

Дискуссия

© ГОВША Ю.А., 2020

Говша Ю.А.

ПРОБЛЕМА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОЗИЦИЙ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», 392000, Тамбов, Россия

Статья посвящена созданию молекулярной модели профилактики тяжелого течения COVID-19 с позиции филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова. Обсуждается роль ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в тяжелом течении COVID-19. На примере активации ренин-ангиотензиновой системы при неинфекционных заболеваниях показана важность контроля традиционных факторов риска для профилактики тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; филогенетическая теория общей патологии В.Н. Титова; ренин-ангиотензиновая система; калликреин-кининовая система.

Для цитирования: Говша Ю.А. Проблема новой коронавирусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):713–718. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-713-718>

Для корреспонденции: Говша Юрий Анатольевич — канд. мед. наук, врач-кардиолог; e-mail: uriy_govsha@icloud.com

Govsha Yu.A.

A VIEW ON CORONAVIRUS INFECTION BASED ON THE TITOV'S PHYLOGENETIC THEORY OF GENERAL PATHOLOGY

Tambov Region Clinical Hospital named after Babenko V.D., 392000, Tambov, Russia

The article is devoted to the creation of the prevention of severe course of COVID-19 molecular model from the standpoint of the Titov's phylogenetic theory of general pathology. The role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems in the severe course of COVID-19 is discussed. Using the example of activation of the renin-angiotensin system in non-communicable diseases, the importance of controlling traditional risk factors for the prevention of severe COVID-19 is shown.

Key words: COVID-19; Titov's phylogenetic theory of general pathology; renin-angiotensin system; kallikrein-kinin system.

For citation: Govsha Yu.A. A view on coronavirus infection based on the Titov's phylogenetic theory of general pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):713–718. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-713-718>

For correspondence: Yuri A. Govsha — MD, PhD, cardiologist; e-mail: uriy_govsha@icloud.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.06.2020

Новая инфекция COVID-19 продемонстрировала мировому сообществу не только уязвимость существующей системы здравоохранения, но и слабость фундаментальных, теоретических представлений об эпидемиологии вирусов и патофизиологии заболеваний, вызванных вирусами. Взгляд на проблему коронавирусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова может отчасти устранить эти пробелы.

Формируя основные положения теории общей патологии, Владимир Николаевич руководствовался мнением Д.И. Менделеева: «Нет ничего более практичного, чем хорошая теория», Л.Н. Толстого: «Мысли, имеющие за собой большие последствия, всегда просты» и Н.В. Тимофеева-Рессовского: «Любое биологическое исследование оказывается оправданным лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход» [1]. Опубликованная впервые в 2012 г. в журналах «Клиническая лабора-

торная диагностика» и «Нефрология» филогенетическая теория общей патологии изложена в монографиях В.Н. Титова, выпущенных издательством «Инфра-М» в 2014, 2015, 2016 и 2019 гг. [2]. Полное изложение достаточно сложной и детально разработанной теории, показывающей, как можно всю огромную массу современных биохимических реакций и молекулярных механизмов в биологии человека собрать в систему стройных, экспериментально выверенных структурных и функциональных моделей, не является целью данной статьи, но дискуссия о роли эволюционных процессов во взаимоотношениях вирусов и организма человека может быть полезной [3].

Филогенетическая теория общей патологии и новая коронавирусная инфекция

Если для верующего человека в основе всего лежит «в начале было Слово, и Слово было у Бога, и Слово

было Бог...», то для исследователя биолога «в начале была Клетка». Это были первые археи, не имеющие ядер, и существовали они в первом мировом океане, имевшем большую концентрацию ионов магния. Во втором мировом океане, имеющем предположительно температуру около 40 градусов Цельсия и высокую концентрацию ионов калия, возникли эукариоты. Третий мировой океан значительно снизил температуру до 2–4 градусов и поменял основной катион в своем составе на натрий. В третьем мировом океане возникли первые сообщества клеток, прообразы органов — паракринные сообщества, состоящие из незамкнутых перистальтических насосов (прообраз сосудистой системы), специализированных клеток, осуществляющих функцию взаимодействия с внешним миром, и клеток соединительной ткани, выполняющих «уборку мусора» в сообществе (прообраз воспалительной реакции). Если клеточная стенка в водах первого и второго мирового океана состояла в основном из пальмитиновой жирной кислоты, то в холодном третьем океане пальмитиновая жирная кислота стала «застывать», возникла необходимость в элонгах, удлиняющих молекулу пальмитиновой жирной кислоты с 16 до 20–22 атомов углерода, и десатуразах, увеличивающих количество двойных связей до 4–6. Подобные молекулы уже не «застывали» в холодных водах третьего мирового океана.

