

Л.М. Ковалевська¹,
В.М. Щербіна¹,
І.А. Крячок²,
І.Б. Титоренко²,
О.В. Кашуба¹

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України,

² Державне некомерційне підприємство “Національний інститут раку”, Київ, Україна

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, взаємодія вірусу–клітина–хазяїн, вірусний протеїн S, протеїн ACE2, CD209L.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.04.301>

ВПЛИВ ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19 ТА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ SARS-COV-2 НА ПЕРЕБІГ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

2. Особливості експресії рецептора ACE2 та вплив SARS-COV-2 на запалення

Коронавірусну хворобу 2019 року COVID-2019 (Coronavirus disease 2019), що схожа за симптомами до пневмонії, викликає новий коронавірус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). З 3 березня 2020 р., коли вперше було діагностовано COVID-19 в Україні, і до 13 квітня 2024 р. в Україні при населенні 41 130 тис. налічувалось 5 557 995 інфікованих осіб, з них померлих — 112 418 або приблизно 2% (<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>). Слід відмітити, що вакцинація від коронавірусу в Україні почалася лише 24 лютого 2021 р. На 18 червня 2024 р. провакциновано приблизно 38,0% населення (15 729 617 осіб), причому повністю вакциновано 36,96% (15 201 112 осіб), а бустерну дозу отримали тільки 1,76% (724 557 осіб) населення країни. Раніше було обговорено генетичні характеристики варіантів вірусу SARS-COV-2 при трьох хвилях пандемії в Україні, наразі основна увага буде приділена механізму взаємодії вірусу і клітини-хазяїна, а також молекулі, що слугує рецептором коронавірусу — ACE2 (Angiotensin I-converting enzyme 2).

Коронавірусну хворобу 2019 року COVID-2019 (Coronavirus disease 2019), що схожа за симптомами до пневмонії, викликає новий коронавірус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). З 3 березня 2020 року, коли вперше було діагностовано COVID-19 в Україні, і до 13 квітня 2024 р. в Україні при населенні 41 130 тис. налічувалось 5 557 995 інфікованих осіб, з них померлих — 112 418, або приблизно 2%. (<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>)

Слід відмітити, що вакцинація від коронавірусу в Україні почалася лише 24 лютого 2021 р., і на 18 червня 2024 р. було провакциновано приблизно 38,0% населення (15 729 617 осіб), причому повністю вакциновано 36,96% (15 201 112 осіб), а бустерну дозу отримали тільки 1,76% (724 557 осіб) населення країни.

Раніше нами було обговорено генетичні характеристики варіантів вірусу SARS-COV-2 при трьох хвилях пандемії в Україні [1], наразі основна увага буде приділена механізму взаємодії вірусу і клітини-хазяїна, а також молекулі, що слугує рецептором коронавірусу — ACE2 (Angiotensin I-converting enzyme 2).

Протеїн ACE2 є клітинним рецептором для вірусу SARS. Відомо, що SARS-COV-2 взаємодіє з клітиною-хазяїном за допомоги вірусного глікозилізованого протеїну “шипа” S (Spike glycoprotein, S). У структурі протеїна S є два домена — S1 та S2, що містяться на зовнішній мембрані віріона. Додатково в S2 виокремлюють регіони HR1 та HR2, які взаємодіють між собою і утворюють закручену спіраль [2]. Домен S1 є найбільш варіабельним серед всіх представників коронавірусів, в той час як S2, навпаки, є найбільш консервативним [3]. За рахунок такої структури білок S формує тримери, які містяться на зовнішній оболонці віріона (рис. 1).

Слід зауважити, що в межах домена S2 знаходиться сайт рестрикції, який після етапу зв'язування S2 із клітинними рецепторами та ендоцитозу віріона, розщиплюється протеазами клітини-хазяїна, що призводить до руйнації віріона та вивільнення вірусного генома — РНК [4].

