

## Риски приёма антигипертензивных препаратов при COVID-19

Научный руководитель – Иванцова Наталья Леонидовна

*Абрамова Ксения Игоревна*

*Студент (специалист)*

Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

*E-mail: ksuha4258@gmail.com*

Аннотация. Антигипертензивные препараты относятся к группе лекарств, предназначенных для снижения показателей артериального давления, в основном за счёт расширения сосудов и уменьшения сердечного выброса. К группе данных препаратов относят ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ). Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ2) является специфической мишенью для SARS-CoV-2, а именно для S-белка, который располагается на его поверхности, в связи с чем взаимосвязь ингибиторов АПФ и течения болезни играет большую роль в лечении, так как процесс проникновения и инфицирования облегчается за счет средства S-белка вируса и АПФ2 рецептора человека [1].

Ключевые слова: антигипертензивные лекарственные средства, SARS-CoV, SARS-CoV-2, спайковые белки (S-белки), ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

Новое инфекционное заболевание, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (SARS-CoV-2), было обнаружено в городе Ухане (Китайская народная республика) в декабре 2019 года. COVID-19 быстро распространился, по состоянию на 27 февраля 2020 года было зарегистрировано более 82 000 случаев заболевания COVID-19 и более 2800 смертей [1]. Коронавирус - одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae. Актуальность данной статьи связана с массовым заражением коронавирусной инфекцией, её широким распространением и ростом летальных исходов. В данной статье будет рассмотрена взаимосвязь приема антигипертензивных препаратов и рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в качестве специфической мишени. Основной целью работы является выявление положительных и отрицательных сторон приема антигипертензивных препаратов во время инфицирования COVID-19.

На основании ряда сходств SARS-Cov и SARS-CoV-2, было выявлено, что спайковые белки (S-белки), которые на поверхности вируса образуют подобия шипиков, имеют почти идентичные трехмерные структуры в рецептор-связывающем домене. Основной функцией этих белков является контакт с поверхностью клеток человека. Спайковые белки (S-белки) обладают сродством с человеческим АПФ2 располагаются на поверхности коронавируса и плотно связывают вирус с рецепторными белками человека [2]. Также спайковые белки (S-белки) SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют 76,5% идентичности в аминокислотных последовательностях, следовательно, спайковые белки (S-белки) обладают высокой степенью гомологии.

В ходе ряда исследований было выявлено, что глутамин в рецепторосвязывающем домене SARS-CoV-2 соответствует остатку в SARS-CoV, который, в свою очередь, может распознаваться лизином на рецепторе АПФ2 человека.

Известно, что для проникновения вируса в клетки необходим ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (АПФ2). По статистике, чаще всего от COVID-19 страдают пациенты с хроническими заболеваниями сердца. Однако, связь этих двух факторов обуславливает возраст больных, так как зачастую ими являются пожилые люди, которые в

связи с понижением защитных функций организма больше подвержены появлению осложнений. Следовательно, проведение фармакотерапии антигипертензивными средствами не влияет на течение инфекции у таких больных.

Также было доказано, что SARS-CoV-2 способен распознавать человеческий АПФ2 более эффективно, чем SARS-CoV. Следовательно, распространение данного вируса облегчается [3]. Описанное сходство имеет большое значение, так как оно обуславливает выживаемость вируса в клетке хозяина и его дальнейшую репликацию, поэтому сверхэкспрессия человеческого АПФ2 усиливает тяжесть заболевания [4]. Исходя из основных функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы известно, что ренин играет роль в первой стадии преобразования пептидов за счет отщепления от ангиотензиногена N-концевого декапептида. За превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 отвечает АПФ. АПФ является целью ингибиторов АПФ (ИАПФ) при лечении хронических заболеваний сердца, таких как гипертоническая болезнь. Роль АПФ2 заключается в превращении ангиотензина-1 в ангиотензин 1-9 и ангиотензина-2 в ангиотензин 1-7. Несмотря на схожесть функций АПФ2 и АПФ, они имеют различную активность, так как АПФ способствует вазодилатации, а АПФ2 вазоконстрикции. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) не влияют на АПФ2 в связи с различным структурным строением с АПФ. Следовательно, прием антигипертензивных средств не может влиять на экспрессию АПФ2 в сердце и легких. АПФ2 для SARS-CoV и SARS-CoV-2 является входным рецептором вируса, но в тоже время проявляет защитные по отношению к легким человека функции, так как поддерживается гомеостаз кровяного давления через регулирование ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы.

Высокая экспрессия АПФ2 ограничена эндотелиальными клетками артерий, артериол и венул сердца и почек, следовательно, является потенциальной терапевтической мишенью при лечении гипертонии и сердечных дисфункций. Опираясь на исследования, можно сделать вывод о том, что низкие уровни АПФ2 могут привести к повышенному уровню Ангиотензину II и, следовательно, к гипертонии [5]. Гипертоническая болезнь сердца характеризуется повышенным артериальным давлением, таким образом, для лечения данного заболевания применяют препараты, способствующие снижению артериального давления. К данной группе лекарственных средств относят антигипертензивные препараты. Основной механизм действия - это ингибирование, из-за чего тормозится отрицательное действие ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему, в связи с чем происходит вазодилатация и понижение давления.

При проникновении SARS-CoV-2 в клетки легких человека и присоединении к АПФ2 была выявлена роль трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2), которая начинает экспрессироваться и способствовать заражению клеток вирусами. Данные процессы происходят за счет гидролиза S-белка вируса и его слияния с плазматической мембраной клетки человека. Доказано, что TMPRSS2 способен к расщеплению АПФ2, что и ведет к облегчению инфицирования. Следовательно, сам АПФ2 не является причиной заражения, а лишь является мишенью для протеазы, которая и играет роль индуктора [6].