Одновременно с многоклеточностью возникла система первых сигнальных молекул, согласующих деятельность перистальтических насосов, клеток, осуществляющих определенную функцию, и клеток, осуществляющих уборку мусора в межклеточной среде. Система эйкозаноидов (простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, эоксины, гепоксислины, эпоксиэйкозатриеновые кислоты, липоксисы, резольвины, протектины, марезины) стала формироваться из молекул клеточной стенки, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, а позже, в четвертом мировом океане — из арахидоновой жирной кислоты.

Человек, являясь представителем организмов, освоивших четвертый, воздушный мировой океан содержит в себе филогенетические элементы всей эволюционной истории: митохондрии (первый мировой океан), внутриклеточное пространство (второй океан) и межклеточное пространство (третий океан), с характерным для каждого из океанов ионным составом, строго поддерживаемым функцией гомеостаза.

В организме человека огромное количество биохимических реакций и регуляторных молекулярных систем возникли не сразу, а последовательно в процессе миллионов лет эволюции, подчиняясь принципу биологической субординации: молодые системы регуляции надстраивались над более древними, но не могли их преодолеть или изменить. При всех успехах современной молекулярной биологии, увеличивающейся массе сведений о регуляторных малых и больших молекулах, все возрастающих количествах различных систем регуляции функций (система эйкозаноидов, ренин-ангиотензиновая, калликреин-кининовая системы, система натрийуретических

пептидов, системы эндогенных кардиотонических стероидов...) практический выход в понимании и лечении болезней человека будет минимальным без эволюционного подхода, оценивающего молекулярные механизмы в живых организмах на разных уровнях развития, без попытки понять эволюционный «замысел».

Филогенетическая теория В.Н. Титова представляет общий патогенез практически всех неинфекционных заболеваний. Попытаемся показать, как впервые новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ознаменовала переход в новую эру объединения факторов риска неинфекционных болезней, порожденных цивилизацией, и тяжелого течения COVID-19 и почему в разных этнических группах коронавирусная инфекция протекает по-разному. В Японии, например, при значительном распространении вируса заболевание протекает не так тяжело, как в европейской популяции [4, 5]. За первые месяцы 2020 г. смертность в Японии даже снизилась, в сравнении с 2019 г., несмотря на весьма скромные противоэпидемические мероприятия. Возможно, что Япония за счет таких компонентов здорового образа жизни, как здоровое питание, отсутствие ожирения, достаточная физическая активность, малое потребление соли и контроль повышенного артериального давления, добилась существенного снижения бремени неинфекционных заболеваний. Получается, компоненты здорового образа жизни имеют какие-то общие защитные механизмы для предотвращения как сосудистых катастроф, так и тяжелого течения COVID-19.

Роль ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в тяжелом течении COVID-19

Известно, что вирус SARS-CoV2 использует для своего входа в клетку два рецептора [6]. Первый белок — CD 147 — можно заблокировать азитромицином, второй белок — АПФ-2 — представляет собой компонент двух тесно взаимосвязанных и древних в эволюционном плане систем: ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой. Общеизвестна их роль в контроле артериального давления и проницаемости сосудистой стенки. АПФ-2 разрезает ангиотензин I, образуя малоактивный ангиотензин-1-9, ангиотензин II преобразуется с участием АПФ-2 в ангиотензин-1-7. Ангиотензин-1-7 действует через Mas-рецепторы на эндотелии, активируя NO-синтазу. Выброс NO вызывает сосудорасширяющий, противотромботический, антиоксидантный и антифибротический эффект. Ангиотензин II действует на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа. При этом лиганд-рецепторный комплекс активирует НАДФН-оксидазу. Образуется супероксид анион радикал, который, в свою очередь, взаимодействует с вазорелаксирующим фактором оксидом азота (NO) и инактивирует его. Кроме этого, ангиотензин II обладает протромботическим эффектом и активирует синтез альдостерона надпочечниками. Таким образом, эффект ангиотензина II и ангиотензина-1-7 противоположны. Логично предположить, что если в организме и (или) органе активирован синтез ренина, то будет высокая представленность на эндотелиальных клет-

ках АПФ 2-го типа как регулятора избыточного действия в тканях и органах ангиотензина II.

