

**ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ COVID-19:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Волков А. В. ¹,

Руженцова Т. А. ^{1, 2}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

² Московский медицинский университета «РЕАВИЗ».

PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Volkov A. V. ^a,

Ruzhentsova T. A. ^{a, b}

^a Federal Budgetary Scientific Institution "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky" of Rospotrebnadzor.

^b Moscow Medical University "Reaviz".

Резюме

В обзоре литературы разобраны механизмы образования аутоантител к ангиотензин-превращающему ферменту (АСЕ) при COVID-19. Показано сходство аутоиммунных процессов, выявленных при новой коронавирусной инфекции, с воспалительными реакциями, изученными ранее на экспериментальных моделях. Представлены возможные пути формирования нейродегенеративных и ревматических заболеваний и ревматических заболеваний у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Результаты клинических исследований показали, что у людей, переболевших COVID-19, в крови нередко выявляются антитела к АСЕ 2 типа (АСЕ2-специфические антитела), которые у условно здоровых лиц, не болевших новой коронавирусной инфекцией, отсутствуют. Авторы отмечают, что, чем выше значения уровня этих антител, тем более тяжелым было течение болезни. Известно, что АСЕ2 катализирует деградацию ангиотензина I и ангиотензина, а также превращает ангиотензин II в ангиотензин 1–7, который оказывает сосудорасширяющее, противовоспалительное и антифиброзное действие. Соответственно, при низком уровне АСЕ2 на фоне выработки антител закономерна прогрессия воспаления и фиброза тканей, что, очевидно, существенно усугубляет течение инфекционно-воспалительного процесса и увеличивает выраженность поствоспалительных необратимых изменений. Данные экспериментальных исследований, подтвердившие эти процессы, было предложено использовать как отдельный метод для изучения иммунопатологии легких, что было включено в справочник по животным моделям легочных заболеваний. Было показано, что внутривенное введение гетерологичных поликлональных антител к легочному АСЕ вызывает острый фатальный отек легких. При этом в легких выявляют агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов в капиллярах, отложение фибрина и альвеолярный отек. Повреждение эндотелия проявляется образованием пузырьков и распадом клеточных мембран. Аутоантитела к АСЕ2 обуславливают

предрасположенность пациентов с заболеваниями соединительной ткани к констриктивной васкулопатии, легочной артериальной гипертензии и персистирующей дигитальной ишемии, что отмечалось у ряда больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Таким образом, COVID-19 представляет собой очень сложный процесс, при котором задействованы не только классические инфекционно-воспалительные, но и аутоиммунные реакции организма человека. Тяжесть заболевания зависит от степени вовлеченности внутренних органов и систем организма. Неправильное лечение может спровоцировать или активизировать аутоиммунные процессы, включая ревматические и нейродегенеративные заболевания, что следует учитывать при выборе схем терапии, в том числе, и при инфицировании новыми штаммами SARS-CoV-2. Суммированные в обзоре литературы сведения обосновывают необходимость применения при ухудшении состояния у пациентов с COVID-19 иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ, ангиотензин превращающий фермент, антитела, аутоантитела, иммуноглобулин G, комплемент, С-реактивный белок.

