошо изучены особенности взаимодействия вируса с ACE2. Так как последовательность аминокислот S-шипа (S-белка) на поверхности вируса SARS-Cov-2 на 76–80% повторяет структуру такового у других коронавирусов, результаты этих исследований можно частично экстраполировать на патогенез COVID-19.

После высокоаффинного соединения вируса с ACE2 происходит слияние с клеткой хозяина, проникновение в нее и размножение вируса. В настоящее время в мире существуют две основные, прямо противоположные по своей сути теории о роли ACE2 в развитии заболевания COVID-19. Согласно первой теории ACE2 играет протективную роль. Вирус после проникновения в клетку подавляет активность ACE2, соответственно смещает баланс в PAC в сторону накопления провоспалительного ангиотензина II. Следовательно, наличие ACE2 в большом количестве на мембранах клеток, как и высокая концентрация свободного ACE2, способствуют протективному воздействию ангиотензина (1–7), который предотвращает развитие неконтролируемого воспаления и вазоконстрикции.

Согласно второй теории ACE2 рассматривается как основная точка инвазии вируса, и, соответственно, чем больше экспрессия этого белка на клеточных мембранах, тем выше вероятность возникновения заболевания. Современные представления о связи COVID-19 и PAC приведены на рис. 4.

Первая теория подтверждается результатами ряда исследований, выполненных в предыдущее десятилетие, которые в основном проведены на животных. Так, X. Xie и соавт. [38] в своем исследовании на крысах показали, что экспрессия ACE2 на мембранах эпителия бронхов, альвеол, эндотелии и гладкомышечных клетках легочных сосудов значительно снижается с возрастом; кроме того, прослеживалась зависимость содержания ACE2 от пола у старых особей (у самок выше, чем у самцов). Голландские ученые исследовали содержание компонентов PAC в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у крыс с искусственно вызванным острым респираторным дистресс-синдромом. Было выявлено заметное снижение содержания ACE2 у крыс, которым проводилась искусственная вентиляция легких, что кон-

трастировало с повышенным содержанием свободного (растворимого) белка ACE2 в этих образцах. Иммуногистохимические исследования показали, что в легких существует локальная PAC: фибробласты легких, альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки способны экспрессировать гены, кодирующие компоненты PAC и синтезирующие пептиды PAC, такие как ACE, ACE2, рецептор AT1 и MAS (Mas-рецептор ангиотензина (1–7)). Установлено, что ACE и ACE2 являются основными ферментами, контролирующими локальные количества ангиотензина II и ангиотензина (1–7) [39].

Протективная роль ACE2 показана K. Kuba и соавт. [40] во время предыдущей эпидемии SARS-Cov. Эти результаты подтверждены J. Chen и соавт. [41] во время текущей пандемии COVID-19. Исследовалась экспрессия ACE2 у заболевших индивидуумов: она оказалась выше у женщин, чем у мужчин, и была обратно пропорциональна возрасту. Было выявлено также, что в экспрессии ACE2 участвуют эстрогены и цитокины [41]. Однако методология данного исследования, описанная в предварительной версии статьи, представлена недостаточно подробно и не позволяет сделать окончательные выводы, особенно относительно детской популяции.

Данные о зависимости экспрессии ACE2 от возраста и пола соответствуют фактической мировой статистике COVID-19: заболевание имеет менее тяжелое течение у женщин. Анализ 2000 случаев в Китае показал, что во время основной вспышки болезни (с декабря 2019 по февраль 2020 г.) на долю пациентов мужского пола приходилось около 60% случаев инфекции. А китайский центр по контролю и профилактике заболеваний сообщил, что смертность среди мужчин составила 2,8% против 1,7% среди женщин [2]. По данным отчета Министерства здравоохранения Испании от 03.04.20, среди мужчин и женщин зафиксировано примерно одинаковое число случаев заболевания COVID-19. Однако потребность в интенсивной терапии, как и частота летальных исходов у мужчин, были в 2 раза выше, чем у женщин [42].

Данных, подтверждающих вторую теорию о негативном влиянии высокого содержания ACE2, в настоящее время недостаточно. Исследования проведены на малых и неоднородных выборках пациентов. Кроме того, отмечается многократное цитирование весьма сомнительных исследований, опубликованных во время пандемии в виде препринтов, не прошедших детальный экспертный анализ [1].

