МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПОЧЕК ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Г.А.Демяшкин^{1,2,3*}, А.М.Мингазов¹, Е.А.Каприна¹, В.И.Щекин¹, П.В.Шегай²

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
3. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

Цель исследования. Оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани почек пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Фрагменты почек пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 96$) были изучены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения экспрессии вирусной РНК SARS-CoV-2 и генов, кодирующих белковые комплексы: АПФ-2 и Фурина.

Результаты. У пациентов, пораженных COVID-19, было зафиксировано наличие генетического материала коронавируса в ткани почек, а также повышенная экспрессия АПФ-2 ($7,49 \pm 0,27$, $p < 0,01$) и Фурина в 2,0 раза ($8,59 \pm 0,65$, $p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой ($3,9 \pm 0,48$, $p < 0,01$ и $4,2 \pm 0,8$, $p < 0,01$ соответственно), что создает благоприятные условия для инвазии SARS-CoV-2.

Заключение. Согласно результатам ПЦР-РВ на SARS-CoV-2, оценки экспрессии АПФ-2 и Фурина, можно с высокой долей вероятности утверждать о вирусной нагрузке и уязвимости почек, так как эти белки являются информативными маркерами вирусного поражения. Лица пожилого возраста обладают повышенной уязвимостью к SARS-CoV-2.

Ключевые слова:

почки, ПЦР-РВ, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, АПФ-2, Фурина.

Для цитирования

Демяшкин Г.А., Мингазов А.М., Каприна Е.А., Щекин В.И., Шегай П.В. Молекулярно-генетические изменения ткани почек пациентов с COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 45-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-4>

Для корреспонденции

Демяшкин Григорий Александрович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И.Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник отдела радиационной патоморфологии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433

Scopus Author ID: 57200415197

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 14.02.2021, Рецензия (1) 01.04.2021, Рецензия (2) 10.04.2021, Опубликовано 24.09.2021

MOLECULAR GENETIC CHANGES IN KIDNEY TISSUE IN PATIENTS WITH COVID-19

G.A.Demyashkin^{1,2,3*}, A.M.Mingazov¹, E.A.Kaprina¹, V.I.Shchekin¹, P.V.Shegay²

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation
3. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Assessment of the molecular genetic profile of cytological processes in the kidney tissue of patients with COVID-19.

Material and methods. Kidney fragments from patients with confirmed COVID-19 ($n = 96$) were studied by real-time polymerase chain reaction to determine the expression of SARS-CoV-2 viral RNA and genes encoding protein complexes: *ACE-2* and *Furin*.

Results. In patients affected by COVID-19, the presence of coronavirus genetic material in kidney tissue was recorded, as well as increased expression of *ACE-2* (7.49 ± 0.27 , $p < 0.01$) and *Furin* 2.0 times (8.59 ± 0.65 , $p < 0.01$,) compared with the control group (3.9 ± 0.48 , $p < 0.01$ and 4.2 ± 0.8 , $p < 0.01$, respectively), which creates favorable conditions for the invasion of SARS-CoV-2.

Conclusion. According to the results of RT-PCR for SARS-CoV-2, assessment of the expression of *ACE-2* and *Furin*, it is possible with a high degree of probability to assert about the viral load and the vulnerability of the kidneys, since these proteins are informative markers of viral damage. Elderly people with increased vulnerability to SARS-CoV-2.

Keywords:

kidney, RT-PCR, coronavirus infection, SARS-CoV-2, *ACE-2*, *Furin*.