Abstract

The literature review examines the mechanisms underlying formation of autoantibodies to angiotensin converting enzyme (ACE) in COVID-19. The similarity of the autoimmune processes revealed in the new coronavirus infection and the inflammatory reactions previously studied in experimental models is shown. Plausible ways for developing neurodegenerative and rheumatic diseases and rheumatic diseases in patients after a new coronavirus infection are presented. The results of clinical studies have shown that COVID-19 convalescent patients often have serum antibodies to ACE type 2 (ACE2-specific antibodies), which are absent in non-COVID-19 apparently healthy individuals. The authors note that higher level of such antibodies was paralleled with more severe COVID-19. ACE2 is known to catalyze the degradation of angiotensin I and angiotensin, and also converts angiotensin II into angiotensin 1-7, which has vasodilating, anti-inflammatory, and antifibrotic effects. Accordingly, low ACE2 level along with anti-ACE2 antibodies imprints progression of inflammation and tissue fibrosis, which obviously markedly exacerbates the course of the infectious and inflammatory process and increases the severity of irreversible post-inflammatory changes. Intravenous administration of heterologous polyclonal antibodies against pulmonary ACE has been shown to cause acute fatal pulmonary edema. Autoantibodies to ACE2 cause a predisposition of patients with connective tissue diseases to constrictive vasculopathy, pulmonary arterial hypertension and persistent digital ischemia, which was noted in a number of patients with severe COVID-19. Thus, COVID-19 is a very complex process that involves not only classical infectious and inflammatory, but also autoimmune reactions in human body. COVID-19 severity depends on magnitude of internal organs and body systems impairment. Improper treatment can provoke or activate autoimmune processes, including rheumatic and neurodegenerative diseases, which should be taken into account when choosing treatment regimens, including cases of new SARS-CoV-2 variants. The information summarized in the literature review

substantiates a need for using immunosuppressive therapy in case of deterioration in COVID-19 patients.

Keywords: ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE, angiotensin converting enzyme, antibodies, autoantibodies, immunoglobulin G, complement, C-reactive protein.

1 Введение

Несмотря на наличие к сегодняшнему дню большого числа опубликованных результатов исследований, посвященных патогенезу COVID-19, по-прежнему, остается большое число вопросов о механизмах развития тех или других неблагоприятных последствий этого заболевания. Установлено, что перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция может становиться триггером для развития аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, у людей с отягощенной наследственностью (язвенного колита, болезни Крона, и других [1]. Исследования, проведенные ранее для изучения патогенеза развития осложнений при различных вирусных инфекциях, не раз указывали на вероятность, как прямого поражения тканей возбудителем, так и опосредованного аутоиммунными механизмами [2, 3, 4]. Результаты клинических исследований показали, что у людей, переболевших COVID-19, в крови нередко выявляются антитела к ангиотензин-превращающему ферменту (АСЕ) 2 типа (АСЕ2-специфические антитела), которые у условно здоровых лиц, не болевших новой коронавирусной инфекцией, отсутствуют [5]. Авторы отмечают, что, чем выше значения уровня этих антител, тем более тяжелым было течение болезни. Известно, что АСЕ2 катализирует деградацию ангиотензина I и ангиотензина II, снижая их уровни, поэтому при нарушении его нормальной функции ожидается повышение уровней ангиотензина, что клинически, вероятно, будет выражено повышением артериального давления и снижением кровоснабжения органов за счет вазоконстрикции. По лабораторным данным, АСЕ2-специфические антитела имели 93% пациентов с тяжелой формой инфекции и 81% при нетяжелой симптоматике. Показано, что при наличии этих антител пациенты имели более низкую активность фермента АСЕ2 в плазме [5].

В 2020 году была выдвинута теория о возникновении иммунопатологических процессов при COVID-19 за счёт возникновения аутоантител к растворимой форме фермента АСЕ2 (sACE2) [22, 23, 26].

Предполагалось, что после соединения вируса SARS-CoV-2 с sACE2 весь полученный комплекс становится одним антигеном (Ag). Эти комплексы захватываются макрофагами, которые осуществляют презентацию антигена для последующего запуска производства антител. При этом закономерно создаются антитела не только к спайковому белку, но также к sACE2 и к клеточной форме фермента ACE2 (mACE2).

Следует отметить, что ACE2 имеет гомологию с ACE1 на 42%. Это означает, что аутоантитела, образовавшиеся против ACE2, также могут перекрестно реагировать с ACE1 за счёт антигенного родства [26]. ACE1 преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, который отвечает за системную вазоконстрикцию и стимуляцию высвобождения альдостерона. Исследования показали, что при COVID-19 может происходить снижение уровня ACE1, предположительно, за счёт образования к нему перекрёстно-реагирующих антител [11]. Клинически это может выражаться снижением тонуса сосудов и водно-электролитными нарушениями.