Обобщая результаты исследований последних десятилетий, можно сделать вывод, что компоненты PAC широко представлены в легочной ткани и, помимо осуществления основной, вазорегуляторной функции, также активно участвуют в процессе воспаления. Установлено, что ангиотензин I и ангиотензин II служат активаторами воспаления,

посредством взаимодействия с рецепторами AGTR1 и AGTR2 способствуют повреждению альвеолоцитов и эндотелиоцитов, развитию интерстициального отека и инфильтрации, что в совокупности с мощным пролиферативным и профибротическим действием ангиотензина II в исходе приводит к фиброзу легочной ткани. Степень агрессивности воздействия ангиотензина I и ангиотензина II определяется количеством фермента ACE2, который приводит к снижению их уровня, превращая в ангиотензин (1–7). В связи с этим более высокое содержание ACE2 у детей по сравнению со взрослыми предотвращает дисбаланс в системе PAC и, соответственно, защищает клетки и ткани от повреждающего воздействия ангиотензина II.

**Генетически обусловленные особенности баланса про- и противовоспалительных элементов системы PAC (ангиотензин II – ангиотензин (1–7)) как фактор, способный определять тяжесть течения и возможные осложнения COVID-19.** Мы предполагаем, что баланс между про- и противовоспалительными компонентами системы PAC определяется не только возрастными и гендерными особенностями экспрессии ACE2, но и генетическими механизмами. Генетические исследования звеньев PAC показали, что существует взаимосвязь не одного, а нескольких генов этой системы с развитием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и легких.

Убедительных данных об изолированном влиянии полиморфизма гена *ACE2* на реализацию и тяжесть инфекционного процесса COVID-19 пока нет. Крупное общепопуляционное исследование, проведенное в Голландии, не обнаружило статистически значимой связи полиморфизмов этого гена с поражением легких, сердца или почек, несмотря на большую выборку исследуемых (образцы крови 36 339 человек, собранных биобанком Lifelines в 2015 г.) [43]. Однако в ходе бразильского исследования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было выявлено, что сочетание полиморфизмов генов *ACE2* и *ACE* статистически значимо повышает риск развития артериальной гипертензии (*ACE2* аллель G и *ACE* генотип DD) [44].

Еще одним геном, который может потенциально влиять на тяжесть течения COVID-19, является ген *AGTR2*, который кодирует рецепторы ангиотензина II 2-го типа. Работы по изучению данного гена проводились как в клинических условиях у пациентов с тяжелыми заболеваниями легких, так и в экспериментальных моделях на животных. Было показано, что инактивация гена *AGTR2* путем подкожных инъекций селективного AGTR2-антагониста улучшает функцию легких при муковисцидозе [45]. Выявлены роль гена *AGTR2* в моделировании чувствительности к инсулину и его аллель-специфическая активность в мышечных клетках [46]. Исследование биоптатов у пациентов с идиопатическим легочным фибро-

зом показало, что опосредованные AGTR2 эффекты ангиотензина II доминируют в активированных миофибробластах, и это может приводить к нарушению эпителиально-мезенхимального взаимодействия, тем самым запуская фиброгенез [47]. Таким образом, можно предположить, что именно связывание SARS-CoV-2 с AGTR2 напрямую и/или опосредовано через рецептор ACE2 приводит к дисбалансу в PAC, недостатку ангиотензина (1–7), избыточному накоплению ангиотензина II и, как следствие, к более тяжелым формам заболевания [48].

Помимо прямого воздействия *AGTR2* на легочную ткань, описано его опосредованное участие в регуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (NOS) – одного из основных регуляторов вентиляционно-перфузионных отношений [49, 50]. Ген *NOS3* постоянно экспрессируется в эпителии дыхательных путей, уровень повышается при физической нагрузке, стрессе, хронической гипоксии. Оксид азота известен как сильный эндогенный фактор, принимающий участие в процессах ангиогенеза, иммунорегуляции и выработки поверхностно-активных веществ, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, повышающий проницаемость эндотелия и подавляющий адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Снижение продукции эндогенного оксида азота вызывает вазоконстрикцию, в результате которой повышается артериальное давление.

Вопрос о роли полиморфизмов генов *AGTR2* и *NOS3* в развитии инфекционных процессов и поражения легких у новорожденных остается недостаточно освещенным. В 2019 г. было опубликовано два исследования генетических полиморфизмов, проведенных в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. В первое исследование вошли новорожденные дети ( $n=101$ ) с диагнозом «врожденная пневмония», нуждавшиеся в респираторной терапии с рождения. В результате данной работы удалось выявить ассоциацию аллеля С полиморфного локуса гена *NOS3* – 786 с тяжелым проявлением дыхательных нарушений и потребностью в высокочастотной осцилляционной вентиляции легких у новорожденных с врожденной пневмонией ( $p=0,028$ ) [51].

