

Долгосрочные перспективы внелегочного персистирирования коронавируса SARS-CoV-2

Литвинов А. С.^{1,2}

к.м.н., ведущий научный специалист; заместитель генерального директора по медицинской части

Савин А. В.^{3,4}

ведущий специалист, врач-нефролог

Кухтина А.А.⁵

врач-ординатор, кафедра поликлинической терапии

1 – ООО «Медицинский центр «Агидель», г. Уфа, Россия

2 – Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», Лондон, Великобритания

3 – ООО «ЮгЭкоСервис», г. Ростов-на-Дону, Россия

4 – Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», г. Ростов-на-Дону, Россия

5 – ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Литвинов Александр Сергеевич; **e-mail:** dirge@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Аннотация

В статье рассматриваются механизмы заражения SARS-CoV-2, межклеточные взаимодействия и пути передачи инфекции. Подробно освещены вопросы эпидемиологии COVID-19 и перспективы вовлечения других органов и систем, кроме дыхательной, в поддержание вирусной нагрузки. Выявлены проблемы иммунной защиты организма человека при инфицировании SARS-CoV-2. Проведены клинические параллели с вирусами-предшественниками, а именно SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Выделены факторы риска инфицированности SARS-CoV-2, позволяющие прогнозировать характер течения и вероятные исходы COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ангиотензин-превращающий фермент 2, ангиотензин 1-7, трансмембранная протеаза, серин 2, клетка-мишень, альвеоцит 2 типа

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73

Для цитирования: Литвинов А. С., Савин А. В., Кухтина А. А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистирирования коронавируса SARS-CoV-2. *Медицина* 2020; 8(1): 51-73.

Введение

За последние два десятилетия коронавирусная инфекция вызвала две масштабные пандемии: атипичную пневмонию (SARS) в 2002 г. и острый респираторный синдром (MERS) на Ближнем Востоке в 2012 г. [1].

В декабре 2019 года новый коронавирус (КВ) SARS-CoV-2 вызвал вспышку пневмонии в Ухане, Китай. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердили риск данного заболевания для общественного здоровья всей планеты [2].

Ученые выделили SARS-CoV-2 из эпителиальных клеток дыхательных путей человека [3].

Было обнаружено, что генотип КВ SARS-CoV-2 был ближе к bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, а спайковый гликопротеин (СБ) вируса, определяющий возможность связывания с клеточным рецептором, подобен КВ SARS-CoV, ответственному за вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) в 2002 [4, 5].

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени [61].

АПФ2 и его биологическая роль в организме человека

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является постоянным объектом исследования ученых. Многообразие спектра биологических эффектов, осей взаимодействия с ферментами и большое количество активных веществ, которые образуются в процессе превращения ангиотензиногена, сопряжено со сложностью охвата всех эффектов РААС и определения ее важнейшей роли в жизнедеятельности организма человека.

Наиболее изучено влияние РААС и С/Н-доменов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на системную гемодинамику, интратенальный кровоток и сердечно-сосудистую систему. В контексте нашего исследования экспрессия АПФ2 является ключевым звеном, определяющим инфицированность SARS-CoV-2, а также механизм проникновения этого штамма КВ в клетку. При этом хочется отметить, что исследований, посвященных изучению исключительно АПФ2, относительно немного. Однако нам удалось выявить некоторые биохимические параллели эффектов АПФ2, которые могут объяснять высокую вирулентность SARS-CoV-2 у человека. В почке АПФ локализуется в различных клетках, в т.ч. эпителиальных клетках проксимальных канальцев, эндотелии сосудов и мезангии клубочков почек.

Ангиотензиноген ферментируется ренином и превращается в неактивный пептид ангиотензин I (Ang I). После ферментирования цинк-содержащей металлопептидазой АПФ Ang I превращается в активную форму пептида – ангиотензин II (Ang II) [6, 7].

Кроме активации Ang II, АПФ образует дипептидазу His-Leu, которая, в свою очередь, способствует метаболизму вазоактивных веществ в почке, включая такие, как брадикинин и ангиотензин 1-7 (Ang 1-7) [8, 9].

Нам важно на этом этапе отметить, что ряд авторов демонстрировали, что ингибирование АПФ увеличивает активность Ang 1-7 и ослабляет, зависимое от АПФ, образование Ang 1-5 в проксимальных канальцах почек [10].

АПФ2 представляет собой металлопептидазу, сходную с АПФ, но ее карбоксипептидазная активность проявляется в расщеплении Ang II с образованием Ang 1-7. АПФ2 дополнительно гидролизует Ang I с образованием Ang 1-9; однако каталитическая константа Мишелиса-Ментена для АПФ2 примерно в 500 раз больше для преобразования Ang II в Ang 1-7. АПФ2 демонстрирует наибольшее значение величины константы Мишелиса-Ментена среди всех ферментов, которые превращают Ang I, Ang II или Ang 1-9 в Ang 1-7 [11].

АПФ2 обнаружен как в растворимых, так и в мембранно-ассоциированных формах в ряде тканей, включая почку, сердце, мозг, легкие и яички [12.]

Очевидно, что АПФ2 определяет экспрессию Ang II и, в конечном итоге, Ang 1-7 не только в почке, но и других органах, включая легкие [13-15].