Изменения соотношений ACE1 и ACE2 существенно влияют на ренин-ангиотензиновую систему, поскольку являются в ней ключевыми звеньями. ACE2 также превращает ангиотензин II в ангиотензин 1–7, который оказывает сосудорасширяющее, противовоспалительное и антифиброзное действие. Соответственно, при низком уровне ACE2 на фоне выработки антител закономерна прогрессия воспаления и фиброза тканей [11], что, очевидно, существенно усугубляет течение инфекционно-воспалительного процесса и увеличивает выраженность поствоспалительных необратимых изменений. В этой связи образование антител IgG анти-ACE1 и анти-ACE2 может становиться одним из значимых факторов патогенеза при развитии васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома с отеком легких, поражений миокарда, что отмечалось у многих больных COVID-19 [22].

Исследования функций ACE были начаты давно [14]. Еще в начале 1980-х годов опубликованы работы по экспериментальной медицине, в которых

специально полученные антитела к ACE у лабораторных животных (мышей) вызывали тяжелое состояние с поражением лёгких [14]. Описанные поражения, в целом, имеют характеристики, сходные с теми, которые регистрировали при тяжелом течении SARS-CoV-2. По результатам другого исследования, у кроликов, получавших козы антитела против кроличьего ACE или производные фрагменты антител, быстро развивался фатальный отек легких [7]. Повреждение эндотелиальных клеток проявлялось образованием пузырьков и разрушением клеточных мембран. Тромбоциты обнаруживались вдоль поврежденного эндотелия, а лейкоциты блокировали просветы капилляров. Некоторые капилляры были заблокированы лейкоцитами и тромбоцитами, а иногда также моноцитами, и фибрином, а также плотным аморфным материалом. В альвеолярных пространствах содержалась отечная жидкость и фибрин, но не было лейкоцитов. Фибрин в лёгких образовывался из фибриногена, который, как известно, является одним из основных белков острой фазы воспаления. При различных воспалительных процессах его количество в организме возрастает, создавая дополнительные условия для отложения фибриновых нитей [12, 15]. Примечательно, что другие органы, по данным макроскопического и светового микроскопического исследований кроликов, не имели изменений. Введение сыворотки крови от тех же коз не оказывало влияния на реципиентов [7].

При формировании такого рода воспалительных нарушений ожидаема значимая роль системы комплемента, которая была исследована на двух моделях повреждения легких, опосредованного антителами к ACE. В первой модели острый и фатальный отек легких вызывался у кроликов внутривенным введением двухвалентных антител против ACE. Гибель этих животных наступала быстро. Кролики с дефицитом комплемента C6 переносили введение антител против ACE без видимых изменений состояния. Ни одно животное не погибло. Однако, после компенсирующего введения

комплемента С6 в ответ на получение антител против ACE развився острый отек легких, завершившийся летальным исходом [8].

Другими авторами при помощи иммунизации овец был получен иммуноглобулин IgG с высокой активностью к ACE, выделенному из лёгких крысы. Антитела IgG, меченые радиоактивным изотопом, блокировали активность ACE2 в легких и sACE в сыворотке крыс. Фиксация антител к ACE в легких была связана со значительным увеличением проницаемости сосудов, что требовало участия комплемента, а увеличение количества вводимых антител к ACE вызывало смерть животных в течение часа после инъекции [21].

Также имеются данные о том, что антитела к ACE у кроликов приводят к высвобождению фактора активации тромбоцитов (PAF), который является медиатором воспаления, приводит к бронхоспазму (бронхоконстрикции), вызывает агрегацию тромбоцитов и вазодилатацию. В ответ на введение этих антител у всех кроликов развивался острый пневмонит, характеризующийся выраженным поражением эндотелия, накоплением полиморфно-ядерных лейкоцитов и тромбоцитов в просвете альвеолярных капилляров, отложением козьего иммуноглобулина IgG и кроличьего комплемента C3 вдоль стенок альвеолярных капилляров. Большая часть кроликов погибла от острого отека легких при введении всего 2 мг/кг массы тела гамма-глобулина к ACE [9].

