

На правах рукописи



Огибенина Екатерина Сергеевна

Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Баланова Юлия Андреевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ведущий научный сотрудник

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт, отдел кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Университетской клиники, руководитель отдела

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «09» декабря 2025 года на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению пандемии, всплеску избыточной заболеваемости и смертности, введению беспрецедентных карантинных мер, глобальным экономическим и социальным последствиям. Заболеваемость коронавирусной инфекцией (COVID-19) остается высокой даже после официального объявления Всемирной организации здравоохранения о завершении глобальной пандемии.

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2, (COVID-19) характеризуется полисистемным поражением различных органов и тканей, в основе которого во многом лежит повреждение сосудистой стенки. Для этого заболевания описано развитие системного эндотелиита с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы комплемента и склонностью к повышенному тромбообразованию [M. Ackermann, 2020, D.M. Mizurini, 2021]. Все это, по-видимому, имеет двойственное происхождение. С одной стороны, описана связь тяжести течения COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также сахарным диабетом (СД), ожирением и хронической болезнью почек (ХБП) как по данным клинических исследований [В.И.Подзолков 2021, 2023], так и мета-анализов [Dessie, Z.G., 2021, A. Degarege, 2022]. Это определяет наличие у пациентов еще до развития коронавирусной инфекции предшествующей эндотелиальной дисфункции, как основополагающего компонента сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, само действие вируса SARS-CoV2 приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, вследствие патологического системного воспалительного ответа, кардиотоксического действия вируса с развитием миокардита, поражения сосудов микроциркуляторного русла, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов, в том числе, коронарных артерий, а также тромботических осложнений [T.Y. Xiong, 2020].

Еще одним важным механизмом вовлечения сосудистого русла в патогенез COVID-19 является дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Вирус SARS-CoV2 для проникновения внутрь клетки использует рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2), что приводит к снижению уровня этого фермента за счет блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеиназой 17. Вследствие этого нарушается превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II (АТ II) в ангиотензин 1-7, что сопровождается смещением активности РАС в сторону синтеза АТ II и усиления его эффектов [P.P. Liu, 2020]. Снижение активности АПФ2 вследствие различных причин приводит к активации других звеньев РАС со всеми ее патологическими последствиями

в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов.

Хорошо известна генетическая гетерогенность компонентов РАС, наличие различных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ангиотензиногена (АГТ), ангиотензин-превращающего фермента 1 типа (АПФ1) и рецепторов к ангиотензину II 1 (АТР1) и 2 типов (АТР2), что определяет различную предрасположенность к ССЗ и АГ. Наиболее изученным с этой точки зрения является I/D полиморфизм АПФ1 rs1799752, для которого показана существенная связь с распространенностью и тяжестью течения ССЗ [А. Amara, 2018]. Имеются данные о связи с АГ и преэклампсией T/T и C/T вариантов полиморфизма гена АГТ rs4762 [X. Li, 2012 M. Shahid, 2022], а также C/C и A/C полиморфизма гена АТР1 rs5186 [P. Sethupathy, 2007].

Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов РАС с симптомным течением коронавирусной инфекции [С. Cafiero, 2021, Н.Р. Kouhpayeh, 2021], с наличием COVID-19 ассоциированной ретинопатии [К. Jevnikar, 2022]. Однако оценки вклада полиморфизмов всех четырех генов системы РАС в течение COVID-19 до сих пор не проводилось.

Учитывая роль системы РАС в патогенезе ССЗ и COVID-19, становится очевидной необходимость изучения роли полиморфизма генов, ответственных за функционирование данной системы, в формировании симптомокомплекса, клинических вариантов и тяжести течения COVID-19.

Степень разработанности темы

Большинство исследований полиморфизма генов компонентов РАС посвящены АПФ2, как ключевому фактору инфицирования SARS-CoV2. В ряде зарубежных работ показано, что наличие D/D генотипа и D-аллеля гена АПФ1 предрасполагает к более частому развитию COVID-19 и ее более тяжелому течению. Имеются единичные данные о связи A/A генотипа гена АТР1 с тяжестью течения COVID-19. Однако, аналогичные исследования в российской популяции не проводились.

Цель и задачи исследования

Изучить связь полиморфизма генов РАС с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту полиморфизма генов rs4762, rs1799752, rs5186 и rs1403543 среди пациентов с COVID-19.
2. Изучить взаимосвязь полиморфизма генов rs4762, rs1799752, rs5186 и rs1403543 с ССЗ у пациентов с COVID-19.

3. Изучить взаимосвязь полиморфизма генов rs4762, rs1799752, rs5186 и rs1403543 с артериальной жесткостью и наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с COVID-19.
4. Изучить взаимосвязь полиморфизма генов rs4762, rs1799752, rs5186 и rs1403543 с лабораторными маркерами тяжести COVID-19.
5. Изучить взаимосвязь полиморфизма генов rs4762, rs1799752, rs5186 и rs1403543 с тяжестью течения COVID-19.