Второе исследование включало 379 новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза, потребовавшими проведения респираторной терапии [52]. В данной работе изучалась ассоциация полиморфизма генов с реализацией врожденной инфекции у новорожденных различного гестационного возраста. Установлено статистически значимое повышение частоты носительства аллелей, связанных со снижением выработки NO, у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями: для *NOS3* -786T>C 62,5% против 34,6% (отношение шансов – ОШ 3,15 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,21 до 8,17;  $p=0,02$ ) и для *NOS3*



-894G>T 53,1% против 30,8% (ОШ 2,55 при 95% ДИ от 0,97 до 6,71;  $p=0,05$ ) согласно аутосомно-доминантной модели. Кроме того, показано, что ген *AGTR2* (его аллель Т) ассоциирован с инфекционными осложнениями у новорожденных. Суммарная генотипическая частота аллеля Т составила 58% при врожденной пневмонии/раннем неонатальном сепсисе против 36% при респираторном дистресс-синдроме ( $p=0,00002$ ). Данное исследование продемонстрировало, что развитие инфекционных осложнений связано не только с определенными генами врожденного иммунитета, но и с генами – регуляторами сосудистого тонуса, что свидетельствует о сложном механизме развития инфекционных состояний у новорожденных.

Таким образом, обобщая результаты генетических исследований компонентов РАС, можно сделать заключение о сложном взаимодействии элементов этой системы (*ACE2*, *AGTR2*, *AGTR1*) как между собой, так и с другими системами, участвующими в регуляции сосудистого тонуса, а также процессов роста клеток, иммунорегуляции и пролиферации (NOS). По-видимому, снижение активности *ACE2*, запущенное вирусом, и повышение вследствие этого уровня ангиотензина II может оказывать повреждающее воздействие через различные рецепторы и сигнальные молекулы, которое становится более выраженным при условии изначального, генетически детерминированного дисбаланса. В связи с этим невозможно говорить о генетической предрасположенности к COVID-19 только на основании экспрессии *ACE2*, следует учитывать и остальные гены, взаимосвязь которых и вклад в развитие инфекции изучены на сегодняшний день

### Заключение

В настоящее время известно, что новорожденные и дети младшего возраста менее подвержены заболеванию и развитию тяжелых форм COVID-19. Объяснением этого могут служить иммунологические

особенности детского организма в совокупности с особенностями функционирования РАС и влиянием генетических полиморфизмов.

Протективными в отношении COVID-19 свойствами детского иммунитета являются недостаточная зрелость отдельных механизмов врожденного иммунитета, конституциональный лимфоцитоз и сдвиг субпопуляции лимфоцитов в сторону противовоспалительных Т-хелперов 2-го типа, а также «тренированный» иммунитет. Каскад реакций РАС представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 и в данном обзоре рассмотрен с двух позиций: экспрессии рецепторов *ACE2* и полиморфизмов определенных генов этой системы. Установлено, что трансмембранный белок *ACE2* не только служит «входными воротами» для вируса, но и играет регуляторную роль, превращая провоспалительный вазоконстриктор ангиотензин II в противовоспалительный ангиотензин (1–7), обладающий вазодилатирующими свойствами. Более высокое содержание *ACE2* у детей по сравнению с таковым у взрослых способствует сохранению баланса в системе РАС и препятствует развитию осложнений. Установлено также, что наличие определенных генетических полиморфизмов (*AGTR1*, *AGTR2*, *ACE2*, *ACE*) может определять дисбаланс компонентов РАС, приводя к более выраженным реакциям альвеолоцитов, эндотелия сосудов и гладкомышечных волокон в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 за счет сдвига в сторону вазоконстрикторного, пролиферативного и профибротического механизмов. Исследование генетических полиморфизмов в настоящее время – перспективный метод, который в совокупности с иммунологическими исследованиями при COVID-19 способствует глубокому пониманию ключевых звеньев патогенеза заболевания и на основании этого позволяет определять этиопатогенетически обоснованные подходы к терапии данной инфекции у пациентов различных возрастных групп.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41(2): 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
3. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
4. Coronado Munoz A., Nawaratne U., McMann D., Ellsworth M., Meliones J., Boukas K. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): e49. DOI: 10.1056/NEJMc2010614
5. Diaz C.A., Maestro M.L., Pumarega M.T.M., Antón B.F., Alonso C.P. First case of neonatal infection due to COVID 19 in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)* 2020; 92(4): 237–238. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.03.002
6. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; e200878. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
7. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A., Rizzi C., Gasperini S., Melzi M.L. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. *Estote Parati. Soc Sci Res Network* 2020; 1–6. DOI: 10.2139/ssrn.3559560