Ангиотензин 1-7 и его биологическая роль в организме человека

Ang 1-7 экспрессируется в почках и его уровень сопоставим с уровнем Ang II. [16-18]. Эндопептидазы, такие как неприлизин, пролилолигопептидаза и тиметололигопептидаза, используют Ang I в качестве субстрата для генерации Ang 1-7. Причем уровень Ang 1-7 не зависит от образования Ang II в почке. Неприлизин представляет собой металлопептидазу, которая экспрессируется на щеточной границе проксимальных канальцев в почке и проявляет высокую каталитическую активность в отношении превращения Ang I в Ang 1-7. Исследователи предполагают, что образование Ang 1-7 зависит не только от АПФ2 или других карбоксипептидазоподобных ферментов, но существуют альтернативные пути генерации Ang 1-7 вне почки [19-23].

Ang 1-7 стимулирует выработку оксида азота (NO), посредством улучшения окислительного фосфорилирования и повышения уровня циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [24,25]. Ang 1-7 также активирует клеточные фосфатазы, включая фосфатазу двойной специфичности МКР-1, в различных клетках, которая ослабляет активность MAP-киназы [26] Кроме того, Ang 1-7 напрямую увеличивает продукцию некоторых видов простагландинов, которые способствуют

вазодилатационному и натрийуретическому действию пептида [27]. Ang 1-7 также снижает гломерулярную экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α); нормализует уровень белка раннего транскрипционного ответа (NFkB), который, в свою очередь, ассоциирован с системным воспалением [28]. В исследованиях на мышах Ang 1-7 снижает гломерулярную экспрессию цитокинового ингибитора, активирующего плазминоген-1 (PAI-1) и TGF- β 1, а также белка внеклеточного матрикса, коллагена и фибронектина. Кроме того, Ang 1-7 также проявлял противовоспалительные действия, уменьшая присутствие ED-1-положительных клеток в клубочках почек [29]. Исследования *ex vivo* на культивируемых мезангиальных клетках выявили сходные эффекты Ang 1-7, что свидетельствует о прямом действии данного пептида на уменьшение воспалительного ответа, замедление фиброза и снижение производства цитокинов [30]. Ассоциированное с сахарным диабетом повреждение клубочкового аппарата почки сопровождается заметным снижением Ang 1-7. При этом длительное подавление АПФ2 усугубляет повреждение и ослабляет протективные эффекты лечения ингибиторами АПФ. При этом уровень Ang 1-7 у крыс, получающих рамиприл, оказался повышен [31-33].

Таким образом, Ang 1-7, являясь основным субстратом, образуемым в процессе ферментирования Ang II АПФ2, демонстрирует способность повышать проницаемость сосудистой стенки, обладает локальным иммуносупрессивным действием, способствует вазодилатации посредством выработки NO, снижает выработку провоспалительных цитокинов, снижает воспалительный ответ, имеет внепочечный механизм генерации, и уровень его не зависит от уровня Ang II в почке, прием ингибиторов АПФ способен повышать уровень Ang 1-7 в организме.

Трансмембранная протеаза, серин 2 (ТМПРСС2) и ее биологическая роль

Сериновые протеазы трипсиноподобного семейства (СПТС) являются критическими эффекторами биологических процессов, участвующих в пищеварении, свертывании крови, фибринолизе и иммунных реакциях. Большая подгруппа этих ферментов локализована на плазматических мембранах различных клеток посредством карбокси-концевого трансмембранного домена (протеазы I типа); аминоконцевого трансмембранного домена с цитоплазматическим расширением (протеазы II типа) или посредством гликозил-фосфатидил-инозитоловой связи (GPI протеазы). Биологическая роль СПТС заключается в поддержании гомеостаза.

СПТС II типа являются самой распространенной группой СПТС с мембранной фиксацией. Они синтезируются с помощью аминоконцевого якоря, который не удаляется во время синтеза и служит трансмембранным доменом, позиционирующим СПТС на плазматической мембране. Подсемейство hepsin/TMPRSS (трансмембранная

протеаза/серин) состоит из семи членов, включая гепсин, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5/спинезин, MSPL (мозаичная сериновая протеаза большой формы) и энтеропептидазу.

СПТС протеолитически расщепляет и активирует вирусные спайк-гликопротеины, облегчая слияние вирусов с мембранами клеток-мишеней. Спайковые белки синтезируются и поддерживаются в промежуточных состояниях фолдинга предшественников, а протеолиз обеспечивает рефолдинг и выделение энергии, необходимой для создания стабильных вирус-клеточных связей и дальнейшего слияния мембран.

Например, инфицирование коронавирусом SARS-CoV происходит с помощью двух независимых механизмов: протеолитического расщепления АПФ2, которое способствует поглощению вируса клеткой-мишенью и расщепления КВ спайк-гликопротеина, который активирует гликопротеин для независимого от катепсина-L входа в клетку-мишень хозяина. Данный механизм действия СПТ описан для спайк-гликопротеинов КВ 229Е (HCoV-229E), КВ EMC (HCoV-EMC), F0 вируса Сендай (SeV), человеческого метапневмовируса (HMPV), вирусов парагриппа человека 1, 2, 3, 4a и 4b (HPIV), вируса гриппа А (штаммы H1N1, H3N2 и H7N9) [34-39].