Відомо, що білки “шипа” S коронавірусів фізично взаємодіють із поверхневими клітинними рецепторами для інфікування клітин-мішеней (клітин хазяїна). Так, протеїн ACE2, виділений з клітин епітелію нирки зеленої мавпи *Chlorocebus* sp

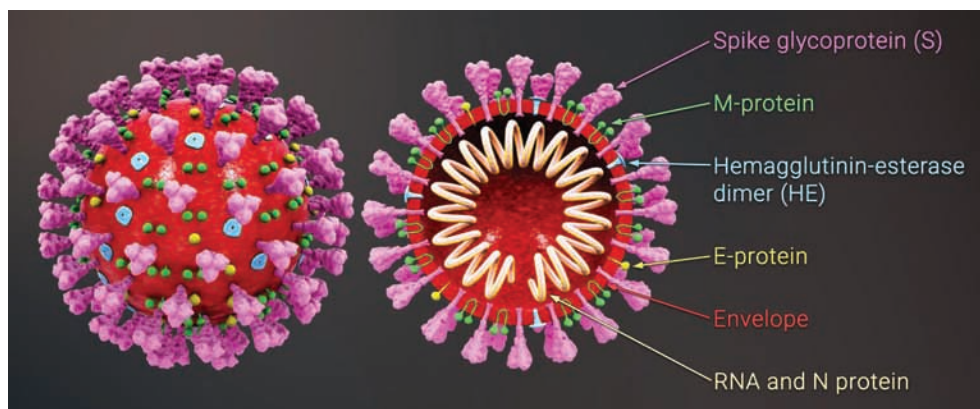


Рис. 1. Модель віріона SARS-CoV-2 у 3D та у розрізі. Наявно представлено тримери протеїна “шипа” S із іншими вірусними білками. Рисунок представляє собою модифікований знімок екрана публічно доступної медичної анімації, присвяченої коронавірусу <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/>

Vero E6, які можуть бути інфіковані коронавірусом SARS, взаємодіє із доменом S1 білка S коронавірусу SARS [5]. Важливо, що саме розчинна форма ACE2, але не спорідненого ферменту ACE1, інгібувала асоціацію домену S1 з клітинами Vero E6.

Більше того, при трансфекції клітин HEK293T (епітеліальних клітин нирки людини, трансформованих аденовірусом) конструктом, що кодує протеїн ACE2, коронавірус SARS ефективно реплікувався після інфікування трансфікованих клітин. Крім того, антитіла проти ACE2 блокували реплікацію вірусу на клітинах Vero E6. Так було встановлено, що протеїн ACE2 є функціональним рецептором для коронавірусу SARS.

Як вірус SARS-CoV-1, так і вірус SARS-CoV-2 використовує рецептор ACE2 для інфікування клітин хазяїна і подальшої інтерналізації. Слід відзначити, що інгібітори протеази TMPRSS2, за допомогою якої вірусний білок S процесується, можуть блокувати проникнення вірусу в клітину [6].

Було також встановлено, що С-кінцевий домен (CTD) зовнішньої частини “шипа” S1 бере участь у взаємодії з протеїном ACE2 [7].

Вивчення кристалічної структури протеїна S. Було запропоновано кристалічну структуру протеїні “шипа” S, а саме — частини CTD зовнішньої ділянки S1 з роздільною здатністю 2.5 Å [7]. При цьому кристалізували CTD із протеїном ACE2 і виявили, що структура взаємодіючих ділянок для вірусу SARS-CoV-2 подібна до такої вірусу SARS-CoV-1, проте завдяки іншій первинній структурі протеїна S вірусу SARS-CoV-2 афінність взаємодії більш висока. Взаємодія між ACE2 та протеїном S є специфічною, тому що антитіла проти CTD протеїна S вірусу SARS-CoV-1 не зв’язувалися з білком S вірусу SARS-CoV-2.

Подібні результати були отримані незалежно іншою групою дослідників, які також кристалізували протеїн ACE2 і частину протеїна S (receptor

binding domain, RBD) і вивчали кристалічну структуру із роздільною здатністю 2.45 Å [8]. Структурний аналіз показав, що амінокислотні залишки, необхідні для зв’язування ACE2, є висококонсервативними, або мають схожі властивості бічного ланцюга з тими, що знаходяться в ділянці RBD протеїна S вірусу SARS-CoV-1. Така подібність у структурі та первинній послідовності протеїна S вказує на конвергентну еволюцію між RBD SARS-CoV-2 і SARS-CoV-1 для покращеного зв’язування з ACE2.