For citation

Demyashkin G.A., Mingazov A.M., Kaprina E.A., Shchekin V.I., Shegay P.V. Molecular genetic changes in kidney tissue in patients with COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 45-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-4>

For correspondence

Grigory A. Demyashkin – Cand. Sci. (Med.), MD, pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I.Strukov I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, leading researcher at the Department of Radiation Pathomorphology A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433

Scopus Author ID: 57200415197

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 14.02.2021, Review (1) 01.04.2021, Review (2) 10.04.2021, Published 24.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Количество заразившихся во всем мире новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванное SARS-CoV-2, к настоящему моменту составляет более 100 миллионов человек [Coronavirus resource center of the Johns Hopkins University of Medicine, 2020].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки, приводит к повреждению внутренних органов, таких как легкие, почки, сердце, кишки, головной мозг и другие, чему посвящено большинство клинико-лабораторных и патоморфологических исследований. В тоже время механизмы вирусной инвазии и глубины поражения органов мочевыделительной, и в первую очередь почек недостаточно изучены. Вирус проникает в клетки посредством специфического взаимодействия с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2) и сериновой протеазы – Фурином [1].

АПФ-2 является рецептором клетки-хозяина для вируса, который связываясь со спайк-белком на капсиде вируса стимулирует клатрин-зависимый эндоцитоз [2]. В тоже время, при проведении секвенирования SARS-CoV-2 были выявлены вставки четырех аминокислотных остатков между субъединицами S1 и S2, которые, по всей видимости являются сайтом расщепления Фурина, а используя вестерн-блот анализ было обнаружено, что SARS-CoV-2 практически полностью расщепляется в участке S1/S2 во время биосинтеза в клетках, предположительно Фурином в аппарате Гольджи [3].

По результатам ПЦР, проведенной в небольшой выборке пациентов, SARS-CoV-2 был найден в ткани почек, а с помощью электронной микроскопии были найдены агрегаты круглых, однородных частиц размером от 70 до 100 Нм с периферическими шиповидными выступами, соответствующие морфологическому описанию SARS-CoV-2 [4].

Учитывая неоднозначные результаты ПЦР и иммуногистохимических исследований о возможном повреждающем действии SARS-CoV-2 на клубочки и канальцы нефронов у больных COVID-19 и продолжающейся пандемии, работы в данном направлении являются актуальными.

Цель исследования: оценка молекулярно-генетического профиля цитологических процессов в ткани почек у пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании анамнестических, клинических и морфологических данных были сформированы группы, каждая из которых включала подгруппы согласно возрастной периодизации ВОЗ (табл. 1):

- I ($n = 96$; возрастом от 25 до 90 лет, средний – 70,6 лет) – аутопсийный материал почек пациентов, умерших с установленным клиническим и патологоанатомическим диагнозом: коронавирусная инфекция (COVID-19, ПЦР+).

Таблица 1. Распределение по группам, согласно возрастной периодизации (ВОЗ, 2014 г.)
Table 1. Distribution by groups, according to age periodization (WHO, 2014)

Возраст / Age	Подгруппа / Subgroup	<i>n</i>	Возраст / Age	Подгруппа / Subgroup	<i>n</i>
25 – 44 (молодой) / (young)	I – COVID-19	7	61 – 75 (пожилой) / (elderly)	I – COVID-19	24
	II – контроль / II – control	5		II – контроль / II – control	5
45 – 60 (средний) / (middle)	I – COVID-19	15	76 – 90 (старческий) / (senile)	I – COVID-19	50
	II – контроль / II – control	5		II – контроль / II – control	5

Таблица 2. Используемые праймеры для SARS-CoV-2, АПФ-2 и Фурина
Table 2. Primers used for SARS-CoV-2, ACE-2 and Furin

Гены / Genes	5'-праймер / 5'-primer	3'-праймер / 3'-primer
SARS-CoV-2	WuhanCoV-sp2-f 5'-TTTCCTCGTAAGGTGCTTTGT-3'	
	WuhanCoV-sp2-r 5'-TGTGGTTCATAAAATTCCTTTGTG-3'	
	WuhanCoV-sp2-hex-p5'-HEX-TCAAATGGCACACACTGGTTGT-BHQ1	
АПФ-2 / ACE-2	ACCTCACTATTTGAAAGCACTTGGT	GCTTGCTTGAGCAGGAAGTTTATTT
Фурин / Furin	CCACATGACTACTCTGCTGATGG	CGAGAGTGAACCTTGGTCAGCGT

Рис. 1. Почка пациента Н., 63 года, с подтверждённым диагнозом «коронавирусная инфекция (COVID-19, ПЦР+)». Окраска – гематоксилином и эозином, увелич.: а – $\times 100$, б – $\times 400$.