Данные этих исследований в последующем было предложено использовать как отдельный метод для изучения иммунопатологии легких, что было включено в справочник по животным моделям легочных заболеваний [10]. В соответствующей главе указано, что внутривенное введение гетерологичных поликлональных антител к легочному ACE вызывает острый фатальный отек легких. При исследовании легких выявляют агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов в легочных капиллярах, отложение фибрина и альвеолярный отек. Повреждение эндотелия проявляется образованием пузырьков и распадом клеточных мембран [10].

Похожие результаты были получены при многократном введении кроликам козьих антител, специфичных к ACE кролика, экспрессируемому на плазматической мембране эндотелиальных клеток легких. Установлено, что в первый день их введения фатальный отек легких развивался у большинства животных, при этом происходила локальная фиксация комплемента на альвеолярных капиллярах. В общей сумме на 1-й день умерло 69% кроликов, на 2-й день - 13% [6]. Исследование методом непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии показало связывание антител с эндотелием альвеолярных капилляров легкого, капиллярами сосудистого сплетения, перипортальными сосудами печени, синусоидальной стенки надпочечника и капиллярами клубочков почек. В селезенке зернистая локализация антител наблюдалась в перифолликулярных зонах. Вместе с этим количественные исследования показали резкое снижение активности ACE в легких кроликов [6].

Эффекты взаимодействия эндотелиального ACE и козьих антител против ACE кролика в клубочках почек кролика было подробно изучено. На эндотелии клубочков и артерий обнаруживались гранулярные отложения IgG козы. У кроликов, которым внутривенно в течение 4 дней вводили антитела к ACE, уже на 1-й день наблюдались гранулярные отложения козьего IgG на эндотелии клубочков, с 3-го по 24-й день происходило постепенное развитие субэпителиальных отложений IgG козы, IgG кролика и комплемента C3. Когда антитела к ACE аналогичным образом вводили кроликам с протеинурией, наблюдалось образование субэпителиальных гранулярных отложений козьих IgG и ACE [20].

В другом эксперименте для изучения был выбран яичник, где ACE экспрессируется диффузно на плазматической мембране зрелых ооцитов. Для исследования событий, следующих за взаимодействием оолеммы-ACE с его антителом *in vivo*, кроликам вводили гамма-глобулин козы против кроличьего ACE или Fab-фрагменты козьего антикроличьего ACE IgG в ушную вену в

144 течение максимально 4 дней. После этого за ними наблюдали в течение 20
145 дней. Ткань яичника исследовали методами иммунофлюоресценции, а также
146 иммуноэлектронной, световой, просвечивающей электронной
147 микроскопии. Взаимодействие двухвалентных антител с антигеном клеточной
148 поверхности *in vivo* индуцирует образование гранулярных иммунных
149 комплексов в прилегающей зоне пеллюцида, аналогичного тому, который
150 происходит в системах *in vitro*, охарактеризованных путем взаимодействия
151 рецепторов плазматической мембраны с растворимыми лигандами [19].