За допомогою рентгено-структурного аналізу комплексу RBD білка S SARS-CoV-2 і ACE2 із роздільною здатністю 2.68 Å показано, що RBD має більш компакту конформацію у порівнянні з таким протеїном S вірусу SARS-CoV-1 [9]. Крім того, кілька змін амінокислотних залишків у ділянці протеїна S вірусу SARS-CoV-2 стабілізують 2 гарячі точки взаємодії (рис. 2).

Ці структурні особливості збільшують афінність зв’язування протеїна S вірусу SARS-CoV-2 із ACE2. Крім того, було показано, що коронавірус кажанів RaTG13, подібний до SARS-CoV-2, також використовує протеїн ACE2 як рецептор [9].

Експресія протеїна ACE2 у тканинах людини. Для ідентифікації патерну експресії протеїна ACE2 у тканинах і клітинах людини проаналізували відкриту базу даних Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org>). Protein Atlas — це шведська програма, започаткована в 2003 р. з метою картографування всіх білків людини у клітинах, тканинах і органах за допомогою інтеграції omics-технологій, включаючи візуалізацію на основі антитіл, протеоміку на основі мас-спектрометрії, транскриптоміку та системну біологію. Було обрано аналіз патерну експресії в тканинах як Консенсусний набір, що складається із нормалізованого рівня експресії (nTPM) на рівні мРНК у 55 типах тканин. Консенсусний набір створено шляхом поєднання наборів даних транскриптоміки HPA та GTEx. Тканини об’єднані в групи, кожна з яких скла-

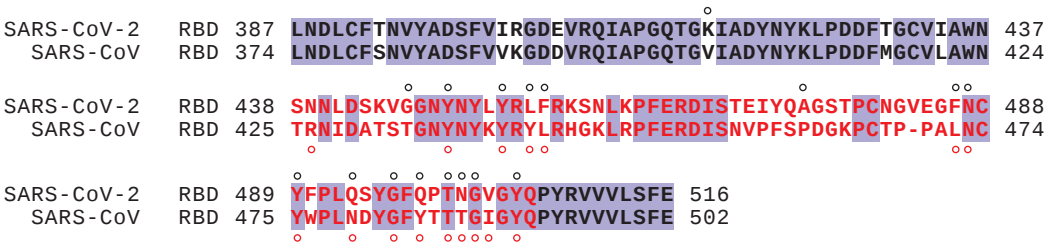


Рис.2. Вирівнювання послідовностей ділянки протеїна S, яка зв’язується із білком ACE2. Амінокислотні залишки, що взаємодіють із ACE2 позначено чорними крапками для SARS-CoV-2 і червоними — для SARS-CoV-1 [8]

дається з тканин зі спільними функціональними особливостями. Так, видно, що ACE2 експресується в основному у клітинах тонкого кишківника, шлунково-кишкового тракту, нирки, жовчного міхура, серцевих м’язів, тощо (рис. 3).

Відсутність експресії протеїна ACE2 у клітинах крові і лімфоїдних органах підтверджено і на сьогодні [10].

Було висунуто гіпотезу, що протеїн S коронавірусу SARS може негативно впливати на гостре ураження легень через модуляцію ACE2. Так, внаслідок взаємодії цих двох протеїнів рівень поверхневого білка ACE2 знижувався, а рівень ангіотензину II в легенях підвищувався. Тобто, протеїн S коронавірусу SARS може посилити гостру легеневу недостатність через дерегуляцію ренін-ангіотензинової системи [11].

Альтернативний рецептор коронавірусу SARS — CD209L. Важливо відмітити, що альтернативним рецептором для коронавірусів SARS може слугувати CD209L (C-type lectin domain family 4, member M; CLEC4M) [12]. Протеїн CLEC4M експресується в легенях людини в альвеолярних клітинах типу II та ендотеліальних клітинах, обох потенційних мішенях для SARS-CoV-1. Важливо, що інші віруси з оболонкою, такі, як Ebola та Sindbis, також використовують CLEC4M для інфікування клітин. Вірус імунodefіцита людини (ВІЛ) та гепатиту C може також взаємодіяти із CLEC4M на мембрані клітин, проте цей рецептор не відіграє ролі у інтерналізації вірусу.

Цікаво, що рецептор CLEC4M експресується на високому рівні у печінці та у лімфовузлах (рис. 4).