Fig. 1. Kidney of the patient N., 63 years old, with a confirmed diagnosis of coronavirus infection (COVID-19, PCR+). Staining – with hematoxylin and eosin, magn.: a – $\times 100$, b – $\times 400$.

Таблица 3. Результаты ПЦР-РВ на АПФ-2 и Фурин (усл. ед)

Table 3. Results of RT-PCR on ACE-2 and Furin (con. units)

Гены / Genes	Почка / Kidney	
	I – COVID-19	II – контроль / II – control
АПФ2 / ACE2	7,49 $\pm$ 0,27	3,9 $\pm$ 0,48
Фурин / Furin	8,59 $\pm$ 0,65	4,2 $\pm$ 0,8

Таблица 4. Распределение экспрессии АПФ-2 при ПЦР-РВ по возрастам (усл. ед., $p < 0,01$)

Table 4. Distribution of ACE-2 expression in RT-PCR by age (con. units, $p < 0.01$)

Возраст / Age	Группа / Group	АПФ-2 / ACE-2	Возраст / Age	Группа / Group	АПФ-2 / ACE-2
25 – 44 (молодой) / (young)	I – COVID-19	6,31 $\pm$ 0,15	61 – 75 (пожилой) / (elderly)	I – COVID-19	8,29 $\pm$ 0,37
	II – контроль / II – control	3,17 $\pm$ 0,11		II – контроль / II – control	4,19 $\pm$ 0,76
45 – 60 (средний) / (middle)	I – COVID-19	6,59 $\pm$ 0,21	76 – 90 (старческий) / (senile)	I – COVID-19	8,79 $\pm$ 0,35
	II – контроль / II – control	3,48 $\pm$ 0,18		II – контроль / II – control	4,79 $\pm$ 0,87

Таблица 5. Распределение экспрессии Фурина при ПЦР-РВ по возрастам (усл. ед., $p < 0,01$)

Table 5. Distribution of Furin expression in RT-PCR by age (con. units, $p < 0.01$)

Возраст / Age	Подгруппа / Subgroup	Фурин / Furin	Возраст / Age	Подгруппа / Subgroup	Фурин / Furin
25 – 44 (молодой) / (young)	I – COVID-19	8,51 $\pm$ 0,55	61 – 75 (пожилой) / (elderly)	I – COVID-19	8,59 $\pm$ 0,77
	II – контроль / II – control	4,12 $\pm$ 0,51		II – контроль / II – control	4,19 $\pm$ 0,96
45 – 60 (средний) / (middle)	I – COVID-19	8,54 $\pm$ 0,63	76 – 90 (старческий) / (senile)	I – COVID-19	8,72 $\pm$ 0,67
	II – контроль / II – control	4,23 $\pm$ 0,83		II – контроль / II – control	4,31 $\pm$ 0,87

- II ($n = 20$) – аутопсийный материал нормальных почек, полученных не позднее 6 часов после констатации биологической смерти, без макро- и микроскопических признаков наличия воспалительного и/или опухолевого процесса или других морфофункциональных изменений.

Фрагменты почек фиксировали в забуференном растворе формалина, а после аппаратной проводки, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные срезы (толщиной 8 мкм) для ПЦР-РВ.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Тотальная РНК выделялась из полученных фрагментов почек с применением RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). ПЦР в реальном времени для выявления SARS-CoV-2 выполнялась с использованием набора для одноэтапной ПЦР QuantiTect (Qiagen).

Анализ экспрессии генов АПФ-2 и Фурина проведен с использованием метода определения порогового цикла (ΔC_t) и вычисления относительной экспрессии генов согласно протоколу. Нормирование и внутренний контроль выполнены относительно гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Статистический контроль проводился относительно контрольной группы.

Подбор праймеров был осуществлён на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генов в базе данных NCBI с использованием программы Primer-BLAST (табл. 2).