Вирус SARS-CoV2 не только проникает через АПФ 2-го типа, но и инактивирует его. Соответственно в месте инактивации растет концентрация ангиотензина II, возникает спазм сосуда и активация тромбоцитов, что соответствует картине тромботической микроангиопатии [7]. Следует отметить, что особенность микротромбозов при SARS-CoV2 состоит в том, что они развиваются еще до массивной гибели клеток под влиянием вируса и выделения тканевого фактора, еще до пироптоза (запрограммированной гибели клеток под влиянием вируса, активации интерлейкина-1-бета и повышения температуры). Это отличает данный патологический процесс от классического диссеминированного свертывания крови при гриппе, других инфекциях и повреждениях легких. По опыту работы Медицинского научно-образовательного центра МГУ, НМИЦ гематологии г. Москвы рекомендуется назначать амбулаторно апиксабан 2,5 мг 2 раза в день или ривароксабан 10 мг 1 раз в день уже при легком течении COVID-19 [8].

Увеличение тромбообразования в сосудах легких и их спазм приводят к повышению давления в легочной артерии, гидростатического давления в капиллярах и утечке компонентов плазмы в интерстициальное пространство и альвеолы. На КТ легких это отражается в возникновении так называемого феномена матового стекла, или пневмонита.

Другим механизмом возникновения феномена матового стекла, порой раньше повышения температуры тела, является дисфункция калликреин-кининовой системы, теснейшим образом связанной с ренин-ангиотензиновой [9]. Принято считать, что брадикинин (нонапептид) и лизилбрадикинин (каллидин, декапептид) являются функциональными антагонистами ангиотензина-2. Образуется брадикинин из высокомолекулярного кининогена (белка печени), а лизилбрадикинин из низкомолекулярного кининогена (тканевого белка) при помощи плазменного калликреина и тканевых калликреинов соответственно (сериновые протеазы). Брадикинин и лизилбрадикинин действуют преимущественно на брадикининовые рецепторы 2-го типа. Эти рецепторы конститутивно (постоянно) представлены на эндотелии сосудов. Соединяясь со своим лигандом, они вызывают активацию NO-синтазы, выброс NO, вазодилатацию, увеличение натрийуреза в почечных канальцах и другие эффекты, противоположные ангиотензину II. Считается, что значительная гипотензивная активность блокаторов АПФ связана не с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а с блокадой действия АПФ как кининазы — фермента, разрушающего брадикинин и каллидин (лизилбрадикинин). Однако, кроме конститутивных (физиологических, регулирующих проницаемость и просвет сосуда в норме), в настоящее время активно изучается роль индуцибельных брадикининовых рецепторов 1-го типа [10]. Они появляются на клетках эндотелия при остром или хроническом воспалении, эндоплазматическом стрессе и различных видах програм-

мированной клеточной смерти. Их преимущественно активируют не лизилбрадикинин и брадикинин, а лизилбрадикинин-дезаргинин и брадикинин-дезаргинин (эти нона- и октапептиды образуются при отщеплении от С конца лизилбрадикинина и брадикинина аргинина тканевыми карбоксипептидазами М и N). При активации брадикининовых рецепторов 1-го типа происходит выраженный повышение проницаемости эндотелия и «утечка» плазмы и плазменных белков в интерстициальное пространство и альвеолы. И если АПФ является кининазой («разрушительной» протеазой) для лизилбрадикинина и брадикинина, то АПФ-2 является кининазой («разрушительной» протеазой) для лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинина-дезаргинина.

Вирус SARS-CoV2 разрушает АПФ-2 и вызывает, с одной стороны, нарушение дезактивации ангиотензина II (превращение в вазодилатирующий и антитромботический ангиотензин-1-7), что приводит к спазму сосудов и микротромбозу. С другой стороны, разрушение вирусом АПФ-2 приводит к нарушению дезактивации лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинин-дезаргинина. При этом резко повышается проницаемость сосудистой стенки, и плазма крови, фибриноген, альбумин и другие белки заполняют просвет альвеол и интерстиций. В одних случаях преобладает гидростатический компонент (ангиотензин II индуцированный тромбоз легочного микроциркуляторного русла), в других — резкое повышение проницаемости сосудов (нарушение разрушения кининазой АПФ-2 лигандов брадикининовых рецепторов 1-го типа лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинин-дезаргинина). Но, скорее всего, в генезе пневмонита, феномена матового стекла при COVID-19 присутствуют оба компонента, которые в данном случае действуют синергично. Кроме этого, ангиотензиновый рецептор 1-го типа может взаимодействовать с рецептором к брадикинину 1-го типа и усиливать индукцию выброса активных форм кислорода НАДФН. Экспрессия рецепторов к брадикинину 1 типа возрастает под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6). Эквивалентами событий в легких, которые можно наблюдать «без рентгена», являются варианты кожной сыпи при SARS-CoV2-инфекции: уртикарная сыпь (крапивница) — за счет преобладания брадикининового компонента, сетчатое livedo или макуло-папулезная сыпь — в случае преобладания тромботической микроангиопатии, ангиотензин II компонента [11].