Научная новизна

Впервые в российской популяции изучен спектр полиморфных вариантов генов RAS у больных COVID-19 и ССЗ. Показана более высокая частота D-аллеля среди больных, госпитализированных с COVID-19 в стационар, по сравнению с популяционными показателями. Выявлена связь полиморфизма генов АПФ1, АТР1 и АТР2 с наличием ССЗ, артериальной жесткостью и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Выявлена связь А/А генотипа АТР1 с тяжестью течения COVID-19 и рассчитан гаплотип, основанный на полиморфизмах генов АПФ1, АТР1 и АТР2, предрасполагающий к более тяжелому течению заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные расширяют существующие представления о патогенезе COVID-19 за счет генетически обусловленных связей артериальной жесткости, гипертрофии левого желудочка и тяжести коронавирусной инфекции.

Выявленные генетические маркеры RAS могут использоваться как предикторы течения COVID-19 у пациентов с ССЗ.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 и в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное когортное одноцентровое исследование, в ходе которого обследованы 152 пациента, госпитализированных по поводу острого COVID-19. У 100 из них выполнены генетические исследования для оценки распределения аллелей и генотипов четырех генов RAS. Всем пациентам проведены стандартные исследования для определения тяжести течения коронавирусной инфекции, для выявления повышенной артериальной жесткости и гипертрофии левого желудочка. Статистическая обработка наравне с описательной статистикой и стандартными методами включила анализ гаплотипов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, достоверно чаще встречается D-аллель гена АПФ1 rs1799752 по сравнению с ожидаемыми расчётными и популяционными данными.
2. У пациентов, госпитализированных с COVID-19 и ССЗ, при наличии ГЛЖ и артериальной жесткости достоверно чаще встречаются рисковые аллели и генотипы генов АПФ1, АТР1 и АТР2.
3. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, при тяжелом течении заболевания достоверно чаще встречается рисковый аллель гена АТР1, а также гаплотип DCG генов АПФ1, АТР1 и АТР2, при котором отношение шансов (ОШ) тяжелого течения COVID-19 составляет 3,996 (95% ДИ 1,080-14,791, $p < 0,05$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Полученные результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности – пунктам 5, 11, 12 и 13 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Для выявления закономерностей распределения полиморфизмов генов PАС обследовано 100 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Полученные результаты сопоставлены с популяционными данными о частотах аллелей и генотипов изученных генов из открытых источников. Постановка диагноза коронавирусной инфекции проводилась в соответствии с временными рекомендациями Минздрава России, действовавшими на момент сбора материала. Использованы современные, валидные методы обследования сердечно-сосудистой системы, в том числе эхокардиография и сфигмоманометрия. Для выявления закономерностей привлечены адекватные статистические методики, используемые при проведении генетических исследований.

Материалы диссертации были представлены на конгрессах: Российском национальном конгрессе кардиологов (29 сентября – 01 октября 2022, Казань), Российском национальном конгрессе кардиологов (21-23 сентября 2023, Москва), Российском национальном конгрессе кардиологов (26-28 сентября 2024, Санкт-Петербург).

Апробация работы состоялась 31.03.2025 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы включены в учебную программу кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором работы лично проведен анализ современной литературы по теме научно-квалификационной работы, обосновано направление исследования, сформулированы задачи, цели исследования. Автором лично в ковидном госпитале, функционировавшем в УКБ 4 Сеченовского Университета, были отобраны пациенты с острым COVID-19 в соответствие с критериями включения/невключения, получены согласия, произведен забор крови для выполнения генетического исследования, необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, сформирована база данных, оформлена заявка на ее регистрацию, проведена статистическая обработка данных, подготовлены оригинальные статьи и разделы диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам научно-квалификационной работы опубликовано 9 работ, в том числе 5 оригинальных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 тезиса конгрессов; 1 свидетельство на регистрацию базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 116 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главы, описывающие материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, заключение, список сокращений и список литературы. Список цитируемой состоит из 189 источников, в том числе 43 отечественных и 146 зарубежных. В тексте диссертации имеется 23 таблицы и 13 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в клинике факультетской терапии №2 (директор заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н. В.И. Подзолков) Университетской клинической больницы №4 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор академик РАН, профессор, д.м.н. П.В.Глыбочко), функционировавшей в виде ковидного госпиталя в период пандемии COVID-19 (в 2020-2022гг).

В ходе одномоментного, одноцентрового, когортного исследования были обследованы 152 взрослых пациента, которые были госпитализированы с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), кодированным U07.1 по МКБ-10, а также с диагнозом, подтвержденным клинически и по данным компьютерной томографии (КТ) легких (код U07.2 по МКБ-10) в период с ноября 2021 по февраль 2022г. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Участники, подписавшие в дальнейшем добровольное информированное согласие на генетическое исследование, составили основную группу (N 100). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №02-23 от 26.01.2023 года).