Роль протеїна CLEC4M ще не з’ясована повністю, дослідження щодо його функцій треба проводити далі.

Роль протеїна ACE2 у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи. Рецептор ACE2 є ключовим елементом регуляції ренін-ангіотензинової системи в організмі. В нормі, робота ренін-ангіотензинової системи, яка спрямована головним чином на регуляцію кров’яного тиску, відбувається за наступним сценарієм: зниження тиску крові в судинах призводить до активації в нирках процесів синтезу ферменту реніну із попередника про-реніну з подальшим вивільненням його в кровоток. Разом з тим, печінкою секретується ангіотензиноген (короткий пептид довжиною 13 амінокислотних залишків), від якого після взаємодії із реніном відщеплюється 3 амінокислотних залишки, а сам ангіотензиноген перетворюється на ангіотензин-I, що може надалі взаємодіяти із поверхневими рецепторами на плазматичній мембрані клітин-мішеней. Ангіотензин-I зв’язується із рецептором ACE, який також демонструє ферментативну активність. Результатом такої взаємодії є утворення ангіотензину-II з ангіотензину-I за рахунок відщеплення 2 амінокислотних залишків від молекули останнього [13, 14].

Надалі новоутворений ангіотензин-II може виконувати в організмі різнонаправлені функції,

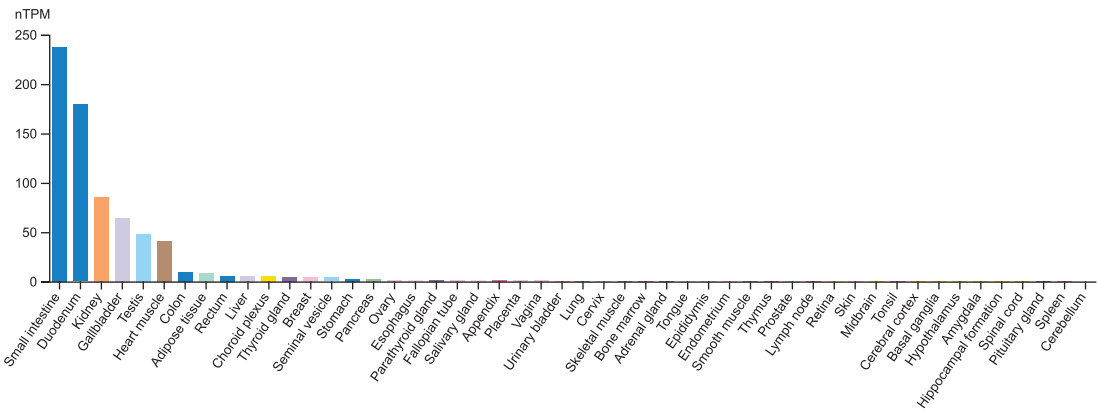


Рис. 3. Патерн експресії гена ACE2 на рівні мРНК у різних тканинах людини, згідно бази даних Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>

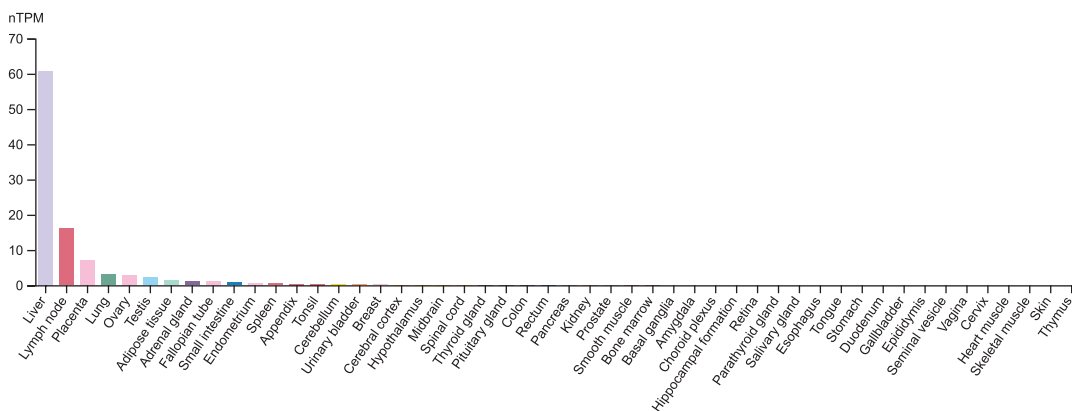


Рис.4. Патерн експресії гена CLEC4M на рівні мРНК у різних тканинах людини, згідно бази даних Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000104938-CLEC4M/tissue>