ТМПРСС2 – это СПТС II типа, состоящая из 492 аминокислот (АК), которая экспрессируется на поверхности мембраны клетки и осуществляет регуляцию межклеточного взаимодействия. Экспрессия ТМПРСС2 наблюдается во многих клетках тканей и органов человека, включая такие, как предстательная, молочная и слюнная железы, желчный проток, почка, толстый и тонкий кишечник, яичник, желудок и легкие. В этих тканях мРНК ТМПРСС2 находится в эпителиальных клетках [40-42].

Полностью физиологическая роль ТМПРСС2 до конца не изучена. Известно, что экспрессия ТМПРСС2 снижает проницаемость белка в натрий-зависимом мембранном канале эпителиальной клетки, путем протеолитического расщепления натриевого канала [43]. Секретируемые формы ТМПРСС2 были обнаружены в семенных простатах человека, что указывает на его потенциальную роль в регуляции функции сперматогенеза [44]. Было показано, что в клетках рака предстательной железы ТМПРСС2 активирует PAR-2 [45]. Кроме того, ТМПРСС2 активирует вирус гриппа путем расщепления гемагглютинаина, что определяет роль данного фермента в качестве мембранного фактора, способствующего проникновению вируса в клетки дыхательных путей человека [46,47].

Наиболее важным в контексте нашей работы является тот факт, что каталитически активная форма ТМПРСС2 взаимодействует с АПФ2. [48]

Таким образом, роль ТМПРСС2 в инфицированности SARS-CoV-2 заключается в специфическом протеолитическом расщеплении спайк-гликопротеина вируса,

прикрепленного к S-домену АПФ2 и облегчении проникновения вируса через плазматическую мембрану в клетку-мишень.

Экспрессия АПФ2 в качестве предиктора тяжести COVID 19

Ранее, в нашей работе, мы указывали, что экспрессия АПФ2 наблюдается в альвеоцитах, эндотелии артерий и вен, гладкомышечных клетках, эпителии проксимальных почечных канальцев и энтероцитах. [49,50]. АПФ2 экспрессируется на мембране энтероцитов, где выступает в качестве кофермента для всасывания аминокислот из пищи [54].

Важно отметить, что мРНК АПФ2 выявляется, главным образом, в тонком и толстом кишечнике, двенадцатиперстной кишке, почках, яичках и желчном пузыре. Уровень его экспрессии в альвеоцитах, по сравнению с другими клетками, минимален. Кроме того, данные двух исследований показывают, что только 2 из 4599 и 13 из 540 эпителиальных клеток легкого, экспрессируют регистрируемый инструментально уровень АПФ2. Причем эти данные противоречат результатам исследования, проведенного в 1993 г. [51-53]

Некоторые авторы, изучающие COVID 19, предполагают наличие иных, отличных от воздушно-капельного, путей передачи вируса SARS-CoV-2. При этом, ориентируясь на уровень экспрессии АПФ2, достигающий своего максимума в кишечнике и почке, они предлагают рассмотреть альтернативный фекально-оральный механизм передачи SARS-CoV-2, не исключая также и парентеральный путь, так как обнаружили присутствие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных. Косвенно, это подтверждается высоким родством штамма SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а персистенция SARS-CoV в организме в 70% случаев сопровождалась диареей [55,56].

Часто наблюдаемая полиорганная недостаточность при COVID-19, которую отмечают некоторые авторы, ассоциируется именно с экспрессией АПФ2 в клетках других органов [57-59].

Главный вопрос, который требует ответа, это причина преимущественного повреждения альвеоцитов SARS-CoV-2. Физиологически, обширная площадь поверхности легких повышает риск заражения именно воздушно-капельным путем. Биологический механизм повреждения легких оказался связан с тем, что 83% альвеоцитов, экспрессирующих АПФ2, относятся к альвеоцитам II типа и являются клетками-мишенями для SARS-CoV-2. При проведении генетического исследования альвеоцитов II типа выяснено, что именно эти клетки содержат регуляторные гены необходимые для жизненного цикла вируса; сборки и репликации вирусного генома, а кроме того, предполагается, что экспрессия АПФ2 в альвеоцитах типа II облегчает репликацию вируса SARS-CoV-2 [60].

Механизм инфицирования SARS-CoV-2

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени. Причем этот же механизм продемонстрировали KB SARS-CoV и HCoV-NL63. Также было доказано, что SARS-CoV-2 не использует другие клеточные рецепторы такие, как аминопептидаза N и дипептидилпептидаза 4, в отношении которых другие KB проявляли тропность. Эти данные свидетельствуют о том, что АПФ2 играет ключевую роль в проникновении в клетку-мишень SARS-CoV-2, поэтому клетки, экспрессирующие АПФ2, восприимчивы к инфекции [61-65].

С помощью методов секвенирования одноклеточной РНК и одноклеточных транскриптомов, основанных на общедоступной базе данных, исследователи проанализировали профиль экспрессии РНК АПФ2 для некоторых клеток. Высокая экспрессия АПФ выявлена в альвеоцитах 2 типа; клетках пищевода, энтероцитах подвздошной и толстой кишки; холангиоцитах; кардиомиоцитах, эпителии проксимальных канальцев почки; уротелии [66-74].

Продолжение исследования секвенирования одноклеточных профилей РНК подтвердило экспрессию АПФ2 в полости рта. Уровень экспрессии АПФ2 был выше на языке, чем на эпителии щеки и десны [75]. Кроме того, было выяснено, что АПФ2 экспрессируется в лимфоцитах слизистой полости рта, кишечника и легких [76].