Критериями включения в исследование были возраст участника > 18 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²), гиперкалиемия >5,0 ммоль/л, онкологические заболевания, состояния, препятствующие проведению сфигмоманометрии или ограничивающие ее диагностическую ценность: отсутствие конечности, перманентная фибрилляция предсердий, анемия тяжелой степени, варикозная болезнь вен нижних конечностей, пороки сердца, обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких сопровождающиеся патологическими аускультативными феноменами.

Таким образом, окончательная группа, которой проведено исследование полиморфизма генов RAS, составила 100 человек европеоидной расы, характеристики которой достоверно не отличались от общей группы (N 152) по демографическим, антропометрическим, клиническим данным и частоте сопутствующей патологии (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, госпитализированных с COVID-19

	Общая когорта, N = 152 [145]	Когорта с генетическим исследованием, N = 100	p
Возраст, годы	59,1 ± 12,7	58,1 ± 11,9	>0,05
Пол, муж/жен, n (%)	64 (42,1)/ 88 (57,9)	49(49,0) /51 (51,0)	>0,05
Койко-день, дни	12,0 [9,00; 14,8]	11,0 [9,0; 14,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	29,19 ± 5,01	29,04 ± 5,09	>0,05
САД, мм рт.ст.	121,0 [120,0; 130,0]	125 [120,0; 134,0]	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	77,00 [70,00; 80,00]	80 [74; 85]	>0,05
ЧСС, уд.в мин.	80,00 [75,00; 89,00]	80 [75; 88,5]	>0,05
SpO ₂ , %	94,00 [93,00; 96,00]	94 [92; 96]	>0,05
Сопутствующие заболевания			
АГ, n (%)	97 (63,8)	68 (68,0)	>0,05
Дислипидемия	66 (54,1)	49 (49,0)	>0,05
Ожирение	62 (40,8)	43 (43,0)	>0,05
СД 2 типа, n (%)	24(15,8)	4 (4,0)	<0,05
НТГ, n (%)	9 (5,9)	4 (4,0)	>0,05
ПИКС, n (%)	11 (7,2)	9 (9,0)	>0,05
ХСН, n (%)	8 (5,3)	11 (11,0)	>0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (5,3)	9 (9,0)	>0,05
ОНМК, n (%)	3 (2,0)	3 (3,0)	>0,05
ХБП (СКФ<60 мл/мин/1,73м ²), n(%)	24 (15,8)	16 (16,0)	>0,05
Анемия, n (%)	16 (15,5)	9 (9,0)	>0,05

Тяжесть течения заболевания определялась на основании клинических и лабораторных данным в соответствии с современными рекомендациями по лечению COVID-19 (ВМР версия 18 от 26.10.2023). К критериям средне-тяжелого течения COVID-19 относились Т тела > 38°C; ЧДД > 22/мин одышка при физических нагрузках; изменения при КТ типичные для вирусного поражения; SpO₂<95%; СРБ сыворотки крови >10 мг/л. К критериям тяжелого течения COVID-19 относились ЧДД > 30/мин; SpO₂≤93%; PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.; снижение уровня сознания, ажитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения; лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 балла. Группу тяжелого течения составили 44 человека (44%) и средне-тяжелого течения коронавирусной инфекции 56 человек (56%).

Частота поражения легочной ткани по данным МСКТ в общей когорте составила КТ1 – 29,6%, КТ2 – 59,2%, КТ3 – 10,5, КТ4 – 0,7, в группе с генетическим исследованием – 35, 52, 12 и 1% соответственно ($\chi^2 = 1,008$, $p=0,8$).

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с действующими рекомендациями по лечению ССЗ и COVID-19 (ВМР Минздрава РФ), актуальными на момент проведения работы (ВМР версия 13 от 14.10.2021, версия 14 от 27.12.2021 и ВМР версия 17 от 14.12.2022). Практически всем пациентам (98%) проводилась парентеральная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами: медианная доза составила 8000 анти-Ха МЕ [8000; 12000]. При этом 86% пациентов получали средние/терапевтические дозы антикоагулянтов.

Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с действовавшими на момент включения пациентов временными методическими рекомендациями Минздрава России (ВМР версия 13 от 14.10.2021 и версия 14 от 27.12.2021). Изменения антропометрических показателей (рост и масса тела) проводились с использованием стандартизованных ростомера и весов медицинского назначения «Inner Scan V» (модель ВС-545N) с расчетом ИМТ. Наличие избыточной массы тела и степени ожирения выявляли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997г. Офисное измерение АД проводилось по стандартной методике трехкратно с интервалом 3-5 минут в положении сидя в состоянии покоя после 15-минутного отдыха с расчетом среднего уровня АД. Диагноз АГ исходя из клинико-anamnestических данных и/или результатов измерения при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по АГ (ESH), 2018. Дислипидемия диагностировалась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) 2019. В качестве лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19 и предикторов развития цитокинового шторма использовались такие параметры как СРБ, Д-димер, ферритин и ЛДГ.