Статистические методы обработки данных. Количественные данные, полученные в ходе ПЦР-РВ, были проанализированы с использованием рангового дисперсионного анализа ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макро- и микроскопическая оценка. В образцах I группы ($n = 96$) отмечали признаки «шоковых почек» (некроз извитых канальцев нефронов), сегментарный или глобальный коллапс капилляров клубочков, просветы которых были с гиалиновыми микротромбами (коагулопатия), а также гипертрофию и гиперплазию внутреннего листка капсулы Боумена (подоцитов), дилатацию и микрокистозную трансформацию некоторых канальцев нефронов и многочисленные участки интерстициального воспаления (лимфацитарно-плазмочитарная инфильтрация с небольшим количеством макрофагов) (рис. 1). В препаратах II группы ($n = 20$) гистоархитектоника почек не нарушена, паренхима и стромальный компонент нормального гистологического строения.

Во всех изучаемых образцах ($n = 96$) в ткани почки при ПЦР-РВ обнаружен SARS CoV-2.

При ПЦР-РВ анализе экспрессии АПФ-2 и Фурина в тканях почки ($n = 96$) показали увеличение пат-

Рис. 2. Инвазия SARS-CoV-2 в клетку, схематично.

Fig. 2. SARS-CoV-2 invasion into a cell, schematically.

тернов экспрессии, нормализованные по *GAPDH* (табл. 3).

В ткани почек у пациентов с COVID-19 обнаружили увеличение экспрессии АПФ-2 по сравнению с контролем почти в 2,0 раза (табл. 3), также отмечали тенденцию к увеличению его экспрессии с возрастом в обеих группах (табл. 4).

Экспрессия Фурина в ткани почек у COVID-19-пациентов была выше более чем в 2,0 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 3), не зависимо от возраста (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование посвящено SARS-CoV-2 вирусной нагрузке в почках у пациентов с подтвержденным COVID-19 с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

При ПЦР-РВ анализе SARS-CoV-2 был обнаружен во всех изучаемых образцах I группы ($n = 96$) тканей почек, что подтверждает тропность вируса.

При микроскопической оценке почек I группы в ходе исследования были выявлены некоторые особенности течения воспалительной реакции, характерные для вирусной этиологии, в первую очередь лимфацитарно-плазмочитарную инфильтрацию с небольшим количеством макрофагов, что отчасти совпадает с результатами аналогичных работ [5, 6].

Таким образом, опираясь на морфологическую картину, полученную при изучении образцов почек, можно сделать вывод о том, что SARS-CoV-2 оказывает повреждающее действие на орган [7, 8].

Мы наблюдали увеличение экспрессии гена, кодирующего составляющие комплекса АПФ-2, что указы-

вает на готовность тканей почки к проникновению и дальнейшему воздействию SARS-CoV-2 [9].

Анализируя паттерн экспрессии сериновой протеазы Фурина, которая расщепляет последовательность белка SARS-CoV-2 в участке S1/S2 и облегчает проникновение вируса в клетку, мы также обнаружили ее высокое содержание в почках [10].

Опираясь на данные scRNA-seq и иммуногистохимических реакций из публичных карт The Human Protein Atlas, согласно которым в норме АПФ-2 и Фурин на 60–80 % преимущественно экспрессируют в эпителиоцитах канальцев нефрона, а также в эндотелиоцитах клубочков и фибробластах интерстициальной ткани с большой долей вероятности можно сказать, что они являются клетками-мишенями для SARS-CoV-2, что объясняет обнаруженные нами изменения (рис. 2).

Основываясь на полученных нами результатах, можно констатировать, что в следствии увеличения экспрес-

сии АПФ-2 и Фурина возрастает вирусная нагрузка на почки, приводящая к развитию пиелонефрита, течение которого, согласно другим исследованиям, протекает в более тяжелой форме [11]. Учитывая, что с возрастом в норме наблюдается увеличение экспрессии АПФ-2, то на фоне инвазии SARS-CoV-2, возрастает риск развития неблагоприятных исходов у лиц пожилого возраста, вплоть до острой почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам ПЦР-РВ на SARS-CoV-2, оценки экспрессии АПФ-2 и Фурина, можно с высокой долей вероятности утверждать о вирусной нагрузке и уязвимости почек, так как эти белки являются информативными маркерами вирусного поражения. Лица пожилого возраста обладают повышенной уязвимостью к SARS-CoV-2.

