

## **Некоторые аспекты патогенеза Covid-19 и возможные патогенетические методы профилактики и лечения**

Омарова Х.Г., Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Усенко Д.В., Малеев В.В., Акимкин В.Г.  
ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Москва

### **Сведения об авторах:**

Омарова Хадижат Гаджиевна – к.м.н, научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; Москва, Россия; Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. За. Телефон: +7(495) 6721158, e-mail: omarova71@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

Макашова Вера Васильевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. За. Телефон: +7(495) 6721158, e-mail: veramakashova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; e-mail: doktorim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; Москва, Россия. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. За. Телефон: +7(495) 6721158, электронная почта [dusenko@rambler.ru](mailto:dusenko@rambler.ru) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Малеев Виктор Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; Москва, Россия. Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За; Телефон: +7 (495) 974-96 46 E-mail: [maleyev@cmd.su](mailto:maleyev@cmd.su) ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; Москва, Россия. Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3 Телефон: (495) 974-9646 E-mail: [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Information about the authors:

Khadizhat G. Omarova, Cand. Med. Sci., Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision

of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; e-mail: omarova71@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

Prof. Vera V. Makashova, MD, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Well-Being, Moscow, Russia; e-mail: veramakashova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Zhanna B. Ponezheva, MD, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; e-mail: doktorim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Denis V. Usenko. Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher Clinical Department of Infectious Pathology Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. 111123, Moscow, st. Novogireevskaya 3a. Tel. +7(495)6721158, e-mail: dusenko@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Viktor V. Maleev Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, research consultant Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customer Rights Protection Human Well-being Surveillance Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia Federation Phone: +7 (495) 974-9646 E-mail: maleyev@cmd.su

Vasiliy G. Akimkin, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, Director, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customer Rights Protection Human Well-being Surveillance Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia Federation Phone: +7 (495) 974-9646 E-mail: vgakimkin@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в декабре 2019 продолжает свое шествие по всему земному шару. До настоящего времени заболеваемость остается на высоком уровне во многих странах. Так, всего в мире инфицировано более 15 млн. человек, в США – более 4 млн., в Бразилии - 2,2 млн., в России - 789 тыс. и в Германии-204 тыс.

На сегодняшний день Hoffmann et al. [1] и Walls et al. [2] предоставили убедительные доказательства того, что SARS-CoV-2 получает доступ к клеткам организма через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) так же, как и ранее SARS-CoV [3]. Выявлены гены, отвечающие за экспрессию АПФ2, локализирующиеся на X-хромосоме [4]. Отмечается, что при повсеместном распространении рецепторов АПФ2,

его экспрессия выше у азиатских, чем у белых и афро-американских людей [5]. Рецепторы АПФ2 обнаружены в сердце (эндотелий коронарных артерий, миоциты, фибробласты, эпикардиальные адипоциты), сосудах (эндотелиальные и гладкие клетки сосудов), кишечнике (эпителиальные клетки кишечника), легких (эпителиальные клетки трахеи и бронхов, тип 2, пневмоциты, макрофаги), почек (просветная поверхность трубчатых эпителиальных клеток), яичек, мозга [6, 7, 8]. Уязвимость легких вследствие вирусной инфекции можно объяснить большой поверхностью альвеолярных эпителиальных клеток. При этом рецепторы АПФ2, в основном, связаны с клеточными мембранами и почти не присутствуют в кровотоке в растворимой форме [9].