Оценка жесткости артериальной стенки проводилась с помощью измерения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI сфигмоманометром Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике с вычислением результирующего CAVI (среднее арифметическое значений CAVI). Для выявления группы с повышенной артериальной жесткостью у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI между правой и левой руками. В качестве повышенного считался пороговый уровень $CAVI \geq 9,5$. Наличие ГЛЖ оценивалось методом трансторакальной эхокардиографии аппаратом Toshiba Xario 5000. За ГЛЖ принимали ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин при ИМТ < 25 кг/м² и > 50 г/м^{2,7} у мужчин и > 47 г/м^{2,7} у женщин при ИМТ ≥ 25 кг/м².

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs4762 гена ангиотензиногена (АГТ), rs1799752 гена АПФ1, rs5186 гена рецептора к ангиотензину II 1 типа (АТР1) и rs1403543 гена рецептора к ангиотензину II 2 типа (АТР2) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов на оборудовании Real-timeCFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для забора 1 мл венозной крови использовались одноразовые стерильные системы. Образцы крови собирались в стерильные одноразовые пробирки с ЭДТА. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов ДНК-ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ «Синтол»). Количество анализируемой ДНК составляло не менее 1,0 нг на амплификационную пробирку. Амплификация ДНК проводилась на детектирующем амплификаторе CFX-96. Подбор и оптимизацию специфических олигонуклеотидов выполняли с помощью программного обеспечения Primer3Plus. В результате для полиморфного маркера rs4762 гена АГТ идентифицированы аллели С и Т, генотипы С/С, Т/Т, С/Т; для полиморфного маркера rs1799752 гена АПФ1 идентифицированы аллели I и D, генотипы I/I, D/D, D/I; для полиморфного маркера rs5186 гена АТР1 идентифицированы аллели А и С, генотипы А/А, С/С, А/С; для полиморфного маркера rs1403543 гена АТР2 идентифицированы аллели G и A, генотипы G/G, A/A, G/A.

Статистический анализ проведен для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и возрастом, полом, клиническими характеристиками и степенью тяжести течения коронавирусной инфекции. Частоты аллелей (%) рассчитывались на основании подсчета генов и генотипов. Сопоставление частот полиморфизмов генов, изученных в European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) в когорте из Новосибирска [Kuznetsova T. с соавт, 2014]. Частоты каждого ОНП сопоставлялись с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (РХВ). С учетом того, что ген АТР2 располагается в X хромосоме, РХВ для полиморфизма rs1403543 анализировалось среди мужчин и женщин по-отдельности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 12.0 ("StatSoftInc.", США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при ненормальном - медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25\%-Q75\%]$). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 , при межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей – критерия Краскела-Уоллиса, двух независимых выборок – U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи генотипов и гаплотипов с тяжестью течения COVID-19 рассчитывалось ОШ. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$. Взаимосвязь генотипов оценивалась с помощью SNPAssoc library и haplo.stats library. Статистический анализ проводился в целом для

групп, а также в зависимости от тяжести заболеваний, в том числе с поправкой на пол пациентов. Во всех моделях была проведена поправка на возраст и пол. Анализ гаплотипов проводился с расчетом частот каждого из них в целом для группы и отдельно для подгруппы с тяжелым и средне-тяжелым течением COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение генотипов и аллелей генов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

На первом этапе нами изучены частоты генотипов и аллелей этих четырех полиморфизмов генов у больных COVID-19 и проведено их сопоставление с популяционными данными (рисунок 1).



Рисунок 1 – Частоты изученных генов и аллелей РАС в обследованной когорте и популяции по данным исследования EPOGH study [Kuznetsova T. с соавт, 2014]

Полученные распределения генотипов АГТ, АТР1 и АТР2 достоверно не отличались от популяционных, что свидетельствует о сопоставимости нашей выборки с общей популяцией. С другой стороны, выявлены достоверные различия частот генотипов и аллелей полиморфизма гена АПФ1, с преобладанием в обследованной нами когорте пациентов, госпитализированных с

COVID-19, рисковому носителей D-аллеля. Также в нашей группе имелась достоверно более высокая частота неблагоприятного D/D генотипа по сравнению с генотипами, включающими I-аллель, и достоверно более низкая частота благоприятного I/I генотипа по сравнению с генотипами, включающими D-аллель.