Пути заражения и патогенез SARS-CoV-2 до конца не изучены, и выявление механизма заражения вирусом клеток-мишеней становится первоочередной задачей.

Из 14 остатков спайк-белков, которые в случае SARS-CoV определяют взаимодействие с АПФ2, 8 аминокислот полностью сохраняются в гомологичном спайк-белке SARS-CoV-2 [77,78]. Важно отметить, что в сравнении с ранее изученными штаммами SARS-CoV, SARS-CoV-2 в комплексе с АПФ2 для инфицирования клетки использует рецепторы к АПФ2 гораздо эффективнее, чем SARS-CoV (штамм 2003 года), но менее эффективно, чем SARS-CoV (штамм 2002 года). Мутация спайк-белков SARS-CoV-2 определяет высокую патогенность, по сравнению с предшествующими штаммами [79,80].

Принципиальная схема инфицирования SARS-CoV-2 представляет собой последовательный процесс, типичный для штаммов бета-КВ. Проникновение бета-КВ это многоступенчатый процесс, включающий использование нескольких отдельных доменов в шипе, которые обеспечивают прикрепление вируса к клеточной поверхности, взаимодействие с рецептором, процессинг протеазы и слияние мембран [81].

Для бета-КВ одна область белка шипа, называемая рецептор-связывающим доменом (РСД), опосредует взаимодействие с рецептором клетки-хозяина. После связывания с рецептором, протеаза хозяина, расположенная на поверхности клетки-мишени, расщепляет шип, который высвобождает пептид слияния шипа с рецептором, облегчая проникновение вируса [82-85]. РСД бета-коронавирусов линии В представляет собой единый непрерывный домен, который содержит всю структурную информацию, необходимую для взаимодействия с рецептором клетки-мишени хозяина [86]. После связывания с рецептором клетки-мишени мембранная протеаза (ТМПСС2) расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид, и обеспечивая проникновение вируса в клетку хозяина [87].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень хозяина зависит от экспрессии АПФ 2 и использует рецептор к АПФ2 на поверхности клетки для входа [88].

Уникальность SARS-CoV-2 заключается в том, что механизм его проникновения в клетку-мишень имеет общие черты с SARS-CoV, в части использования АПФ2 и рецептора АПФ2, и MERS-CoV, в части использования трансмембранной сериновой протеазы клетки-мишени для расщепления спайк-гликопротеина.

Таким образом, активность проникновения или степень инфицированности SARS-CoV-2 определяется тремя эндогенными факторами: экспрессия АПФ2, активность ТМПСС2 и наличие рецепторов к АПФ2 на мембране клетки-мишени.

Обсуждение

Механизм заражения SARS-CoV-2 определяется эндогенными факторами организма человека. Причем уникальность сложившейся ситуации позволяет предполагать дальнейшее увеличение масштаба патологии и прогрессирования COVID 19 именно с позиций биохимии и патофизиологии процесса инфицирования. Повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2, обилие рецепторов к АПФ2 на мембранах клеток позволяет комплексу SARS-CoV-2 и АПФ2 беспрепятственно связываться с S-доменом рецептора АПФ2. Физиологическая роль АПФ2, заключающаяся преимущественно в экспрессии Ang 1-7, обуславливает не только низкую активность иммунной системы, но и создает благоприятные условия для выживания вируса в организме человека.

Мы предполагаем, что после связывания с S-доменом рецептора АПФ2 на мембране клетки, ТМПСС2 расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид, и обеспечивая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку хозяина. [61-65, 88] При этом АПФ2 продолжает свое биологическое действие, повышая уровень Ang 1-7, который, в свою очередь, способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, снижает выработку

провоспалительных цитокинов, улучшает перфузию крови в альвеоцитах в том числе, снижает локальный иммунный ответ [24-33].

Именно большая площадь поверхности и воздушно-капельный механизм распространения инфекции делает легкие уязвимыми для SARS-CoV-2 [60].

Мы можем лишь предполагать, что происходит после фазы репликации вируса в альвеоците и выхода его в окружающее пространство. Однако, учитывая биологическое действие Ang 1-7 и экспрессию АПФ2 можно предположить, что большая часть вирусных комплексов оседает на близлежащих альвеоцитах и продолжает свой жизненный путь, но нельзя исключить возможность дальнейшей транспортировки комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 в другие органы и системы на клетки с высокой экспрессией АПФ2.

Абсолютное большинство авторов рассматривают альвеоциты в качестве преимущественной мишени для SARS-CoV-2. Действительно, симптоматическая картина заболевания наиболее ярко проявляет себя именно в контексте повреждения легких, развитием дыхательной недостаточности и прогрессирующим быстрым снижением функции дыхания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Тем не менее, патофизиологические и биохимические аспекты персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме подводят нас к очень сложной проблеме долгосрочного прогноза для пациентов, страдающих или пострадавших от COVID 19.