Несколько эпидемиологических исследований установили повышенную смертность у пациентов с артериальной гипертензией COVID-19. Однако важнейший вопрос, который остается без ответа, заключается в том, связана ли эта ассоциация исключительно с патогенезом артериальной гипертензии или с лечением антигипертензивными средствами [7].

Во-первых, повышенное содержание ИАПФ-2 оказывает мощное сосудорасширяющее, антиоксидантное и противовоспалительное средство. Так как АПФ2 регулирует секрецию ангиотензина (1-7), который при связывании с рецептором Mas свойствами, которые при широком связывании с рецептором Mas смещают баланс от вазоконстрикции к вазодилатации с активацией рецептора Mas в пораженном сосудистом русле. Также в ходе еще одного исследования было доказано положительное влияние антигипертензивных ле-

картвенных средств на течение COVID-19, наблюдалась меньшая частота смертности [8].

Также при связывании спайкового белка SARS-CoV-2 (S-белка) с АПФ2 можно индуцировать выпадение АПФ2 с поверхности клетки, что, в свою очередь, снижает поверхностную экспрессию АПФ2. На основе этих данных было предложено восстановление АПФ2 путем введения рекомбинантного АПФ2, чтобы обратить процесс повреждения легких во время вирусных инфекций [9].

Заклучение. Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием антигипертензивных препаратов (ИАПФ и ингибиторов АПФ) не ухудшают течение COVID-19, а наоборот улучшают, с связи с подавлением экспрессии АПФ2 и предотвращению связывания спайкового белка (S-белка) SARS-CoV-2 с АПФ2 в легких. Следовательно, при проведении параллельного лечения коронавирусной инфекции и гипертонической болезни сердца, прекращение приема антигипертензивных средств является нецелесообразным.

### Источники и литература

- 1) Шпаков А.О. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020;106 № 7;795–810.
2. South A.M., Diz D., Chappell M.C. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2020;1084-1090.
3. Yushun W., Jian S., Rachel G., Ralph S., Fang L. American Society for Microbiology. *Journal of Virology.* 2020;127-200.
4. Mira B., Thangavel A., Mohamed A., Muath A., Jehad A., Fahd A. *Molecular Therapy. Methods and Clinical Development.* 2020;321-327.
5. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–273.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. 2020;271-280.
7. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P., Meng J., Zhu Z., Zhang Z., Wang J., Sheng J., Quan L., Xia Z., Tan W., Cheng G., Jiang T. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325-328.
8. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):20-21.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
10. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;259-260.
11. Danser A.H.J., Epstein M., Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 Pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;1382-1385.
12. Matsuyama S., Nagata N., Shirato K., Kawase M., Takeda M., Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010;84: 12658–12664.
13. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.* 2014;88(2): 1293–307.
14. Batlle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?

Clin. Sci. (Lond). 2020;134: 543–545. 15. Lu H., Cassis L.A., Kooi C.W., Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertens. Res.* 2020;39(7): 492–500. 16. Wu C., Lu H., Cassis L.A., Daugherty A. Molecular and pathophysiological features of angiotensinogen: a mini review. *N. Am. J. Med. Sci. (Boston)*. 2011;4: 183–190. 17. Arendse L.B., Danser A.H.J., Poglitsch M., Touyz R.M., Burnett J.C. Jr., Llorens-Cortes C., Ehlers M.R., Sturrock E.D. Novel Therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol. Rev.* 2019;71(4): 539–570. 18. Varagic J., Ahmad S., Nagata S., Ferrario C.M. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1–7) balance in cardiac and renal injury. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014;16(3):420. 19. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ. Res.* 2016;118(8):1313–1326. 20. Xu J., Sriramula S., Xia H., Moreno-Walton L., Culicchia F., Domenig O., Poglitsch M., Lazartigues E. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ. Res.* 2017;121: 43–55. 21. Mukerjee S., Gao H., Xu J., Sato R., Zsombok A., Lazartigues E. ACE2 and ADAM17 Interaction Regulates the Activity of Presympathetic Neurons. *Hypertension*. 2019;74(5): 1181–1191. 22. Zunke F., Rose-John S. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* 2017;2059–2070. 23. Kaschina E., Namsolleck P., Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol. Res.* 2017;125(Pt A): 39–47. 24. Zhang H., Han G.W., Batyuk A., Ishchenko A., White K.L., Patel N., Sadybekov A., Zamlynyy B., Rudd M.T., Hollenstein K., Tolstikova A., White T.A., Hunter M.S., Weierstall U., Liu W., Babaoglu K., Moore E.L., Katz R.D., Shipman J.M., Garcia-Calvo M., Sharma S., Sheth P., Soisson S.M., Stevens R.C., Katritch V., Cherezov V. Structural basis for selectivity and diversity in angiotensin II receptors. *Nature*. 2017;544(7650): 327–332. 25. Patel S., Hussain T. Dimerization of AT2 and Mas Receptors in Control of Blood Pressure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(5): 41. 26. Turu G., Balla A., Hunyady L. The Role of  $\beta$ -arrestin proteins in organization of signaling and regulation of the AT1 angiotensin receptor. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10: 519. 27. Saavedra J.M., Armando I. Angiotensin II AT2 receptors contribute to regulate the sympathoadrenal and hormonal reaction to stress stimuli. *Cell Mol. Neurobiol.* 2018;38(1): 85–108. 28. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020;127-120. 29. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;215-220. 30. Chen W.H., Strych U., Hotez P.J., Bottazzi M.E. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr. Trop. Med. Rep.* 2020;3: 1–4.