Таким образом, наличие D-аллеля и включающих его генотипов (I/D и D/D), характеризующиеся повышенной концентрацией АГ II, представляет собой фактор, предрасполагающий к развитию более тяжелых форм коронавирусной инфекции, требующих госпитализации.

Связь полиморфизмов генов PАС с наличием ССЗ у пациентов с COVID-19

По данным литературы для пациентов с COVID-19 характерна высокая распространенность ССЗ и их факторов риска (ФР), в том числе ожирения, АГ и нарушений липидного обмена. В обследованной нами когорте частота АГ составила 69%, ожирения 43%, дислипидемии 49%, ССЗ 18%, в том числе ПИКС 12%, ХСН 11%, фибрилляции предсердий 9%, ОНМК в анамнезе 3%. Для анализа распределения полиморфизма изученных генов PАС были сформированы подгруппы пациентов без ССЗ и сердечно-сосудистых ФР (18 человек), с сердечно-сосудистыми ФР (АГ и/или дислипидемия и/или ожирение) (64 пациента) и с ССЗ (18 пациентов). Клиническая характеристика этих подгрупп приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика подгрупп больных, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от коморбидности

	Без ФР (n 18)	С ФР (n 64)	С ССЗ (n 18)	p
Возраст, лет	47,0[36,0;53,0]	58,0[51,5;67,0]*	69,5[65,0;72,0]*	<0,001
Пол муж, n (%)	10 (55,6)	25 (39,1)	14 (77,8)	<0,001
САД, мм рт.ст.	120[120; 130]	125 [120; 135]	130 [120; 140]	0,1479
ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 80]	80 [74; 85]	80 [75; 85]	0,6351
ЧСС, уд./мин	80,0[74,0; 88,0]	83,0[78,0; 91,0]*	77,0 [72,0; 82,0]	0,0169
ЧДД, /мин	22 [21; 23]	22 [22; 24]	21 [21; 23]	0,1379
SpO ₂ , %	94 [93; 97]	94 [92; 96]	94 [92; 96]	0,6691
ИМТ, кг/м ²	24,8[23,1; 26,9]	30,9 [26,7; 33,3]*	28,7 [24,8; 32,6]	0,0003
СКФ, мл/мин/1,73м ²	81,0[72,0;99,9]	76,1 [65,9; 84,6]*	60,5 [45,0; 78,0]*	0,0063
СРБ, мг/л	21,8 [7,6; 77,1]	24,7 [11,4; 54,3]	17,9 [7,4; 46,4]	0,6735
Ферритин, мкг/л	413,0 [166,0; 505,0]	352,5[184,0; 671,0]	338,5 [155,0; 639,0]	0,8917
Д-димер, мг/л	0,43[0,25; 0,56]	0,36[0,29; 0,56]	0,62 [0,36; 0,74]⊕	0,0461

Все три группы достоверно различались по возрасту и полу, что отражает общепопуляционные тренды с более высокой распространенностью ССЗ среди лиц старших возрастных групп и мужчин. Пациенты с ССЗ и с ФР имели более низкую СКФ по сравнению с группой без ФР. В группе с ССЗ уровень Д-димера оказался достоверно выше, чем в группе с ФР. В группе с ССЗ зарегистрировала достоверно более низкая ЧСС, что, по-видимому, обусловлено высокой частотой приема бета-адреноблокаторов. Имелась диспропорция частоты АГ, дислипидемии и ожирения, что обусловлено критериями отбора в группы сравнения.

Результаты сравнения распределения вариантов полиморфизмов генов РАС в трех подгруппах (без ССЗ, с ФР и с ССЗ) представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ССЗ

Выявлены достоверные различия в частоте ОНП АГТ rs4762 с более высокой встречаемостью Т/Т генотипа среди лиц с ССЗ, полиморфизма АПФ1 rs1799752 с более частым D/D генотипом среди пациентов с ССЗ. Несмотря на различия распределения генотипов достоверные отличия частот отдельных аллелей отсутствовали. Во всех сопоставляемых группах отмечалось достоверное отклонение от популяционных показателей со сдвигом в сторону D/D генотипа. Достоверных различий частот генотипов АТР1 rs5186 выявлено не было. Помимо этого,

обнаружено достоверные различия распределения как генотипов, так и аллелей ОНП АТР2 rs1403543 с преобладанием в группе с ССЗ лиц с А/А генотипом и А-аллеля в целом.

Связь полиморфизмов генов РАС и артериальной жесткости

На основании результатов проведенной сфигмоманометрии пациенты обследованной группы были разделены на лиц с нормальной артериальной жесткостью ($CAVI < 9,5$) и с повышенной артериальной жесткостью ($CAVI \geq 9,5$). Повышенную артериальную жесткость имели 29% группы. Сопоставление распределения полиморфизмов изученных генов РАС в зависимости от артериальной жесткости представлено на рисунке 3.