8. *Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C. et al.* Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020; 55(4): 2000749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2020
9. *Wat D.* The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004; 15(2): 79–88. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.01.006
10. *Byrd-Leotis L., Cummings R.D., Steinhauer D.A.* The Interplay between the Host Receptor and Influenza Virus Hemagglutinin and Neuraminidase. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1541. DOI: 10.3390/ijms18071541
11. *Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367(6485): 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762
12. *Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T.* A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry. *J Virol* 2011; 85(2): 873–882. DOI: 10.1128/JVI.02062-10
13. *Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P. et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020; 2020.03.14.988345. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
14. *Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J.* The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016; 38(4): 471–482. DOI: 10.1007/s00281-016-0558-0
15. *Ahmadpoor P., Rostaing L.* Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int* 2020; 33(7): 824–825. DOI: 10.1111/tri.13611
16. *Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulos D., Garlanda C., Cicceri F. et al.* Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 1–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7
17. *Hedrich C.M.* COVID-19 – Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 2020; 214: 108420. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108420
18. *Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G., Cimaz R., Caporali R.* COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19(5): 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
19. *Mehra P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
20. *Grom A.A.* Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome: The Importance of Timely Clinical Differentiation. *J Pediatr* 2017; 189: 19–21.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025
21. *Масчан М.А., Полтавец Н.В.* Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8(2): 15–21. [Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology)* 2011; 8(2): 15–21. (in Russ.)]
22. *McAdams R.M., Juul S.E.* The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neuro Res Int* 2012; special issue: 1–15. DOI: 10.1155/2012/561494
23. *Wynn J.L., Levy O.* Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37(2): 307–337. DOI: 10.1016/j.clp.2010.04.001
24. *Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. и др.* Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза. *Неонатология Новости Мнения Обучение* 2018; 6 (4): 16–23. [Nikitina I.V., Zhukova A.S., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Krechetova L.V. et al. Cytokine status of preterm newborns with infectious and noninfectious diseases. *Neonatologiya: Novosti, Mnenie, Obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training)* 2018; 6 (4): 16–23. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002
25. *Valiathan R., Ashman M., Athana D.* Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol* 2016; 83(4): 255–266. DOI: 10.1111/sji.12413
26. *Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Быйжанова Р.М.* Особенности иммунного ответа у новорожденных с малой массой тела при внутриутробном инфицировании. *Наука и здравоохранение* 2015; 5: 52–60. [Tusupkaliyev B.T., Zhumalina A.K., Zhekeyeva B.A., Bayzhanova R.M. Features of the immune response in newborns with low body weight during intrauterine infection. *Nauka i zdavoookhraneniye* 2015; 5: 52–60. (in Russ.)]
27. *Жукова А.С., Никитина И.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В., Ионов О.В. и др.* Особенности продукции активных форм кислорода фагоцитами периферической крови у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2016; 2: 89–96. [Zhukova A.S., Nikitina I.V., Vanko L.V., Matveeva N.K., Milaya O.V., Krechetova L.V., Ionov O.V. et al. Production of reactive oxygen species by peripheral blood phagocytes in preterm infants in the early neonatal period. *Neonatologiya: Novosti, Mnenie, Obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training)* 2016; 2: 89–96. (in Russ.)]
28. *Беляева А.С., Балашова Е.Н., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Милая О.В., Кречетова Л.В. и др.* Фенотипическая и функциональная характеристика фагоцитарных клеток в крови недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Акушерство и гинекология* 2014; 10: 59–65. [Belyaeva A.S., Balashova E.N., Vanko L.V., Matveeva N.K., Milaya O.V., Krechetova L.V. The phenotypic and functional characteristics of phagocytes in the blood of premature infants in the early neonatal period. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2014; 10: 59–65. (in Russ.)]
29. *Melville J.M., Moss T.J.M.* The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: 79. DOI: 10.3389/fnins.2013.00079
30. *Netea M.G., Dominguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al.* Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6
31. *Dolgikh S.* Further Evidence of a Possible Correlation Between the Severity of Covid-19 and BCG Immunization. *medRxiv* 2020; 2020.04.07.20056994. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056994
32. *Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Otazu G.H.* Correlation between Universal BCG Vaccination Policy and Reduced Morbidity and Mortality for COVID-19: An Epidemiological Study. *Epidemiol* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042937
33. *Chamsi-Pasha M.A.R., Shao Z., Tang W.H.W.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11(1): 58–63. DOI: 10.1007/s11897-013-0178-0
34. *Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M.* Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa329. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
35. *Jerng J.-S., Hsu Y.-C., Wu H.-D., Pan H.-Z., Wang H.-C., Shun C.-T. et al.* Role of the renin-angiotensin system in ventilator-induced lung injury: an in vivo study in a rat model. *Thorax* 2007; 62(6): 527–535. DOI: 10.1136/thx.2006.061945
36. *Ratliff B., Sekulic M., Rodebaugh J., Solhaug M.J.* Angiotensin II regulates nitric oxide synthase expression in afferent arterioles of the developing porcine kidney. *Pediatr Res* 2010; 68(1): 29–34. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e12770