Важной защитной функцией мембраносвязанного и растворимого АПФ2 является деградация ангиотензина II до ангиотензина 1-7. Для понимания значимости механизмов деградации ангиотензина II под действием АПФ2, важно рассмотреть биологические эффекты ангиотензина II, который служит не только мощным вазоконстриктором, но и стимулятором высвобождения альдостерона. В различных экспериментальных и клинических моделях показано, что сам ангиотензин II вызывает целый ряд выраженных реакций, которые включают гипертрофию и дисфункцию миокарда, фиброз интерстиция, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гипертонию, связанную с ожирением, окислительный стресс и повышенную коагуляцию [6, 7, 8]. Эти данные указывают, что рецепторы АПФ2 ограничивают несколько вредных эффектов, возникающих в результате связывания ангиотензина II с рецепторами ангиотензина 1 (AT1) и обуславливающих вазоконстрикцию, усиленное воспаление и тромбоз. Необходимо отметить, что приведенные выше эффекты ангиотензина II, почти полностью являются результатом стимуляции рецепторов AT1 и эта цепь событий может быть определена как ось рецептора АПФ → Ангиотензин II → AT1. Ангиотензин II также влияет на адаптивный иммунитет, активируя макрофаги и другие клетки иммунной системы с последующим увеличением продукции воспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$  и других) [10, 11, 12]. При связывании SARS-CoV2 с рецепторами АПФ2 в последующем происходит слияние мембран и проникновение вируса в клетку, что приводит к подавлению рецепторов [8, 13, 14]. По-видимому, вирус проникает в клетку вместе с мембранным рецептором, который функционально удаляется из внешнего участка мембраны, в результате чего, ось рецептора АПФ → ангиотензин II → AT1 заметно усиливается.

Воспаление легких и возникающий острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются потенциально смертельными осложнениями инфекций, вызванных SARS-CoV и SARS-CoV-2. Исследования этих осложнений с использованием различных экспериментальных моделей показали, что подавление рецепторов АПФ2 вызывает

различные поражения в респираторном дереве (утолщение альвеолярной стенки, отек, инфильтраты воспалительных клеток, кровотечение), которые, по-видимому, опосредованы ангиотензином II [13, 15, 16]. Примечательно, что повреждение легких было вызвано даже единственным выделенным вирусным белком шипа SARS-Cov, который является лигандом для связывания АПФ2, в отсутствие других вирусных компонентов [13]. Эта модель имеет преимущество для изучения влияния подавления АПФ2 в отсутствие смешанных эффектов вирусной инвазии и репликации. Авторы обнаружили, что даже выделенный вирусный белок шипа вызывал подавление рецепторов АПФ2 с сопутствующим увеличением количества ангиотензина II в ткани легких и преципитацией тяжелых воспалительных поражений легких [13]. Также на этой модели было продемонстрировано, что блокаторы рецепторов АТ1 ослабляли легочные повреждения, вызванные вирусным белком шипа коронавируса [13].

В модели кислотной аспирации, которая вызывает острое повреждение легких, воспалительные поражения легких были более тяжелыми и заканчивались летально у нокаутированных по АПФ2 животных (лишенных генетического белка АПФ2). У таких животных инъекция рекомбинантных АПФ2, а также блокаторов рецепторов АТ1 снижает степень повреждения легких [14]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что АПФ2 защищает легкие от повреждения, вызванного аспирацией кислоты.

Например, трахеальная инстиляция сигаретного дыма [15] или твердых частиц с аэродинамическим диаметром менее 2,5 мкм [16] вызывает острое повреждение легких с выделением воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) и повышенной экспрессией АПФ, в соответствии с избыточной активностью оси рецепторов АПФ  $\rightarrow$  ангиотензин II  $\rightarrow$  АТ1. Эти реакции усиливаются у мышей с нокаутом по гену АПФ2 [16]. Кроме того, значимым является и то, что АПФ2 экспрессируются в пневмоцитах типа II, небольших цилиндрических клетках, которые составляют всего лишь 5% от всех пневмоцитов [17]. Пневмоциты типа 2 отвечают за выработку альвеолярного сурфактанта и в то же время они функционируют как «стволовые» клетки, предшественники пневмоцитов типа I (95% всех пневмоцитов), отвечающие за газообмен [18]. Следовательно, повреждение пневмоцитов типа II из-за связывания коронавируса с рецепторами АПФ2 имеет разрушительные последствия, по крайней мере, по трем причинам: 1) чрезмерная неконтролируемая активность оси АПФ  $\rightarrow$  ангиотензин II  $\rightarrow$  рецептор АТ1; 2) снижение выработки альвеолярного сурфактанта поврежденными пневмоцитами типа II, что приводит к снижению эластичности легких; 3) снижение репарации пневмоцитов I типа, приводящее к нарушению газообмена и фиброзу [19]. Конечно, нельзя исключать и сопутствующую роль других механизмов, включая ослабленный иммунный ответ на

первоначальную вирусную инфекцию или генетическую предрасположенность к гипервоспалению и тромбозу [15,16].