152 Снижение уровня ACE2 в организме может провоцировать
153 нейродегенеративные изменения с отложением амилоида в головном мозге.
154 Хорошо известно, что количество ACE2 снижается при болезни Альцгеймера
155 [16]. В эксперименте на мышах было показано, что более длинные
156 нейротоксичные формы амилоида могут быть преобразованы в более
157 короткие, менее токсичные или нейропротекторные формы амилоида с
158 помощью ACE2 и ACE [18]. Появление антител к ACE2 происходит при
159 прогрессирующей болезни Паркинсона [17] и аутоиммунных заболеваниях,
160 например, васкулитах [24, 25]. ACE превращает амилоидный β -белок 1–42 (A β
161 1–42) в A β 1–40, а его ингибирование усиливает отложение A β в головном
162 мозге при болезни Паркинсона [27]. Наряду с этим более низкий уровень ACE
163 (или ACE-2) в сыворотке у больных при поступлении в клинику был
164 независимым фактором риска для более высокой частоты прогрессирования
165 заболевания COVID-19, что коррелировало с длительным периодом
166 выделения вируса, выраженной воспалительной реакцией и подавлением
167 иммунного ответа [11].

168 Недавние результаты исследований показали, что сывороточный
169 амилоид (SAA) является биомаркером COVID-19. SAA представляет собой
170 белок острой фазы, имеющий важное значение для пациентов с
171 воспалительными ревматическими заболеваниями. SAA имеет много общего
172 с С-реактивным белком, наиболее часто используемым сывороточным

биомаркером для оценки тяжести заболевания при ревматологической и инфекционной патологии. Концентрация, как SAA, так и С-реактивного белка быстро увеличивается после воспалительных стимулов, главным образом в результате увеличения активности его синтеза в гепатоцитах [13].

Уровень SAA, как правило, значительно повышен у пациентов с выраженными симптомами ревматической патологии и является более надежным биомаркером, чем С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов (СОЭ), для мониторинга активности заболевания при различных аутоиммунных процессах, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит, системную красную волчанку, различные виды васкулита, саркоидоз, семейную средиземноморскую лихорадку, вторичный амилоидоз, что особенно важно в эпоху биологической иммуносупрессивной терапии [13]. Исследования показывают, что при аутоиммунных воспалительных заболеваниях отмечается высокая частота вторичного амилоидоза [13].

Аутоантитела к ACE2 обуславливают предрасположенность пациентов с заболеваниями соединительной ткани к констриктивной васкулопатии, легочной артериальной гипертензии и персистирующей дигитальной ишемии [24].

Также замечено, что фракция антител IgG, полученных от пациентов с васкулопатией, способна ингибировать активность ACE2 в условиях *in vitro* [24].

2 Заключение

Таким образом, COVID-19 представляет собой очень сложный процесс, при котором задействованы не только классические инфекционно-воспалительные, но и аутоиммунные реакции организма человека. Тяжесть заболевания зависит от степени вовлеченности внутренних органов и систем организма. Неправильное лечение может спровоцировать или активизировать аутоиммунные процессы, включая ревматические и нейродегенеративные

202 заболевания, что следует учитывать при выборе схем терапии, в том числе, и
203 при инфицировании новыми штаммами SARS-CoV-2. Суммированные в
204 обзоре литературы сведения обосновывают необходимость применения при
205 ухудшении состояния у пациентов с COVID-19 иммуносупрессивной терапии.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Руженцова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней;

адрес: 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10;

факс: 8(495)452-18-30;

телефон: 8(495)452-18-01;

e-mail: alecsandr414@mail.ru

Ruzhentsova Tatiana Alexandrovna, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Work, Professor, Head of the Department of Internal Diseases

address: 10 Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia;

fax: 8(495)452-18-30;

telephone: 8(495)452-18-01;

e-mail: alecsandr414@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Волков Александр Валерьянович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов;

Volkov Alexander Valeryanovich, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Immunobiological Drugs.

Блок 3. Метаданные статьи

ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ COVID-19: ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ

PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN COVID-19: A
LITERATURE REVIEW

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ COVID-19

PATHOGENESIS OF COVID-19

Ключевые слова: ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ, ангиотензин превращающий фермент, антитела, аутоантитела, иммуноглобулин G, комплемент, С-реактивный белок.

Keywords: ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE, angiotensin converting enzyme, antibodies, autoantibodies, immunoglobulin G, complement, C-reactive protein.

Обзоры.

Количество страниц текста – 8,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 0.