37. Wagenaar G.T.M., Sengers R.M.A., Laghmani E.H., Chen X., Lindeboom M.P.H.A., Roks A.J.M. et al. Angiotensin II type 2 receptor ligand PD123319 attenuates hyperoxia-induced lung and heart injury at a low dose in newborn rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(3): L261–272. DOI: 10.1152/ajplung.00345.2013
38. Xie X., Xudong X., Chen J. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78(19): 2166–2171. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.038
39. Asperen R.M.W., Lutter R., Specht P.A., Moll G.N., van Woensel J.B., van der Loos C.M. et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011; 225(4): 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
40. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
41. Chen J., Jiang Q., Xia X., Liu K., Yu Z., Tao W., Gong W., Han J.-D.J. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. *Aging Cell* 2020; 10.1111/accel.13168. <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1>
42. Informe sobre la situación de COVID-19 en España: Informe COVID-19 nº 20. 3 de abril de 2020. Published online April 3, 2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2020.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%203%20de%20abril%20de%202020.pdf>
43. Lopera E., Graaf A. van der, Lanting P., Geest M. van der, Study L.C., Fu J. et al. Lack of association between genetic variants at ACE2 and TMPRSS2 genes involved in SARS-CoV-2 infection and human quantitative phenotypes. *medRxiv* 2020; 2020.04.22.20074963. DOI: 10.1101/2020.04.22.20074963
44. Pinheiro D.S., Santos R.S., Jardim P.C.B.V., Silva E.G., Reis A.A.S., Pedrino G.R. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PloS One* 2019; 14(8): e0221248. DOI: 10.1371/journal.pone.0221248
45. Darrah R.J., Jacono F.J., Joshi N., Mitchell A.L., Sattar A., Campanaro C.K. et al. AGTR2 absence or antagonism prevents cystic fibrosis pulmonary manifestations. *J Cyst Fibros* 2019; 18(1): 127–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.013
46. Bonàs-Guarch S., Guindo-Martínez M., Miguel-Escalada I., Grarup N., Sebastian D., Rodríguez-Fos E. et al. Re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1–14. DOI: 10.1038/s41467-017-02380-9
47. Königshoff M., Wilhelm A., Jahn A., Sedding D., Amarie O.V., Eul B. et al. The angiotensin II receptor 2 is expressed and mediates angiotensin II signaling in lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(6): 640–650. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0379TR
48. Cui Q., Cui C., Huang C., Zhou W., Ji X., Zhang F., Wang L., Zhou Y. AGTR2, One Possible Novel Key Gene for the Entry of 2019-nCoV into Human Cells. *Preprints* 2020; 2020020194. DOI: 10.20944/preprints202002.0194.v1
49. Robillard S., Mercier C., Breton V., Paquin-Veillette J., Guay A., Lizotte F. et al. Ablation of angiotensin type 2 receptor prevents endothelial nitric oxide synthase glutathionylation and nitration in ischaemic abductor muscle of diabetic mice. *Diab Vasc Dis Res* 2020; 17(1): 1–10. DOI: 10.1177/1479164119883978
50. Stennett A.K., Qiao X., Falone A.E., Koledova V.V., Khalil R.A. Increased vascular angiotensin type 2 receptor expression and NOS-mediated mechanisms of vascular relaxation in pregnant rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2009; 296(3): H745–H755. DOI: 10.1152/ajpheart.00861.2008
51. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н. и др. Влияние полиморфизма генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология* 2019; 5: 102–111. [Ionov O.V., Donnikov A.E., Bezlepkin M.B., Nikitina I.V., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Kryuchko D.S., Baibarina E.N. Relationship between polymorphism in NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 genes and severity of congenital pneumonia in newborns. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2019; 5: 102–111. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2019.5.102-111
52. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Быстрицкий А.А., Крючко Д.С. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и Гинекология* 2019; 11: 175–85. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krogh-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Bystritsky A.A., Kryuchko D.S. et al. Congenital infection-associated genetic polymorphisms in children. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2019; 11: 175–85. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2019.11.175-185

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.