Исследования в Китае и Италии показали, что гипертония, диабет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Пожилой возраст и мужской пол являются двумя дополнительными факторами, ассоциированными с инфекцией SARS-CoV-2 [20, 21, 22]. Подобная картина проявилась несколько лет назад и была обусловлена инфекцией SARS-CoV [23].

В исследовании, проведенном у 201 пациента, инфицированных SARS-CoV-2, большинство больных были мужчинами (63,7% пациентов), средний возраст составлял 51 год, и наиболее частыми сопутствующими болезнями были гипертония (19,4%), диабет (10,9%) и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (4,0) [21]. Примечательно, что пациенты, у которых развился ОРДС, были старше и имели более высокую распространенность гипертонии (27,4% против 13,7%), диабета (19,0% против 5,1%) по сравнению с теми, у кого не развивался ОРДС. Анализ клинического течения выявил неблагоприятные прогностические факторы, связанные с прогрессированием от ОРДС до летального исхода: пожилой возраст, нейтрофилию и гиперкоагуляцию и более высокий уровень D-димера [21]. Похожие результаты были получены и другими исследователями, что позволило сделать вывод, что измененные параметры коагуляции и усиленный тромбоз являются предикторами плохого прогноза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [24]. Мета-анализ 8 исследований, проведенных в Китае с участием в общей сложности 46 468 пациентов с Covid-19, подтвердил, что гипертония, диабет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе были наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этих пациентов [22]. Отмечается также, что гипертония и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе значительно чаще отмечались среди пациентов с тяжелым течением инфекции [22]. В недавно проведенном исследовании 1591 инфицированных пациентов из Италии средний возраст пациентов составил 63 года, мужчин было 82%, а удельный вес пациентов с артериальной гипертензией, диабетом и предыдущими сердечно-сосудистыми заболеваниями составил 49%, 17% и 21% соответственно [20]. Больные с артериальной гипертензией были старше, чем пациенты без артериальной гипертонии (66 против 62 лет,  $p = 0,005$ ). Анализ в отделении интенсивной терапии показал, что умершие были старше и имели более высокую частоту гипертонии по сравнению с выжившими (63% против 40%,  $p < 0,001$ ) [20].

Рецепторы АПФ2 также уменьшают неблагоприятные эффекты ангиотензина II не только за счет деградации ангиотензина II, тем самым устраняя или ограничивая его

вредный потенциал, но также и за счет генерирования ангиотензина 1-7. Соединяясь с Mas-рецепторами и рецепторами ангиотензина II типа 2, ангиотензин 1—7 оказывает противовоспалительное, сосудорасширяющее, и выраженное антитромботическое действие. Следовательно, ось рецептора АПФ2 → ангиотензин 1-7 → Mas противодействует оси рецептора АПФ → ангиотензин II → АТ1 [25].

При оценке клинико-лабораторной характеристики пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, было выявлено, что пожилой возраст, гипертония, диабет, сердечно-сосудистые заболевания связаны с тяжестью коронавирусной инфекции и имели различную степень дефицита АПФ2 [26]. Verdecchia P. et al. предполагают, что подавление АПФ2, вызванное вирусной инфекцией, может быть особенно опасным для людей с исходным дефицитом АПФ2 и может усиливать нарушение регуляции между «неблагоприятной» осью рецептора АПФ → ангиотензин II → АТ1 и «защитной» АПФ2 → ангиотензин 1-7 → ось рецептора Mas. В легких такие изменения будут способствовать прогрессированию воспалительных и тромботических процессов, вызванных местной гиперактивностью ангиотензина II, которой не обладает ангиотензин 1-7 [26]. Поэтому, особенно актуальными являются исследования терапевтических подходов, концептуально связанных с активностью рецептора АПФ2. В настоящее время оценивается использование растворимых рекомбинантных АПФ2, ангиотензина 1-7 и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1.

Изначальный дефицит АПФ2, который чаще определяется у лиц пожилого возраста, особенно мужского пола, с отягощенным коморбидным фоном, является фактором риска развития неблагоприятных исходов после инфицирования SARS-CoV 2, что было подтверждено в многочисленных исследованиях во всем мире. Поиск и обоснование патогенетических методов терапии COVID-19 и профилактики (с коррекцией неблагоприятных факторов риска инфицирования) являются перспективными направлениями.