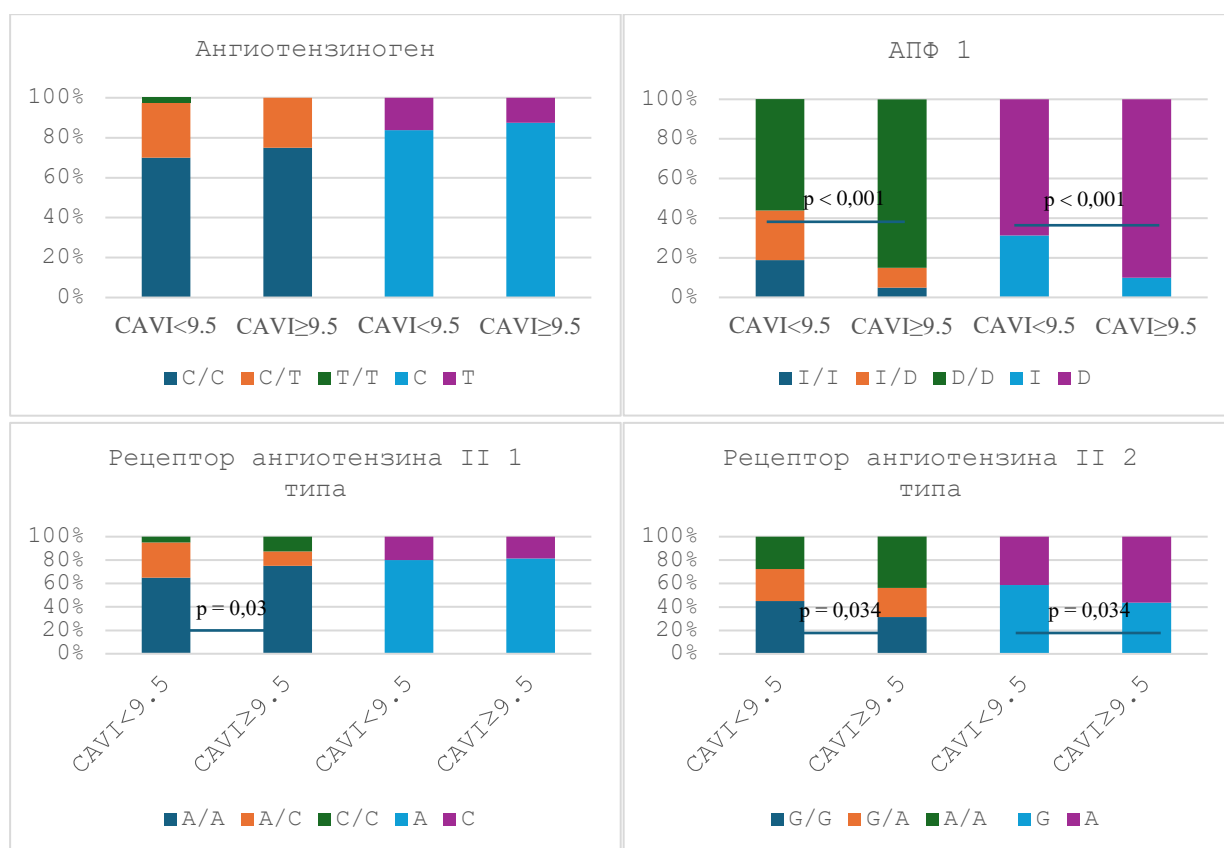


Рисунок 3 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от артериальной жесткости

У пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем $CAVI \geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 rs1799752, C/C генотипа АТР1 rs5186, А/А генотипа и А-аллеля АТР2 rs1403543, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ.

Связь полиморфизмов генов РАС и гипертрофии левого желудочка

На основании результатов проведенной ЭхоКГ пациенты обследованной группы были разделены на лиц с нормальным ИММЛЖ и с ГЛЖ, которая была выявлена у 39% группы.

Сопоставление распределения полиморфизмов изученных генов РАС в зависимости от наличия ГЛЖ представлено на рисунке 4.



Рисунок 4 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ГЛЖ

У пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие ГЛЖ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных C/C генотипа АТР1 rs5186, A/A генотипа и A-аллеля АТР2 rs1403543, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ.

Связь полиморфизмов генов РАС с лабораторными маркерами тяжести течения COVID-19

В качестве лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19 и предикторов развития цитокинового шторма указаны такие параметры как СРБ, Д-димер, ИЛ-6, ферритин, фибриноген, триглицериды, ЛДГ. Нами проведено сравнение уровней ЛДГ, СРБ, ферритина и Д-димера у пациентов с различными генотипами изученных генов РАС (таблица 3). Достоверно более высокие концентрации СРБ были выявлены у пациентов с T/T генотипом АГТ rs4762 по сравнению с C/C и C/T генотипами. Достоверных различий концентраций ЛДГ, ферритина и Д-димера у пациентов с разными полиморфизмами АГТ rs4762 выявлено не было.