26.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Купкенова Л.М., Шамсутдинова Н.Г., Одинцова А.Х., Черемина Н.А., Исхакова Д.Г., Абдулганиева Д.И. Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, №5. С. 227-231.	Kupkenova L.M., Shamsutdinova N.G., Odintsova A.Kh., Cheremina N.A., Iskhakova D.G., Abdulganieva D.I. Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases. Russian Medical Inquiry, 2022, vol. 6, no. 5, pp. 227–231	https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231 .
2	Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у	Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. The value of acute respiratory viral infections in the	https://doi.org/10.17816/EID40658 .

	детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 42-46.	development of chronic heart failure disease in children. Epidemiology and infectious diseases, 2012, no. 3, pp. 42-46.	
3	Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 2. С. 38-43.	Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Complications of rotavirus infection in children pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 38-43.	https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-rotavirusnoy-infektsii-u-detey
4	Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Щербаков И.Т., Исаева Е.И., Бондарева А.В., Горелов А.В. Поражения миокарда при Коксаки А вирусной инфекции // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-5. С. 1033-1037.	Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Shherbakov I.T., Isaeva E.I., Bondareva A.V., Gorelov A.V. Myocardial lesions in Cocksackie A virus infection. Fundamental Research, 2015, no. 1-5, pp. 1033-1037.	https://s.fundamental-research.ru/pdf/2015/1-5/37511.pdf

5	5Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W. Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Liu J., Harville T.O. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. PLoS One, 2021, vol. 16, no. 9, pp.: e0257016.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016 .
6	Barba L.M., Caldwell P.R. Downie G.H., Camussi G., Brentjens J.R., Andres G. Lung injury mediated by antibodies to endothelium. I. In the rabbit a repeated interaction of heterologous anti-angiotensin-converting enzyme antibodies with alveolar endothelium results in resistance to immune injury through antigenic modulation. J. Exp. Med., 1983, vol. 158, no. 6, pp. 2141-2158.	-	https://doi.org/10.1084/jem.158.6.2141 .
7	Caldwell P.R., Wigger H.J., Fernandez L.T., D'Alisa R.M., Tse-Eng D., Butler V.P. Jr, Gigli I. Lung injury induced by antibody fragments to	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6271015/

	angiotensin-converting enzyme. Am. J. Pathol., 1981, vol. 105, no. 1, pp. 54-63.		
8	Camussi G., Biesecker G., Caldwell P.R., Biancone L., Andres G., Brentjens J.R. Role of the membrane attack complex of complement in lung injury mediated by antibodies to endothelium. Allergy Immunol., 1993, vol. 102, no. 3, pp. 216-223.	-	https://doi.org/10.1159/000236529 .
9	Camussi G., Pawlowski I., Bussolino F., Caldwell P.R., Brentjens J., Andres G. Release of platelet activating factor in rabbits with antibody-mediated injury of the lung: the role of leukocytes and of pulmonary endothelial cells. J. Immunol., 1983, vol. 131, no. 4, pp. 1802-1807.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6311899/

10	Cantor J.O. CRC Handbook of Animal Models of Pulmonary Disease, Volume II. CRC Press, Inc., 1989, 266 p.	-	https://doi.org/10.1201/9781351070973 .
11	Chen Y., Huang D., Yuan W., Chang J., Yuan Z., Wu D., Han M., Luo X., Ning Q., Yan W. Lower Serum Angiotensin-Converting Enzyme Level in Relation to Hyperinflammation and Impaired Antiviral Immune Response Contributes to Progression of COVID-19 Infection. Infect Dis Ther., 2021, vol. 10, no. 4, pp. 2431–2446.	-	https://doi.org/10.1007/s40121-021-00513-8 .
12	Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease, Review. Semin Immunopathol., 2012, vol. 34, no. 1, pp. 43-62.	-	https://doi.org/10.1007/s00281-011-0290-8 .
13	Hosman I.S., Kos I., Lamot L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.631299 .