залежно від рецептору, з яким ця молекула буде взаємодіяти. Розділяють 2 типи рецепторів до ангіотензину-II — AT1R і AT2R. Якщо ангіотензин-II взаємодіє із рецептором AT1R, то має місце судино-звужувальний ефект, що сприяє розвитку запалення та окисному стресу. Перераховані вище ефекти можливі завдяки AT1R-опосередкованій активації Ca^{2+} -залежних іонних каналів, регуляції транспорту Na^{+} ; а також через вплив на сигнальні шляхи MAP, JAK і STAT, що призводить до зростання експресії факторів росту та проліферації (*C-FOS*, *C-JUN* та *C-MYC*). Натомість, ефекти від взаємодії ангіотензину-II з рецептором AT2R є протилежними (судинорозширювальний, проапоптотичний, антипроліферативний), але AT2R-опосередкований сигналінг не можна вважати повноцінним антагоністичним механізмом. Адже експресія AT2R домінує у період ембріонального розвитку (особливо на етапі формування органів серцево-судинної системи, легень, печінки та нирок), тоді як після народження експресія AT2R стрімко знижується [13, 15].

Відмічена різнонаправленість дії рецепторів AT1R та AT2R по відношенню до їх впливу на процес канцерогенезу. Зокрема, активація AT1R корелює із метастатичним потенціалом, епітеліально-мезенхімальним переходом, ангіогенезом та сприяє блокуванню клітин у фазі G1; натомість AT2R-опосередкована стимуляція призводить до диференціації клітин [16].

Як було сказано раніше, саме рецептор ACE2, а не AT2R, є ключовим в регуляції ефектів дії ангіотензину-II та всієї ренін-ангіотензинової системи в цілому і виступає у ролі активатора петлі негативного зворотного зв'язку. Рецептор ACE2 здатен зв'язувати ангіотензин-II з крові та за рахунок своєї ферментативної активності відщеплювати від молекули ангіотензину-II один амінокислотний залишок, утворюючи при цьому ангіотензин 1–7, який не може взаємодіяти з рецептором AT1R. Натомість, ангіотензин 1–7 взаємодіє із рецептором Mas, що за спектром

опосередкованої дії є антагоністом AT1R і блокує ангіотензин-II/AT1R-опосередковану активацію сигнальних шляхів PI3K/Akt та MAPK/ERK. Таким чином, ангіотензин 1–7 сприяє розширенню кровоносних судин, знижує проліферативну активність та швидкість міграції клітин, хронічне запалення (зокрема за рахунок блокування NO-синтази та синтезу простагландинів), тощо [17–20].

Існує інший механізм негативної регуляції ангіотензин-II-опосередкованих ефектів. Зв'язування ангіотензин-II/AT1R призводить до активації трансмембранної металопротеїнази ADAM17 (також відома як TACE/TNF- α -converting enzyme), що здатна протеолітично відщеплювати позаклітинний домен рецептора ACE2, який, таким чином, переходить у розчинну форму рецептора ACE2 (sACE2). При цьому sACE2 зберігає здатність взаємодіяти із протеїнами S родини *Coronaviridae* на мембрані інтактних віріонів в позаклітинному середовищі. Окрім безпосередньої дії активованої ADAM17, високий вміст розчинного ACE2 спостерігається при тяжких клінічних станах, пов'язаних із патологією серцево-судинної системи; при даних станах причиною появи розчинного ACE2 є пошкодження клітин, тому рівень ACE2 в плазмі крові вважається сурогатним маркером смертності [21].

Окрім ACE2, ADAM17 паралельно розщеплює трансмембранний TNF- α , таким чином сприяючи накопиченню його розчинної форми (sTNF- α) поза межами клітини. Надалі за ауто- та паракринним механізмом відбувається взаємодія sTNF- α зі своїм рецептором TNFR, що додатково підсилює активацію металопротеїнази ADAM17 [14, 22–24].