В большом мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований, опубликованном в 2017г., было показано что прием витамина D снижает риск острых респираторных инфекций [27]. Широкое распределение рецепторов витамина D в организме человека (включая кишечник, почки, кости, паращитовидные железы, клетки иммунной системы, гладкие мышцы и миокард) обуславливает плеiotропные эффекты активации рецепторов витамина D в регуляции артериального давления [28]. Недостаточность витамина D была определена как фактор риска развития таких заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые болезни (ССЗ), сахарный диабет (СД), а низкая концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) является независимым фактором

риска сердечно-сосудистых болезней. [29, 30]. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные PBD (рецепторы к витамину D), что свидетельствует об увеличении риска развития АГ при дефиците витамина D [31]. В экспериментальных работах было показано, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует АД, электролитный баланс, гомеостаз [32, 33] и уменьшает повреждение, вызванное оксидативным стрессом. Витамин D *in vitro* снижает образование ИЛ-6 и активность ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования [34].

В эксперименте на мышах, генетически лишенных витамин D-связывающего белка, наблюдались повышенная продукция ренина и ангиотензина II, развитие гипертензии, гипертрофии левого желудочка сердца, полидипсии [35]. Таким образом, защитный эффект витамина D был выявлен при многих состояниях, связанных с пневмонией, гиперпродукцией цитокинов и ОРДС [36, 37, 38], что может иметь решающее значение во время инфекции SARS-CoV-2.

Huang F. et al. предложили витамин D в качестве лекарственного средства для терапии пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А H5N1 [39].

Результаты экспериментального исследования показали, что витамин D ингибирует экспрессию ренина, АПФ и Ang II и стимулирует АПФ2 при индуцированном остром повреждении легких у крыс. Это свидетельствует о защитной функции витамина D при остром повреждении легких и указывает на необходимость дальнейших исследований относительно витамина D в качестве потенциальной терапии при ОРДС [40].

Роль витамина D в контексте вирусных инфекций также подтверждается данными о некоторых аллелях гена рецептора витамина D ( VDR ), которые связаны с повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям [41], а результаты последних проведенных исследований подтвердили связь между витамином D и COVID-19 [42]. Кроме того, акцент делается не только на повышении концентрации витамина D, но и на оценке факторов, которые могут увеличить его биодоступность. Например, рекомендуется использовать магний в сочетании с витамином D, поскольку он является необходимым питательным веществом для метаболизма и активности витамина D [43]. Кроме того, витамин А наряду с витамином D, как сообщается, поддерживает кишечный гомеостаз путем регулирования барьерной функции и иммунных реакций слизистой оболочки [44].

Известно, что COVID-19 повышает смертность у пациентов с хроническими заболеваниями [45], а витамин D является ключевым фактором в профилактике различных

хронических заболеваний [46]. Согласно недавнему исследованию французских авторов, витамин D сводит к минимуму риск заболеваемости и смертности от гриппа и коронавирусной инфекции за счет уменьшения провоспалительных цитокинов и увеличения противовоспалительных цитокинов [47]. Введение витамина D уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивает экспрессию противовоспалительных цитокинов макрофагами. Концентрации 25 (ОН) D в сыворотке имеют тенденцию к снижению с возрастом [48], что может быть важно для COVID-19, поскольку показатели летальности (CFR) увеличиваются с возрастом [49]. Кроме того, некоторые фармацевтические препараты (противоэпилептические, противоопухолевые средства, антибиотики, противовоспалительные средства, гипотензивные средства, антиретровирусные препараты, эндокринные препараты) снижают концентрацию 25 (ОН) D в сыворотке путем активации рецептора прегнана-Х и их прием обычно увеличивается с возрастом [50]. Поэтому при отсутствии специфического лечения и срочной необходимости, эти данные могут быть экстраполированы на инфекцию SARS-CoV-2 и, учитывая хорошую переносимость и безопасность даже высоких доз витамина D, оправдывает его использование в качестве возможной профилактики COVID-19 и адъювантной терапии в сочетании с существующим противовирусным лечением [51]. Уже в марте 2020г. бывший директор Центра по контролю и профилактике заболеваний д-р Том Фриден предложил использовать витамин D для борьбы с пандемией COVID-19. (<https://www.foxnews.com/opinion/former-cdc-chief-tom-frieden-coronavirus-risk-may-be-reduced-with-vitamin-d>).