Широко обсуждается повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2 организма человека. В отличие от KB SARS-CoV, KB SARS-CoV-2 использует исключительно этот фермент для локализации на рецепторе АПФ2 клетки-мишени. Следовательно, именно экспрессия АПФ2 определяет степень инфицированности SARS-CoV-2 у человека. Предположительно, находясь в связанном состоянии комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2, KB не проявляет патологической активности до тех пор, пока не проникнет в клетку-мишень, где запускаются процессы репликации и сборки новых вирусов. Остается открытым вопрос, а распознается ли иммунной системой хозяина данный комплекс? Или связанное состояние позволяет SARS-CoV-2 оставаться невидимым для антиген-презентирующих клеток? [89]

Большинство исследователей указывают, что максимальная экспрессия АПФ2 наблюдается не в альвеоцитах II типа, а в клетках предстательной железы, проксимальных почечных канальцев, энтероцитах, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках артерий и т.д. Можно предположить, что данные органы и системы органов являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2.

В источниках имеются неопровержимые доказательства вовлечения в патологический процесс при COVID 19 почек, по типу острого канальцевого некроза [90-92]; кишечника [51-59]. Более того, для течения COVID 19 поражение кишечника наблюдается в 3% случаев.

Очевидно, что воздушно-капельный механизм инфицирования является наиболее масштабным для массового заражения людей SARS-CoV-2. Тем более, что высокая экспрессия АПФ2 наблюдается в эпителиальных клетках полости рта и на языке, что облегчает проникновение вируса в организм [75,76].

Авторы отмечают потенциально существующие и пока не локализованные пути передачи SARS-CoV-2 по фекально-оральному или парентеральному механизму. Однако, наличие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных убедительно доказывают, что данные пути заражения и поддержания персистенции вируса в окружающей среде представляют опасность для дальнейшего инфицирования людей [55-56].

Существуют данные, что SARS-специфичные антитела у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV, сохраняли клинический уровень в течение двух лет. Однако в течение третьего года после заболевания происходило резкое снижение уровня антител.

Можно предположить, что очаги депонирования вируса в перспективе станут источником реинфекции. Таким образом, роль клеточного и гуморального иммунитета при COVID 19 все еще остается не до конца установленной. [93]

Кроме того, учитывая данные о SARS-CoV, которые менял свои антигенные свойства в 2003 г. по сравнению с 2002 г., проявляя изменение тропности к АПФ2 [79,80], мы не можем быть до конца уверенными, что существующий штамм SARS-CoV-2 останется неизменным.

Заключение

В нашей работе мы предложили альтернативный взгляд на проблему заболеваемости COVID 19 и инфицированности SARS-CoV-2. Основываясь на биологических и биохимических процессах, определяющих жизнедеятельность вируса в организме хозяина, мы предполагаем, что ситуация с COVID 19 не исчерпывается исключительно легочными проявлениями болезни.

Альтернативные пути передачи SARS-CoV-2, включающие в себя фекально-оральный и, вероятно, парентеральный механизмы, могут объяснить быстрое распространение инфекции. Кроме того нельзя исключить, что дополнительное исследование образцов мочи и кала на содержание SARS-CoV-2 позволит повысить чувствительность и понизить вероятность ложноотрицательных тестов при обследовании пациентов с подозрением на COVID 19.

За рамками данной публикации мы оставили некоторые свои логические построения, основанные на данных современной фармакологии и применения лекарственных

средств, особенно для лечения артериальной гипертензии, гендерные и возрастные особенности инфицированной популяции. Наша попытка представить механизм заражения SARS-CoV-2 направлена в большей степени на привлечение внимания исследователей и клиницистов к долгосрочным перспективам персистенции SARS-CoV-2 в организме человека и возможного его депонирования в клетках высоко экспрессирующих АПФ2.

Список литературы

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; (14): 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J. Med. Virol.* 2020; (92): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
6. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004; (383): 45-51.
7. Turner A.J., Hooper N.M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *TIPS.* 2002; (23): 177-183.
8. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7) mas receptor axis; more than regulation of blood pressure? *Hypertension.* 2007; (50): 596-599.
9. Chappell M.C., Modrall J.G., Diz D.I., Ferrario C.M. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. In: Suzuki H., Saruta T., editors. *Kidney and Blood Pressure Regulation.* Basel; Karger: 2004.
10. Chappell M.C., Pirro N.T., Sykes A., Ferrario C.M. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme. *Hypertension.* 1998; (31): 362-367.
11. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002; (277): 14838-14843.
12. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z., Wong D., Reich H., Khokha R., Crackower M.A., Backx P.H., Penninger J.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol.* 2006; (168): 1808-1820.
13. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M.J., Cokic I., Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminemia in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006; (17): 3067-3075.