Отже, під час інфікування клітини віріоном SARS-CoV-2 одночасно відбувається: опсонізація вільних ACE2, що унеможливорює нормальну роботу даного рецептору в контексті протизапального (та ін.) захисту організму; додаткова інактивація ACE2-опосередкованих сигнальних шляхів

через позитивний вплив на ADAM17 з подальшим розщепленням вільних трансмембранних рецепторів ACE2 та сприянням TNF- α -індукованому запаленню.

Накопичення ангіотензину-II та запалення. Як було описано вище, однією із причин розвитку запальних реакцій внаслідок інфікування вірусом SARS-CoV-2 є ангіотензин-II/AT1R/ADAM17-опосередкований протеоліз трансмембранного TNF- α з вивільненням його розчинної форми. Разом з тим, відомо про ще один механізм впливу SARS-CoV-2 на активацію сигнальних шляхів, що координуються активністю рецептора до TNF- α . Після інтерналізації, починається первинний синтез неструктурних білків з вірусної РНК (із залученням рибосом клітини хазяїна), що забезпечується наявністю у неї двох рамок зчитування ORF1a та ORF1b. Новосинтезовані неструктурні білки, які не розпізнаються протеазами клітини-хазяїна за рахунок існування інгібіторів протеаз вірусного походження, з одного боку, взаємодіють з вірусною РНК, з іншого — з рибосомами, та утворюють реплікаційно-транскрипційний комплекс, ключова роль якого полягає у ампліфікації вірусної РНК [2, 25].

Саме на етапі роботи реплікаційно-транскрипційного комплексу, коли тимчасово утворюються проміжні молекули подвійно-ланцюгової РНК, білки MDA5 і RIG-I клітини-хазяїна розпізнають ці дволанцюгові РНК та активують відповідні IRF3/IRF7-опосередковані сигнальні шляхи; кінцевим результатом даної активації є синтез та секреція IFN I та III типів. Подальша активація рецепторів до IFN ініціює активацію STAT1/STAT2/IRF9 комплексу та синтез IFN-стимульованих генів [26].

Окрім епітеліальних клітин, що зазвичай є першою ланкою, яка зазнає вірусного ураження, додатково спостерігається активація макрофагів (здебільшого альвеолярних). Це, так званий синдром активації макрофагів, що разом з цитокиновим штормом є типовим для перебігу ковіду. Активація макрофагів опосередкована розпізнаванням специфічних молекулярних патогенних PAMPs патернів та патернів пошкодження DAMPs, які здатні експресувати уже заражені клітини. У відповідь на подібні стимули, макрофаги також починають активно секретувати IL-1 β , синтез якого опосередкований активацією TLR2/4-IRAK-TRAF6-NF- κ B сигнальним шляхом, і підсилювати ефект цитокинового шторму [27, 28].

Роль запалення та ефект цитокинового шторму буде розглянуто у наступній частині роботи.

Робота підтримана грантом №0123U102171 Міністерства освіти і науки України “Прогностичні фактори імунної відповіді онкогематологічних хворих із коморбідністю COVID-19”.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kovalevska LM, Kryachok IA, Matveeva AS, *et al.* Influence of COVID19 and vaccination against SARS-COV-2 on the course of oncohematological diseases. Part I. Genetic characteristics of SARS-COV-2 variants upon the three waves of the pandemic in Ukraine. *Oncology* 2024; **26** (3): 216–221. doi: 10.15407/oncology.2024.03.216.
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19** (3): 155–170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
3. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006; **66**: 193–292. doi: 10.1016/S0065-3527-(06)66005-3.
4. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci* 2022; **65** (2): 280–94. doi: 10.1007/s11427-021-1964-4.
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; **426** (6965): 450–4. doi: 10.1038/nature02145.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; **181** (2): 271–280 e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, *et al.* SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; **10**: 587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
8. Lan J, Ge J, Yu J, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; **581** (7807): 215–20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
9. Shang J, Ye G, Shi K, *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; **581** (7807): 221–4. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y.
10. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, *et al.* The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020; **16** (7): e9610. doi: 10.15252/msb.20209610.
11. Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; **11** (8): 875–9. doi: 10.1038/nm1267.
12. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, *et al.* CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101** (44): 15748–53. doi: 10.1073/pnas.0403812101.
13. Durante A, Peretto G, Laricchia A, *et al.* Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2012; **18** (7): 981–1004. doi: 10.2174/138161212799436467.
14. Sodhi PV, Sidime F, Tarazona DD, *et al.* A closer look at ACE2 signaling pathway and processing during COVID-19 infection: Identifying possible targets. *Vaccines (Basel)* 2022; **11** (1): 13. doi: 10.3390/vaccines11010013.
15. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* 2010; **2** (7): 247–57. doi: 10.1002/emmm.201000080.
16. Ziaja M, Urbanek KA, Kowalska K, *et al.* Angiotensin II and Angiotensin Receptors 1 and 2- Multifunctional system in cells biology, what do we know? *Cells* 2021; **10** (2): 381. doi: 10.3390/cells10020381.
17. Zhang F, Ren X, Zhao M, *et al.* Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. *Sci Rep* 2016; **6**: 34621. doi: 10.1038/srep34621.