Применение препаратов витамина D и его активных метаболитов в клинической практике прописано в отечественных и международных клинических рекомендациях. Обычно применяются нативные формы витамина D, однако в ситуации, когда имеется предполагаемое нарушение метаболизма витамина D, например, при выраженном поражении почек или печени, требуется назначение активных метаболитов витамина D – кальцитриола, альфакальцидола или их аналогов. В настоящее время в клинической практике кардиологов и нефрологов для кардиоренальной протекции используют аналоги витамина D – селективный активатор рецептора витамина D парикальцитол [52]. Термин «селективный» означает, что молекула действует на паращитовидные железы и в меньшей степени – на клетки кишечника и костей. По данным D. Andress, селективные активаторы оказывают также противовоспалительное и антитромботическое действие и могут подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активность ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), кальцификацию сосудов и их жесткость, способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка [53].



Изначальный дефицит АПФ2, который чаще определяется у лиц мужского пола, пожилого возраста, с отягощенным коморбидным фоном, а также дефицит витамина Д являются факторами риска развития неблагоприятных исходов Covid-19. Учитывая крайне низкое содержание витамина Д у большинства населения и его плейотропное влияние на РААС, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, ОРДС, целесообразно использование препаратов витамина Д и его метаболитов в комплексном лечении и профилактике COVID-19.

Таким образом, в настоящее время оценивается возможность использования растворимых рекомбинантных АПФ2, ангиотензина 1-7, также как и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1. Проводятся исследования эффективности природных пептидных препаратов-ингибиторов РААС, таких как ангиотензин 1-7, ангиотензин 1-9, аламандин, ангиотензин А и/или ангиотензин IV [54], высоких доз витамина Д и его метаболитов [55] у больных SARS-CoV-2. Ожидается, что результаты клинико-экспериментальных исследований позволят ответить на многие вопросы по патогенезу новой коронавирусной инфекции и помогут разработать наиболее рациональный подход к профилактике и лечению COVID-19.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens TS., Herrler G., Wu NH., Nitsche A., Muller MA., Drosten C., Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–454.
4. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822–828.
5. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)* 2020;134:543–545.
6. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2013;77:301–308.
7. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118:1313–1326.13.

8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
9. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
10. Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, Cao DY, Bernstein EA, Shen XZ. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:325–336.
11. Recinos A, 3rd, LeJeune WS, Sun H, Lee CY, Tieu BC, Lu M, Hou T, Boldogh I, Tilton RG, Brasier AR. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;194:125–133.
12. Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, Ma LJ, Kaseda R, Fogo AB, Ichikawa I, Linton MF, Fazio S, Kon V. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2856–2864.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–879.
14. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–116.
15. Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, Liu FC, Tsai CH, Lu LC, Huang CY, Wu CL, Lin CS. Alternative Roles of STAT3 and MAPK Signaling Pathways in the MMPs Activation and Progression of Lung Injury Induced by Cigarette Smoke Exposure in ACE2 Knockout Mice. *Int J Biol Sci.* 2016;12:454–465.
16. Lin CI, Tsai CH, Sun YL, Hsieh WY, Lin YC, Chen CY, Lin CS. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice. *Int J Biol Sci.* 2018;14:253–265.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637.
18. Barkauskas CE, Crouse MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, Randell SH, Noble PW, Hogan BL. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest.* 2013;123:3025–3036.
19. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev.* 2020 doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536:102536.
20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, Network C-LI. 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.
21. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
23. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephtimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289:2801–2809.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847.
25. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) *Physiol Rev.* 2018;98:505–553.
26. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
27. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356: i6583, 2017. doi:10.1136/bmj.i6583.
28. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005. Vol. 289(1). P. 8–28.7].
29. Gouni-Berthold I., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease // *Curr Vasc Pharmacol.* 2009. Vol. 7(3). P. 414–422.
30. Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook // *Scand J Clin Lab Invest.* 2012. Suppl. 243. P. 83–91.
31. Kong J., Qiao G., Zhang Z. et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium // *Kidney International.* 2008. Vol. 74(12). P. 1577–1581. doi: 10.1038/ki.2008.452.
32. Müller K., Haahr P.M., Diamant M. et al. 1,25-dihydroxyVitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level // *Cytokine.* 1992. Vol. 4(6). P. 506–512.
33. Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G. et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? // *J Am Coll Cardiol.* 2003. Vol. 41(1). P. 105–112.
34. Talmor Y., Golan E., Benchetrit S. et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation and products on endothelial cells // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008. Vol. 294(5). P. 1059–1064.
35. Li C., Qiao G., Uskokovic M. et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system and blood pressure // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004. Vol. 89–90 (1–5). P. 387–392.
36. Hong M, Xiong T, Huang J, Wu Y, Lin L, Zhang Z, Huang L, Gao D, Wang H, Kang C, Gao Q, Yang X, Yang N, Hao L. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr* 5: e12987, 2020. doi:10.1111/mcn.12987.

37. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Matsumoto N, Saito I. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 65: 245–251, 2019. doi:10.3164/jcbrn.19-48. .
38. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 98: e17252, 2019. doi:10.1097/MD.00000000000017252.
39. Huang F, Zhang C, Liu Q, Zhao Y, Zhang Y, Qin Y, Li X, Li C, Zhou C, Jin N, Jiang C. Identification of amitriptyline HCl, flavin adenine dinucleotide, azacitidine and calcitriol as repurposing drugs for influenza A H5N1 virus-induced lung injury. *PLoS Pathog* 16: e1008341, 2020. doi:10.1371/journal.ppat.1008341.
40. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 16: 7432–7438, 2017. doi:10.3892/mmr.2017.7546.).
41. Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, Hoti M, Bakhsooliani E, Telcian AG, Simpson A, Barnes NC, Curtin JA, Custovic A, Johnston SL, Griffiths CJ, Walton RT, Martineau AR. Vitamin D receptor genotype influences risk of upper respiratory infection. *Br J Nutr* 120: 891–900, 2018. doi:10.1017/S000711451800209X.
42. Kwak JH, Paik JK. Reply to Jakovac: “COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention?”. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E1. doi:10.1152/ajpendo.00197.2020.
43. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in Vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 118: 181–189, 2018. doi:10.7556/jaoa.2018.037.
44. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 54: 184–192, 2019. doi:10.1080/10409238.2019.1611734.
45. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 127: 104364, 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364.
46. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18: 153–165, 2017. doi:10.1007/s11154-017-9424-1.
47. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 12: E988, 2020. doi:10.3390/nu12040988.
48. Vasarhelyi B., Satori A., Olajos F., Szabo A., Beko G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv. Hetil.* 2011;152:1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187.
49. Novel C.P.E.R.E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41:145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
50. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
51. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318: E589, 2020. doi:10.1152/ajpendo.00138.2020.
52. Дупланчич Д., Цезарич М., Поляк Н.К. и др. Влияние селективного активатора рецептора витамина D парикальцитола на сердечно-сосудистую систему и кардио-ренальную протекцию // Нефрология. 2014. Т. 18(2). С. 25–32 [Duplanchich D., Tsezarich M., Polyak N.K. i dr. Vliyanije selektivnogo

aktivatora retseptora vitamina D parikal'tsitola na serdechno-sosudistuyu sistemu i kardiorenal'nyu protektsiyu // Nefrologiya. 2014. T. 18(2). S. 25–32 (in Russian)].

53. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease // *Drugs*. 2007. Vol. 67. P. 1999–2012.

54. Annweiler C, Cao Z, Wu Y, et al. Counter-regulatory 'Renin-Angiotensin' System-based Candidate Drugs to Treat COVID-19 Diseases in SARS-CoV-2-infected patients [published online ahead of print, 2020 May 17. *Infect Disord Drug Targets*. 2020;10.2174/1871526520666200518073329. doi:10.2174/1871526520666200518073329].

55. Facchiano A, Facchiano A, Bartoli M, Ricci A, Facchiano F. Reply to Jakovac: About COVID-19 and vitamin D. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(6):E838. doi:10.1152/ajpendo.00185.2020.