14. Pendergrass K.D., Pirro N.T., Westwood B.M., Ferrario C.M., Brosnihan K.B., Chappell M.C. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive Lewis rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; (295): 10-20.
15. Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A., Botros F.T., Martin V.L., Pagan J., Satou R., Lara L.S., Feng Y., Fernandes F.B., Kobori H., Casarini D.E., Navar L.G. Reciprocal changes in renal ACE/ANG II and ACE2/ANG 1-7 are associated with enhanced collecting duct renin in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 749-755.
16. Allred A.J., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol*. 2000; (279): 841-850.
17. Chappell M.C., Allred A.J., Ferrario C.M. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; (16): 22-26.
18. Chappell M.C., Gomez M.N., Pirro N.T., Ferrario C.M. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2000; (35): 348-352.
19. Velez J.C., Ryan K.J., Harbeson C.E., Bland A.M., Budisavljevic M.N., Arthur J.M., Fitzgibbon W.R., Raymond J.R., Janech M.G. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension*. 2009; (53): 790-797.
20. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
21. Sampaio W.O., dos Santos R.A., Faria-Silva R., de Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*. 2007; (49): 185-192.
22. Weiss D., Kools J.J., Taylor W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2001; (103): 448-454.
23. Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2006; (69): 2212-2218.
24. Iyer S.N., Yamada K., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin (1-7) during chronic blockade of the renin angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; (36): 109-117.
25. Giani J.F., Munoz M.C., Pons R.A., Cao G., Toblli J.E., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 272-282.
26. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
27. Zhang J., Noble N.A., Border W.A., Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; (298): 579-588.
28. Soler M.J., Wysocki J., Ye M., Lloveras J., Kanwar Y., Batlle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin induced diabetic mice. *Kid Int*. 2007; (72): 614-623.
29. Tikellis C., Bialkowski K., Pete J., Sheehy K., Su Q., Johnston C., Cooper M., Thomas M. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; (57): 1018-1025.

30. Wong D.W., Oudit G.Y., Reich H., Kassiri Z., Zhou J., Liu Q.C., Backx P.H., Penninger J.M., Herzenberg A.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol.* 2007; (171): 438-451.
31. Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; (85): 4122-4134.
32. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pohlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; (87): 6150-6160.
33. Abe M., Tahara M., Sakai K., Yamaguchi H., Kanou K., Shirato K., Kawase M., Noda M., Kimura H., Matsuyama S., Fukuhara H., Mizuta K., Maenaka K., Ami Y., Esumi M., Kato A., Takeda M. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J. Virol.* 2013; (87): 11930-11935.
34. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; (87): 12552-12561.
35. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pohlmann 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): 1293-1307.
36. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kellokumpu S., Kyllonen A.P., Vihko P.T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J. Pathol.* 2001; (193): 134-140.
37. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am. J. Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
38. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., Holloway G., Chao J., Boucher R.C., Gabriel S.E. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem.* 2002; (277): 8338-8345.
39. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
40. Wilson S., Greer B., Hooper J., Zijlstra A., Walker B., Quigley J., Hawthorne S. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J.* 2005; (388): 967-972.
41. Bottcher-Friebertshauser E., Freuer C., Sielaff F., Schmidt S., Eickmann M., Uhlenendorff J., Steinmetzer T., Klenk H.D., Garten W. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol.* 2010; (84): 5605-5614.
42. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M., Klenk H.D., Garten W., Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol.* 2006; (80): 9896-9898.
43. 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): 873-882.

44. Hamming I., Timens W., Bultuis M.L. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; (203): 631-637. Available at: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1570/
45. Sims A.C., Baric R.S., Yount B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005; (79): 15511-15524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316022/>
46. Vieira Braga F.A., Kar G., Berg M. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat. Med.* 2019; (25): 1153-1163. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0468-5>
47. Xu Y., Mizuno T., Sridharan A. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2016; (1): 134-139.
48. Yun Chen, Yao Guo, Yihang Pan, Zhizhuang Joe Zhao. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525 (1): 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071
49. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M., Sigl V., Hanada T., Hanada R., Lipinski S., Wild B., Camargo S.M., Singer D., Richter A., Kuba K., Fukamizu A., Schreiber S., Clevers H., Verrey F., Rosenstiel P., Penninger J.M. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487(7408): 477-481. doi: 10.1038/nature11228
50. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019; (33): 869-889. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub> // Ho
51. Ishue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*; 2020; Jan 31. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
53. 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; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
54. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He H., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* 2020; doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
55. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *medRxiv.* 2020; doi:10.1101/2020.01.26.919985
56. Xu X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
57. Zou X. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; Available at: www.journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0
58. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (579): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

59. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; (426): 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
60. Hofmann H. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; (102): 7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102
61. Zhao Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1
62. Zhang, H. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. 2020; Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>
63. Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1
64. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891): 822-828. doi: 10.1038/nature00786
65. Danilczyk U., Sarao R., Remy C., Benabbas C., Stange G., Richter A., Arya S., Pospisilik J.A., Singer D., Camargo S.M., Makrides V., Ramadan T., Verrey F., Wagner C.A., Penninger J.M. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006; 444(7122): 1088-1091. doi: 10.1038/nature05475.
66. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202(3): 415-424. doi: 10.1084/jem.20050828.
67. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z., Geng J., Cai J., Han J., Li X., Kang W., Weng D., Liang P., Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004; (203): 622-630. doi: 10.1002/path.1560
68. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., 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): 631-663. doi: 10.1002/path.1570.
69. Ren X. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Gen. Virol*. 2006; (87): 1691-1695. doi: 10.1099/vir.0.81749-0
70. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwan Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; (12): 8.
71. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel. Med. Infect. Dis*. 2014; (12): 422-428. doi:10.1016/j.tmaid.2014.06.007.
72. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (12): 23-28. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
73. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; (395): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