	Compendious Review of a Renowned Biomarker. Front Immunol., 2020, no. 11, p. 631299.		
14	Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. Exp Physiol., 2008, vol. 93, no. 5, pp. 543–548.	-	https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048 .
15	Janciauskiene S. Acute Phase Proteins. London: IntechOpen, 2013, 190 p.	-	https://doi.org/10.5772/46063
16	Kehoe P.G., Wong S., Al Mulhim N., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology. Alzheimers Res. Ther., 2016, vol. 8, no. 1, p. 50.	-	https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7 .
17	Labandeira C.M., Pedrosa M.A., Quijano A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Sanchez-	-	https://doi.org/10.1038/s41531-022-00340-9 .

	Andrade M., Suarez-Quintanilla J.A., Rodriguez-Perez A.I., Labandeira-Garcia J.L. Angiotensin type-1 receptor and ACE2 autoantibodies in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis., 2022, vol. 8, no. 1, p. 76.		
18	Liu S. , Liu J., Miura Y., Tanabe C., Maeda T., Terayama Y., Turner A.J., Zou K., Komano H. Conversion of A β 43 to A β 40 by the successive action of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme. J. Neurosci Res., 2014, vol. 92, no. 9, pp. 1178-1186.	-	https://doi.org/10.1002/jnr.23404 .
19	Matsuo S., Caldwell P.R., Brentjens J.R., Andres G. In vivo interaction of antibodies with cell surface antigens. A mechanism responsible for in situ formation of immune deposits in the zona pellucida of rabbit oocytes. J. Clin. Invest., 1985, vol. 75, no. 4, pp. 1369-1380.	-	https://doi.org/10.1172/JCI111838 .

20	Matsuo S., Fukatsu A., Taub M.L., Caldwell P.R., Brentjens J.R., Andres G. Glomerulonephritis induced in the rabbit by antiendothelial antibodies. J. Clin. Invest., 1987, vol. 79, no. 6, pp. 1798–1811.	-	https://doi.org/10.1172/JCI113021
21	McCormick J.R., Thrall R.S., Kerlin A., Ward P.A. In vitro and in vivo effects of antibody to rat angiotensin converting enzyme. Clinical Immunol. and Immunopathol., 1980, vol. 15, no. 3, pp. 444-455.	-	https://doi.org/10.1016/0090-1229(80)90056-2 .
22	McMillan P., Dexhiemer T., Neubig R.R., Uhal B.D. COVID-19 - A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. Front Immunol., 2021, no. 12, p. 582166.	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582166 .
23	McMillan P., Uhal B.D. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2. MOJ Immunol., 2020, vol. 7, no. 1, pp. 17–19.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656314 .

24	Takahashi Y., Haga S., Ishizaka Y., Mimori A. Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. Arthritis Research & Therapy, 2010, vol. 12, no. 3, p. R85.	-	https://doi.org/10.1186/ar3012 .
25	Thomas D.L. Immunoglobulin M ACE2 autoantibodies associated with severe COVID-19. News medical, 2020.	-	https://www.news-medical.net/news/20201019/Immunoglobulin-M-ACE2-autoantibodies-associated-with-severe-COVID-19.aspx .
26	Townsend A. Autoimmunity to ACE2 as a possible cause of tissue inflammation in Covid-19. Medical Hypotheses, 2020, vol. 144, no. 13, pp. 110043.	-	https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110043 .
27	Zou K., Yamaguchi H., Akatsu H., Sakamoto T., Ko M., Mizoguchi K., Gong J.S., Yu W., Yamamoto T., Kosaka K., Yanagisawa K.,	-	https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1549-07.2007 .

	Michikawa M. Angiotensin-Converting Enzyme Converts Amyloid β -Protein 1–42 (A β 1–42) to A β 1–40, and Its Inhibition Enhances Brain A β Deposition. J. of Neuroscience, 2007, vol. 27, no. 32, pp. 8628–8635.		
--	---	--	--