Участие авторов:

Демьяшкин Г.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, сбор, анализ, подготовка статьи, интерпретация полученных данных.

Мингазов А.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, сбор, анализ, подготовка статьи, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Каприна Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ, подготовка статьи

Щекин В.И. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ, подготовка статьи

Шегай П.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, интерпретация полученных данных.

Authors contribution:

Demyashkin G.A. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, scientific editing, collection, analysis, preparation of the article, interpretation of the data obtained.

Mingazov A.M. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, collecting, analyzing, preparing the article, technical editing, bibliography design, preparing illustrations.

Kaprina E.A. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, collection, analysis, preparation of the article

Shchekin V.I. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations, collection, analysis, preparation of the article

Shegay P.V. – the concept and design of the study, writing the text, processing the material, scientific editing, interpretation of the data obtained.

Список литературы

1. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L и др. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
2. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*. 2012;2012:307315. <https://doi.org/10.1155/2012/307315>
3. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
4. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
5. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демуря С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
6. Al Nemer A. Histopathologic and Autopsy Findings in Patients Diagnosed With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know So Far Based on Correlation With Clinical, Morphologic and Pathobiological Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2020 Nov;27(6):363–

370. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000276>

7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

8. Zhou L, Niu Z, Jiang X, Zhang Z, Zheng Y, Wang Z, et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience*. 2020 Nov 20;23(11):101744. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101744>

9. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):E491. <https://doi.org/10.3390/v12050491>

10. Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 12;5(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>

11. Borgmann H, Struck JP, Mattigk A, Wenzel M, Pilatz A, Kranz J, et al. Increased Severe Adverse Outcomes and Decreased Emergency Room Visits for Pyelonephritis: First Report of Collateral Damage during COVID-19 Pandemic in Urology. *Urol Int*. 2021;105(3–4):199–205. <https://doi.org/10.1159/000513458>

References

1. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
2. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*. 2012;2012:307315. <https://doi.org/10.1155/2012/307315>
3. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
4. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
5. Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, et al. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
6. Al Nemer A. Histopathologic and Autopsy Findings in Patients Diagnosed With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know So Far Based on Correlation With Clinical, Morphologic and Pathobiological Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2020 Nov;27(6):363–370. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000276>
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
8. Zhou L, Niu Z, Jiang X, Zhang Z, Zheng Y, Wang Z, et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience*. 2020 Nov 20;23(11):101744. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101744>
9. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):E491. <https://doi.org/10.3390/v12050491>
10. Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun 12;5(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>
11. Borgmann H, Struck JP, Mattigk A, Wenzel M, Pilatz A, Kranz J, et al. Increased Severe Adverse Outcomes and Decreased Emergency Room Visits for Pyelonephritis: First Report of Colateral Damage during COVID-19 Pandemic in Urology. *Urol Int*. 2021;105(3–4):199–205. <https://doi.org/10.1159/000513458>

Информация об авторах:

Демяшкин Григорий Александрович* – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И.Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник отдела радиационной патоморфологии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197

Мингазов Артемий Маратович – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-9353>

Каприна Елизавета Андреевна – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6610-7183>

Щекин Владимир Иванович – студент Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647

Шегай Петр Викторович – к.м.н., онколог, руководитель Центра инновационных радиологических и регенеративных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894

Information about authors:

Grigory A. Demyashkin* – Cand. Sci. (Med.), MD, pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I.Strukov I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, leading researcher at the Department of Radiation Pathomorphology A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197

Artemy M. Mingazov – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-9353>

Elizaveta A. Kaprina – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6610-7183>

Vladimir I. Shchekin – Student at the N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647

Petr V. Shegay – Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Center for Innovative Radiological and Regenerative Technologies National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894