74. 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; (46): 35–36. doi: 10.1128/JVI.00127-20
75. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; (3): 237-261.
76. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pohlmann, S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; (100): 605-614.
77. Matsuyama, S. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; (84): 12658-12664.
78. Bertram S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J. Virol.* 2011; (85): 13363-13372.
79. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; (106): 5871-5876.
80. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; (309): 1864-1868.
81. Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015; (202): 120-134.
82. Woodward Davis A.S., Roozen H.N., Dufort M.J., DeBerg H.A., Delaney M.A., Mair F., Erickson J.R., Slichter C.K., Berkson J.D., Klock A.M., Mack M., Lwo Y., Ko A. The human tissue-resident CCR5(+) T cell compartment maintains protective and functional properties during inflammation. *Sci Transl Med.* 2019; 11(521): 871-878. doi:10.1126/scitranslmed.aaw8718
83. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Nature* 2020; (24): 132–133. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546
84. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020; (200): 31-36.
85. Xu D., Zhang H., Gong H., Chen J., Ye J., Meng T. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available at: www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1
86. Haddadi S., Vaseghi-Shanjani M., Yao Y., Afkhami S., D'Agostino M.R., Zganiacz A., Jeyanathan M., Xing Z. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD8 T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD4 T Cells. *Front Immunol.* 2019; (10): 2075. doi: 10.3389/fimmu.2019.02075

Long-Term Prospects of Extrapulmonary Persistence of SARS-COV-2 Coronavirus

Litvinov A. S.^{1,2}

MD, PhD, Leading Scientific Specialist; Deputy General Director for Medical Issues

Savin A. V.^{3,4}

Leading Specialist, Nephrologist

Kuhtina A. A.⁵

Resident Physician, Chair for Outpatient Therapy

1 – "Metaco LLP", London, United Kingdom

2 – LLC "Agidel Medical center", Ufa, Russia

3 – YugEkoService LLC, Rostov-on-Don, Russia

4 – Limited Partnership "Harmony Medical Clinic", Rostov-on-Don, Russia

5 – Moscow State Medical and Dental University Named After A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding Author: Litvinov S. Alexander; **e-mail:** dirge@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship

Abstract

In this article we discussed the mechanisms of infection with SARS-CoV-2, intercellular interactions and ways of infection transmission. We considered the epidemiology of COVID-19 and covered in detail the prospects of involving other organs and systems other than the respiratory system in maintaining the viral load. Problems of immune protection of the human body during infection with SARS-CoV-2 have been identified. Clinical parallels with progenitor viruses, namely SARS-CoV-1 and MERS-CoV, have been drawn. Risk factors for SARS-CoV-2 infection were identified, which allow predicting the course and probable outcomes of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, angiotensin converting enzyme 2, angiotensin 1-7, transmembrane protease, serine 2, target cell, type 2 alveocyte

References

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; (14): 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J. Med. Virol.* 2020; (92): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
6. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004; (383): 45-51.

7. Turner A.J., Hooper N.M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *TIPS*. 2002; (23): 177-183.
8. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7) mas receptor axis; more than regulation of blood pressure? *Hypertension*. 2007; (50): 596-599.
9. Chappell M.C., Modrall J.G., Diz D.I., Ferrario C.M. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. In: Suzuki H., Saruta T., editors. *Kidney and Blood Pressure Regulation*. Basel; Karger: 2004.
10. Chappell M.C., Pirro N.T., Sykes A., Ferrario C.M. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1998; (31): 362-367.
11. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002; (277): 14838-14843.
12. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z., Wong D., Reich H., Khokha R., Crackower M.A., Backx P.H., Penninger J.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol*. 2006; (168): 1808-1820.
13. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M.J., Cokic I., Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminemia in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006; (17): 3067-3075.
14. Pendergrass K.D., Pirro N.T., Westwood B.M., Ferrario C.M., Brosnihan K.B., Chappell M.C. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive Lewis rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; (295): 10-20.
15. Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A., Botros F.T., Martin V.L., Pagan J., Satou R., Lara L.S., Feng Y., Fernandes F.B., Kobori H., Casarini D.E., Navar L.G. Reciprocal changes in renal ACE/ANG II and ACE2/ANG 1-7 are associated with enhanced collecting duct renin in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 749-755.
16. Allred A.J., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol*. 2000; (279): 841-850.
17. Chappell M.C., Allred A.J., Ferrario C.M. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; (16): 22-26.
18. Chappell M.C., Gomez M.N., Pirro N.T., Ferrario C.M. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2000; (35): 348-352.
19. Velez J.C., Ryan K.J., Harbeson C.E., Bland A.M., Budisavljevic M.N., Arthur J.M., Fitzgibbon W.R., Raymond J.R., Janech M.G. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension*. 2009; (53): 790-797.
20. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
21. Sampaio W.O., dos Santos R.A., Faria-Silva R., de Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*. 2007; (49): 185-192.
22. Weiss D., Kools J.J., Taylor W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2001; (103): 448-454.

23. Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006; (69): 2212-2218.
24. Iyer S.N., Yamada K., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin (1-7) during chronic blockade of the renin angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; (36): 109-117.
25. Giani J.F., Munoz M.C., Pons R.A., Cao G., Toblli J.E., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; (300): 272-282.
26. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1992; (19): 692-696.
27. Zhang J., Noble N.A., Border W.A., Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; (298): 579-588.
28. Soler M.J., Wysocki J., Ye M., Lloveras J., Kanwar Y., Batlle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin induced diabetic mice. *Kid Int.* 2007; (72): 614-623.
29. Tikellis C., Bialkowski K., Pete J., Sheehy K., Su Q., Johnston C., Cooper M., Thomas M. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; (57): 1018-1025.
30. Wong D.W., Oudit G.Y., Reich H., Kassiri Z., Zhou J., Liu Q.C., Backx P.H., Penninger J.M., Herzenberg A.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol.* 2007; (171): 438-451.
31. Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; (85): 4122-4134.
32. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pohlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; (87): 6150-6160.
33. Abe M., Tahara M., Sakai K., Yamaguchi H., Kanou K., Shirato K., Kawase M., Noda M., Kimura H., Matsuyama S., Fukuhara H., Mizuta K., Maenaka K., Ami Y., Esumi M., Kato A., Takeda M. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J. Virol.* 2013; (87): 11930-11935.
34. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; (87): 12552-12561.
35. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pohlmann 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): 1293-1307.
36. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kellokumpu S., Kyllonen A.P., Vihko P.T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J. Pathol.* 2001; (193): 134-140.
37. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am. J. Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.

38. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., Holloway G., Chao J., Boucher R.C., Gabriel S.E. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem.* 2002; (277): 8338-8345.
39. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
40. Wilson S., Greer B., Hooper J., Zijlstra A., Walker B., Quigley J., Hawthorne S. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J.* 2005; (388): 967-972.
41. Bottcher-Friebertshauser E., Freuer C., Sielaff F., Schmidt S., Eickmann M., Uhlendorff J., Steinmetzer T., Klenk H.D., Garten W. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol.* 2010; (84): 5605-5614.
42. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M., Klenk H.D., Garten W., Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol.* 2006; (80): 9896-9898.
43. 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): 873-882.
44. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; (203): 631-637. Available at: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1570/
45. Sims A.C., Baric R.S., Yount B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005; (79): 15511-15524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316022/>
46. Vieira Braga F.A., Kar G., Berg M. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat. Med.* 2019; (25): 1153-1163. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0468-5>
47. Xu Y., Mizuno T., Sridharan A. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2016; (1): 134-139.
48. Yun Chen, Yao Guo, Yihang Pan, Zhizhuang Joe Zhao. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525 (1): 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071
49. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M., Sigl V., Hanada T., Hanada R., Lipinski S., Wild B., Camargo S.M., Singer D., Richter A., Kuba K., Fukamizu A., Schreiber S., Clevers H., Verrey F., Rosenstiel P., Penninger J.M. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487(7408): 477-481. doi: 10.1038/nature11228
50. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019; (33): 869-889. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub> // Ho
51. Ishue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*; 2020; Jan 31. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

53. 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; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
54. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He H., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
55. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *medRxiv*. 2020; doi:10.1101/2020.01.26.919985
56. Xu X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
57. Zou X. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; Available at: www.journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0
58. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (579): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
59. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; (426): 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
60. Hofmann H. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; (102): 7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102
61. Zhao Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1
62. Zhang, H. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. 2020; Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>
63. Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1
64. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891): 822-828. doi: 10.1038/nature00786
65. Danilczyk U., Sarao R., Remy C., Benabbas C., Stange G., Richter A., Arya S., Pospisilik J.A., Singer D., Camargo S.M., Makrides V., Ramadan T., Verrey F., Wagner C.A., Penninger J.M. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006; 444(7122): 1088-1091. doi: 10.1038/nature05475.
66. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3): 415-424. doi: 10.1084/jem.20050828.
67. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z., Geng J., Cai J., Han J., Li X., Kang W., Weng D., Liang P., Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; (203): 622-630. doi: 10.1002/path.1560

68. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., 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): 631-663. doi: 10.1002/path.1570.
69. Ren X. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Gen. Virol.* 2006; (87): 1691-1695. doi: 10.1099/vir.0.81749-0
70. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwan Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; (12): 8.
71. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2014; (12): 422-428. doi:10.1016/j.tmaid.2014.06.007.
72. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (12): 23-28. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
73. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; (395): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
74. 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; (46): 35–36. doi: 10.1128/JVI.00127-20
75. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; (3): 237-261.
76. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pohlmann, S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; (100): 605-614.
77. Matsuyama, S. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; (84): 12658-12664.
78. Bertram S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J. Virol.* 2011; (85): 13363-13372.
79. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; (106): 5871-5876.
80. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; (309): 1864-1868.
81. Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015; (202): 120-134.
82. Woodward Davis A.S., Roozen H.N., Dufort M.J., DeBerg H.A., Delaney M.A., Mair F., Erickson J.R., Slichter C.K., Berkson J.D., Klock A.M., Mack M., Lwo Y., Ko A. The human tissue-resident CCR5(+) T cell compartment maintains protective and functional properties during inflammation. *Sci Transl Med.* 2019; 11(521): 871-878. doi:10.1126/scitranslmed.aaw8718
83. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Nature* 2020; (24): 132–133. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546
84. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020; (200): 31-36.

85. Xu D., Zhang H., Gong H., Chen J., Ye J., Meng T. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available at: www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1
86. Haddadi S., Vaseghi-Shanjani M., Yao Y., Afkhami S., D'Agostino M.R., Zganiacz A., Jeyanathan M., Xing Z. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD8 T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD4 T Cells. *Front Immunol.* 2019; (10): 2075. doi: 10.3389/fimmu.2019.02075