Что нам дает понимание роли ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в патогенезе клинических проявлений COVID-19

Несмотря на то что феномен матового стекла при КТ легких неспецифичен и может наблюдаться, например, при приеме противоопухолевых препаратов (блокаторов фактора роста эндотелия или тирозинкиназ, кордароновом пневмоните, гриппозной пневмонии и т.п.), именно наличие данного феномена во время эпидемии COVID-19 при отсутствии порой тяжелой одышки и температуры

позволяет поставить диагноз вовремя (чувствительность намного превышает чувствительность лабораторных тестов). Легкие у больных, умерших от COVID-19, в два раза легче, чем легкие умерших от гриппа, больные порой не чувствуют одышки при выраженном выключении легочной ткани из вентиляции, что говорит о существенном отличии пневмонита от пневмонии.

Прием ингибиторов АПФ снижает риск смерти от COVID-19 у больных, страдающих гипертонической болезнью [12].

Несмотря на то что терапия COVID-19 рекомбинантным АПФ-2 и блокаторами брадикининовых рецепторов 1-го типа еще только разрабатывается, уже сейчас можно пробовать назначение бромгексина как ингибитора протеазы TMPRSS2 [13], фермента на мембране клетки, «подрезающего» S-белок вируса SARS-CoV2 и соединяющего его с АПФ-2. Возможно, бромгексин не только уменьшает вход вируса в клетку, но и позволяет сохранить функцию АПФ-2.

И, самое главное, мы должны понять, почему у некоторых людей ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы работают «напряженно», и внезапное удаление из этой системы вирусом SARS-CoV2 АПФ-2 приводит к пневмониту и к другим «странным» проявлениям COVID-19: потере обоняния, снижению температуры на фоне антикоагулянтов, кожной сыпи, диарее... [11]. Кроме того, в практическом отношении важно знать: можно ли снизить активность этих систем нелекарственными методами?

На последний вопрос нам позволяет ответить филогенетическая теория общей патологии В.Н. Титова.

С точки зрения филогенетической теории общей патологии сосудисто-сердечную систему (именно так ее предлагал называть Владимир Николаевич Титов) можно разделить на два отдела. Эволюционно молодой проксимальный отдел — сердце как насос, крупные сообщающиеся сосуды и сосудисто-двигательный центр ЦНС и эволюционно древние дистальные отделы — микроциркуляторное русло головного мозга, почек, сальника, легких и других органов, работающие по древним механизмам регуляции паракринных сообществ третьего мирового океана [14]. Все компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем представлены в тканях большинства органов и представляют собой древние механизмы саморегуляции микроциркуляции-метаболизма паракринных сообществ. Лишь позже, при возникновении систем органов, замкнутой сосудистой сети и окончательно при выходе в четвертый (воздушный) мировой океан возникла специализация плазменных систем: почки начали преимущественно вырабатывать ренин, печень — ангиотензиноген, а в легких сосредоточилась основная активность АПФ; аналогично происходило с калликреин-кининовой системой. По представлению В.Н. Титова, не существует никакой гипертонической болезни, как и не существует «температурной» болезни. Повышение артериального давления является универсальной биологической реакцией на необходимость усилить микроциркуляцию-метабо-

лизм при его нарушении в древних паракринных сообществах, либо активировать транцитоз (перенос через эндотелий) больших флогогенов (модифицированных ЛПОНП и ЛПНП, не сформировавших лиганд) в «мусорное ведро», к сквенджер-рецепторам макрофагов интимы крупных сосудов, либо преодолеть генерализованное повышение тонуса сосудов из-за гиперстимуляции ацетилхолиновых рецепторов при истощении NO синтазы эндотелия, ведущей к нарушению синтеза NO при никотиновой зависимости, или на избыточное содержание в крови свободных жирных кислот, не связанных с альбумином и образующих мицеллы, которые в эндотелии образуют гидрофильные поры, вызывая его отек, сужение сосуда и компенсаторное повышение давления.