Таблица 3 – Уровни маркеров воспаления у больных COVID-19 в зависимости от генотипа RAS

Ангиотензиноген				
	C/C	C/T	T/T	p
ЛДГ, ед/л	256,9 [219,5; 309,1]	216,5 [195,5; 311,5]	264,8 [209,0; 291,2]	>0,05
СРБ, мг/л	19,9 [9,5; 50,6]*	19,1 [8,0; 27,1]*	131,6 [77,1; 153,3]	0,024
Ферритин, мкг/л	342 [166; 650]	363 [237; 504]	501 [396; 1137]	>0,05
Д-димер, мг/л	0,41 [0,3; 0,58]	0,33 [0,26; 0,65]	0,91 [0,18; 1,96]	>0,05
АПФ-1				
	I/I	I/D	D/D	p
ЛДГ, ед/л	264,8 [258,0; 333,0]	278,3 [209,0; 307,3]	238,0 [211,0; 304,4]	>0,05
СРБ, мг/л	45,2 [22,0; 131,6]	19,1 [6,4; 54,3]	19,8 [8,6; 46,2]	>0,05
Ферритин, мкг/л	501 [363; 864]	517,5 [211; 725]	307,5 [166; 542]	>0,05
Д-димер, мг/л	0,56 [0,3; 0,98]	0,57 [0,35; 0,87]	0,37 [0,29; 0,57]	>0,05
ATP1				
	A/A	A/C	C/C	p
ЛДГ, ед/л	256,9 [219,0; 307,3]	241,8 [207,0; 329,9]	259,4 [197,0; 282,0]	>0,05
СРБ, мг/л	19,2 [7,6; 44,3]	20,1 [8,6; 70,9]	120,5 [20,9; 166,1]*	0,041
Ферритин, мкг/л	388,5 [175,5; 616]	306,5 [198; 639]	310 [46,8; 768]	>0,05
Д-димер, мг/л	0,44 [0,3; 0,62]	0,36 [0,29; 0,70]	0,29 [0,14; 0,55]	>0,05
ATP2				
	G/G	G/A	A/A	p
ЛДГ, ед/л	257,9 [212,0; 316,0]	272,9 [220,7; 304,0]	241,8 [209,0; 312,4]	>0,05
СРБ, мг/л	17,2 [8,0; 42,5]	19,8 [13,1; 35,4]	24,9 [9,4; 83,5]	>0,05
Ферритин, мкг/л	402,5 [192,5; 665,5]	252,0 [175; 431]	432 [215; 754]	>0,05
Д-димер, мг/л	0,44 [0,31; 0,63]	0,36 [0,29; 0,42]	0,47 [0,29; 0,69]	>0,05

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие неблагоприятного T/T генотипа АГТ rs4762 и C/C генотипа ATP1 rs5186 сопряжено с достоверно более высокой концентрацией СРБ (рисунок 5), являющимся лабораторным маркером тяжести течения COVID -19.

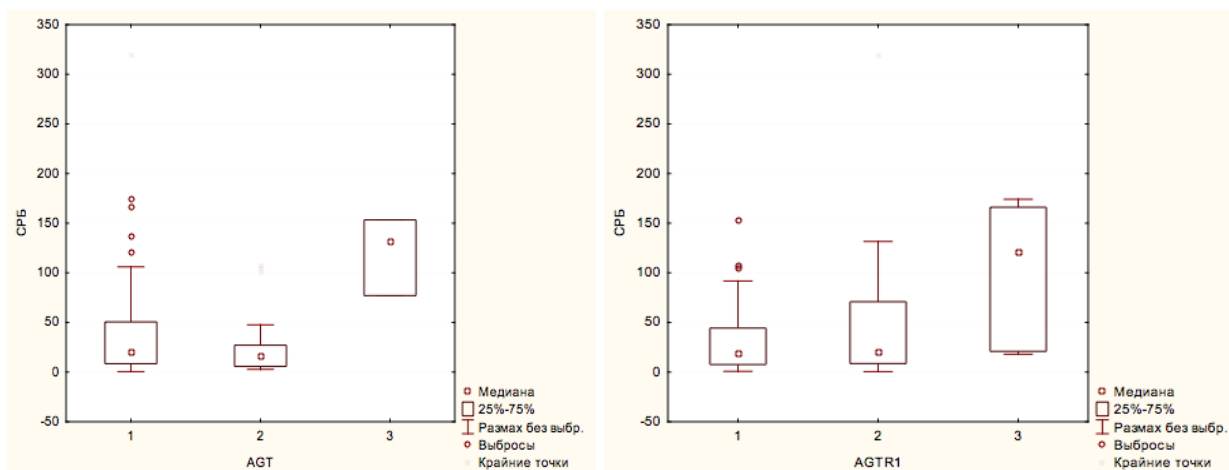


Рисунок 5 – Концентрации С-реактивного белка у пациентов с различными генотипами АГТ rs4762 (слева) и АТР1 rs5186 (справа). Примечания: слева 1 – С/С генотип АГТ, 2 – С/Т генотип АГТ, 3 – Т/Т генотип АГТ; справа 1 – А/А генотип АТР1, 2 – А/С генотип АТР1, 3 – С/С генотип АТР1