18. Simoes e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, *et al.* ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol* 2013; **169** (3): 477–92. doi: 10.1111/bph.12159.
19. Villalobos LA, San Hipolito-Luengo A, Ramos-Gonzalez M, *et al.* The Angiotensin-(1-7)/Mas axis counteracts Angiotensin II-dependent and -independent pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells. *Front Pharmacol* 2016; **7**: 482. doi: 10.3389/fphar.2016.00482.
20. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, *et al.* ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004; **15** (4): 166–9. doi: 10.1016/j.tem.2004.03.001.
21. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; **40** (5): 905–19. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
22. Jia HP, Look DC, Tan P, *et al.* Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; **297** (1): L84–96. doi: 10.1152/ajplung.00071.2009.
23. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; **126** (10): 1456–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
24. Patel VB, Clarke N, Wang Z, *et al.* Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS. *J Mol Cell Cardiol* 2014; **66**: 167–76. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.017.
25. Martina Z, Christina H, Le L, *et al.* Amilorides inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro by targeting RNA structures. *bioRxiv [Preprint]* 2020; **6**: 2020.12.05.409821. doi: 10.1101/2020.12.05.409821.
26. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022; **20** (5): 270–84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
27. Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Harrington CR, *et al.* Elucidating the neuropathologic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *Front Neurol* 2021; **12**: 660087. doi: 10.3389/fneur.2021.660087.
28. Banu N, Panikar SS, Leal LR, *et al.* Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to macrophage activation syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci.* 2020; **256**: 117905. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117905.

INFLUENCE OF COVID19 AND VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 ON THE COURSE OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES. PART II. PATTERN OF ACE2 RECEPTOR EXPRESSION AND THE INFLUENCE OF SARS-COV-2 ON INFLAMMATION

L.M. Kovalevska¹, V.M. Shcherbina¹,
I.A. Kryachok², I.B. Tytorenko², O.V. Kashuba¹

¹ RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine,

² State non-profit enterprise
“National Cancer Institute”, Kyiv, Ukraine

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is similar in symptoms to pneumonia, is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). From March 3, 2020, when COVID-19 was first diagnosed in Ukraine, to April 13, 2024 (<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>), in Ukraine, with a population of 41 130 thousand, there were 5 557 995 infected people, of whom 112 418 died, or approximately 2%. Of note, vaccination against coro-

navirus in Ukraine began only on February 24, 2021, and on June 18, 2024 approximately 38.0% of the population (15 729 617 people) have been vaccinated, with 36.96% (15 201 112 people) fully vaccinated, and only 1.76% (724 557 people) of the country's population, received a booster dose. Previously, the genetic characteristics of the SARS-COV-2 virus variants in three waves of the pandemic in Ukraine were discussed, now the main attention will be paid to the mechanism of interaction between the virus and the host cell, as well as the molecule that serves as the coronavirus receptor — ACE2 (Angiotensin I-converting enzyme 2).

Keywords: COVID 19, SARS-CoV-2, virus-host cell interaction, viral protein S, ACE2 protein, CD209L

Адреса для листування:

О.В. Кашуба
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: lenakash@yahoo.com, Kashuba@nas.gov.ua

Одержано: 28.11.2024