Скорее всего, у одного человека может быть целая мозаика первопричин повышения давления. Однако как же участвует в этом ренин-ангиотензиновая система? В.Н. Титов в своих работах предлагает подвергнуть ревизии традиционные представления [15, 16] о роли почек и ренин-ангиотензиновой системы в возникновении гипертонической болезни [14]. Рассмотрим это на примере так называемой стрессовой гипертонии (метаболической с точки зрения автора филогенетической теории). Психосоциальный стресс приводит к дисфункции нервных клеток, к наработке в них биологического мусора — белков шаперонов (или белков теплового стресса). После стресса паракринное сообщество головного мозга для удаления шлейфа шаперонов (мусора) активирует внутренние, древние в эволюционном плане механизмы микроциркуляции-метаболизма (активация астроцитов, расширение и усиление кровотока дистального микроциркуляторного русла). Но если «дренажных» механизмов паракринного сообщества головного мозга, дистального, эволюционно древнего отдела сосудисто-сердечной системы оказывается недостаточно, поступает сигнал в сосудодвигательный центр, и по каналу симпатического отдела вегетативной нервной системы активируется эволюционно молодой проксимальный отдел сосудисто-сердечной системы. Увеличиваются сердечный выброс и частота сердечных сокращений. Повышение давления на входе в головной мозг приводит к компенсации нарушенной функции микроциркуляции-метаболизма. Но по принципу биологической субординации эволюционно молодой проксимальный отдел не может изолированно повысить артериальное давление в головном мозге, не повысив его в паракринных сообществах почек, легких и других органов. Длительное повышение давления в почках, легких и других органах, где это не нужно, приводит к избыточному кровотоку, повреждающему клетки паракринного сообщества. Соответственно, органы, где происходит ненужное повышение давления, реагируют компенсаторной активацией местных ренин-ангиотензиновых систем. Почки в процессе эволюции использовали свою местную тканевую ренин-ангиотензиновую систему для регуляции гомеостаза (постоянства объема воды и основных ионов в сосудистой системе и межклеточном пространстве, постоянства третьего мирового океана), превратив ее в конституциональную. Традиция связывать

почки с основной причиной гипертонической болезни является исторической и устаревшей с позиции филогенетической теории. Если, наоборот, человек потребляет много соли, почки пытаются активировать местную калликреин-кининовую систему, подавляя местную ренин-ангиотензиновую. Когда «дренажных» возможностей почек не хватает, поступает сигнал в сосудодвигательный центр и через симпатический канал вегетативной нервной системы активируется молодой проксимальный отдел сосудисто-сердечной системы. Происходит повышение давления на входе в почку и усиление клубочковой фильтрации, но при этом для паракринного сообщества легких, головного мозга это повышение давление на входе в орган избыточно и паракринные сообщества защищают свои клетки, активируя местные ренин-ангиотензиновые системы и подавляя калликреин-кининовые. Однако эти системы в эволюционном плане более слабые и по анализам в плазме крови мы регистрируем гипорениновый (соль-зависимый) вариант гипертонической болезни. В дальнейшем, независимо от мозаики первопричин (эмоциональные стрессы, курение, ожирение, повышение холестерина, избыточное потребление соли...), за счет ростковых функций эндотелина (дефицита NO), ангиотензина II и альдостерона происходит ремоделирование, переключение всего сосудистого русла и сосудодвигательного центра. Органы начинают работать при новом, «оптимальном» для них уровне давления. Однако этот уровень не оптимален с точки зрения реактивности сосудов — они гипертрофируются, увеличивается их склонность к эндотелийнезависимому избыточному сокращению (миогенная саморегуляция, или эффект Бейлиса–Остроумова, смещается у гипертоников на более высокие цифры давления). Смысл лечения гипертонической болезни на стадии ремоделирования состоит в том, чтобы на фоне комбинированной терапии навязать дозированную гипоперфузию в микроциркуляторных сообществах для запуска обратного ремоделирования. Однако очень важно устранять первопричины мозаики «условно адаптивной» реакции повышения давления.

Заключение

С точки зрения филогенетической теории В.Н. Титова, заболевания сердечно-сосудистой системы и новая коронавирусная инфекция имеют сходные механизмы развития патологического процесса, а следовательно, и факторы риска. Курение, ожирение, избыточное питание и другие «традиционные» факторы риска могут приводить к избыточности как АПФ 2-го типа, так и ангиотензина II, и при внезапном «удалении» АПФ-2 из регуляторной системы вирусом SARS-CoV2 будут происходить ангиотензин II (через ангиотензин I рецепторы) зависимый спазм и тромбоз, и лизилбрадикинин-дезаргенин-, брадикинин-дезаргинин-зависимое повышение проницаемости сосудов (через брадикинин-1-индуцибельные рецепторы) с самого начала заболевания. Низкое потребление соли, малое количество курильщиков, оптимальное питание, хорошая система социальной поддержки (низкий уровень разобщенности

людей и социального стресса), возможно, и являются причиной устойчивости некоторых популяций к инфекции COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Титов В.Н. Клиническая биохимия: курс лекций; М. ИНФРА-М, 2017:441. [Titov V.N. Clinical biochemistry: course of lectures; Moscow. INFRA-M, 2017:441. (in Russian)]
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Артериальная гипертония; М. ИНФРА-М. 2014:212. [Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of medical pandemics. Arterial hypertension; M. INFRA-M. 2014:212. (in Russian)]
3. Титов В.Н. Различия в филогенезе этиологических факторов и единение патогенеза метаболических пандемий. Относительное биологическое «совершенство». *Кардиологический вестник*. 2015;4:56–68. [Titov V.N. Difference in the phylogenesis of etiological factors and the unity of the pathogenesis of metabolic pandemics. Relative biological «perfection»; *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;4:56–68. (in Russian)]
4. Уингфилд-Хейс Р. Загадка Японии. Почему там низкая смертность от Covid-19, несмотря на факторы риска. Би-Би-Си, Токио. 4 июля 2020 г. [Uingfield-Heys R. The mystery of Japan. Why is there a low death rate from Covid-19, despite the risk factors. BBC, Tokyo. July 4, 2020. (in Russian)] <https://www.bbc.com/russian/news-53291527>.
5. Страновой обзор: Опыт Японии в борьбе с COVID-19. Департамент международного и регионального сотрудничества Счетной палаты РФ. 17.04.2020 г. [Country Profile: Japan's experience in combating COVID-19. Department of international and regional cooperation of the Accounts chamber of the Russian Federation.. 17.04.2020. (in Russian)] <https://ach.gov.ru/upload/pdf/Covid-Japan.pdf>.
6. Jia H.P. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virol*. 2005;79:14614–14621.
7. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004;203:631–637.
8. Протокол лечения COVID-19 Медицинского центра МГУ. [Protocol for the treatment of COVID-19 of the Medical Center of Moscow State University. (in Russian)] <http://mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>.
9. Van de Veerdonk F.; Netea M.G.; van Deuren M.; van der Meer J.W., de Mast Q.; Bruggemann R.J.; van der Hoeven H. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020, 2020040023. DOI: 10.20944/preprints202004.0023.v1. <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1>.
10. Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (К 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;3:275–291. [Yarovaya G.A., Neshkova A.E. Kallikrein-kininin system. Past and present. (To the 90th anniversary of the system opening). *Bioorganicheskaya chimia*. 2015;3:275–291. (in Russian)]
11. Anis Abobaker, Ali Ahmed Rada, Aboubacer Alzwi. Review. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:2458–2464. <https://doi.org/10.1002/jmv.26157>.
12. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;4:4–9. [Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The role of age, comorbidities and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the manifestations of COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologia*. 2020;4:4–9. (in Russian)]
13. Maggio R., Corsini G.U. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol*.

- Res. 2020;157:104837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175911/>.
14. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015;3:51–61. [Titov V.N. Inversion of ideas about the biological role of the renin-angiotensin-II-aldosterone system and the function of blood pressure as a regulator of metabolism. *Evraziyskiy kardiologicheskij jurnal*. 2015;3:51–61. (in Russian)]
15. Лебедев А.А. Система ренин-ангиотензин. *Соровский образовательный журнал*. 1998;3:35–40. [Lebedev A.A. Renin-angiotensin system. *Sorovskiy obrazovatelnyy jurnal*. 1998;3:35–40. (in Russian)]
16. Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2001;2:243–248. [Konkova N.E., Burgal A., Dlin V.B. Modern concepts of the renin-angiotensin system and its role in the regulation of arterial pressure (literature review). *Nefrologiya i dializ*. 2001;2:243–248. (in Russian)]

Поступила 01.06.2020