Частота генотипов и аллелей полиморфизмов генов PАС в зависимости от степени тяжести COVID-19

В зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 (ЧДД, СРБ, SpO₂ и гемодинамическая нестабильность) были выделены группа с тяжелым (44 человека) и средне-тяжелым течением коронавирусной инфекции (56 человек). Основные клинические и демографические характеристики групп представлены в таблице 4. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, уровням САД, ДАД и ЧСС. Имелись значимые различия ЧДД и SpO₂, а также тяжести поражения легочной ткани по данным МСКТ, что обусловлено критериями отбора в данные группы. Разделение обследованных пациентов по степени тяжести COVID-19 нашло отражение в достоверности различий маркеров выраженности воспалительного синдрома и степени поражения легочной ткани. Так, в группе тяжелого течения COVID-19 выявлено достоверно более высокая концентрация С-реактивного белка и ферритина. При анализе сопутствующей патологии обращала на себя внимание высокая частота артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии в обеих группах. Достоверных различий частоты коморбидной патологии выявлено не было.

Таблица 4 – Основные клинические и демографические характеристики групп пациентов в зависимости от тяжести COVID-19

Параметры	Тяжелое течение (n=44)	Средне-тяжелое течение (n=56)	p
Возраст, лет	59,5 [49,5; 70,0]	56,5[51,5;68,0]	0,409
Пол муж, n (%)	21 (47,7)	28 (50)	0,778
САД, мм рт.ст.	129,5 [120; 134,5]	125 [120; 132]	0,661

Продолжение таблицы 4

ДАД, мм рт.ст.	80 [74,5; 85]	80 [75; 84]	0,883
ЧСС, уд./мин	84 [78,5; 90,0]	80,0 [74,0;88,0]	0,154
ЧДД, /мин	23 [22; 24]	22 [21; 22]	0,0004
SpO ₂ , %	92 [91; 93]	96 [95; 97]	<0,0001
СРБ, мг/л	32,6 [19,1; 80,8]	13,4 [5,3; 29,6]	<0,0001
Ферритин, мкг/л	468,5 [271,0; 894,5]	268,0 [148,0; 492,0]	0,0004
Д-димер, мг/л	0,46 [0,29; 0,74]	0,36 [0,29;0,56]	0,148
КТ-тяжесть поражения легких, %	30 [25; 45]	20 [15; 30]	0,0001
Сопутствующие заболевания, n (%)			
АГ, n (%)	30 (68,2)	39 (69,6)	0,760
Дислипидемия, n (%)	24 (54,6)	25 (44,6)	0,158
Ожирение, n(%)	21 (47,7)	22 (39,3)	0,200
СД 2, n (%)	2 (4,5)	2 (3,6)	0,734
ИБС, n (%)	6 (13,6)	6 (10,7)	0,522
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	9 (20,5)	7 (12,6)	0,133
ХСН, n (%)	4 (9,1)	7 (12,5)	0,367

Были сопоставлены частоты различных генотипов и аллелей изученных генов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей ОНП АГТ rs4762. Более того они соответствовали РХВ. Для I/D аллелей гена АПФ1 rs1799752 обнаружено достоверное отклонение от РХВ как в группе тяжелого, так и среднетяжелого течения заболевания аналогичное различиям, выявленным в общей группе больных, госпитализированных с COVID-19 (рисунок 6). При этом группы с тяжелым и среднетяжелым течением по частоте аллелей АПФ1 rs1799752 достоверно не различались. Значимые различия распределения аллелей и генотипов в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции получены в отношении гена АТР1 rs5186. Более высокая частота мутантного С-аллеля выявлена в группе с тяжелым течением заболевания. В этой же группе обнаружено отклонение частотное соотношение А и С аллелей АТР1 rs5186 от РХВ. При расчете риска тяжелого течения COVID-19 при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем получено ОШ 2,092 (95% ДИ 1,066-4,108). Распределения генотипов ОНП АТР2 rs1403543 проводилось по отдельности у мужчин и женщин. Различий в подгруппе мужчин между пациентами с тяжелым и средне-тяжелым течением выявлено не было. Вместе с тем, у мужчин имелись отклонения от

РХВ. У женщин, госпитализированных с COVID-19, имелись достоверные различия частот генотипов ОНП АТР2 rs1403543, хотя распределение А и G аллелей не различалось.

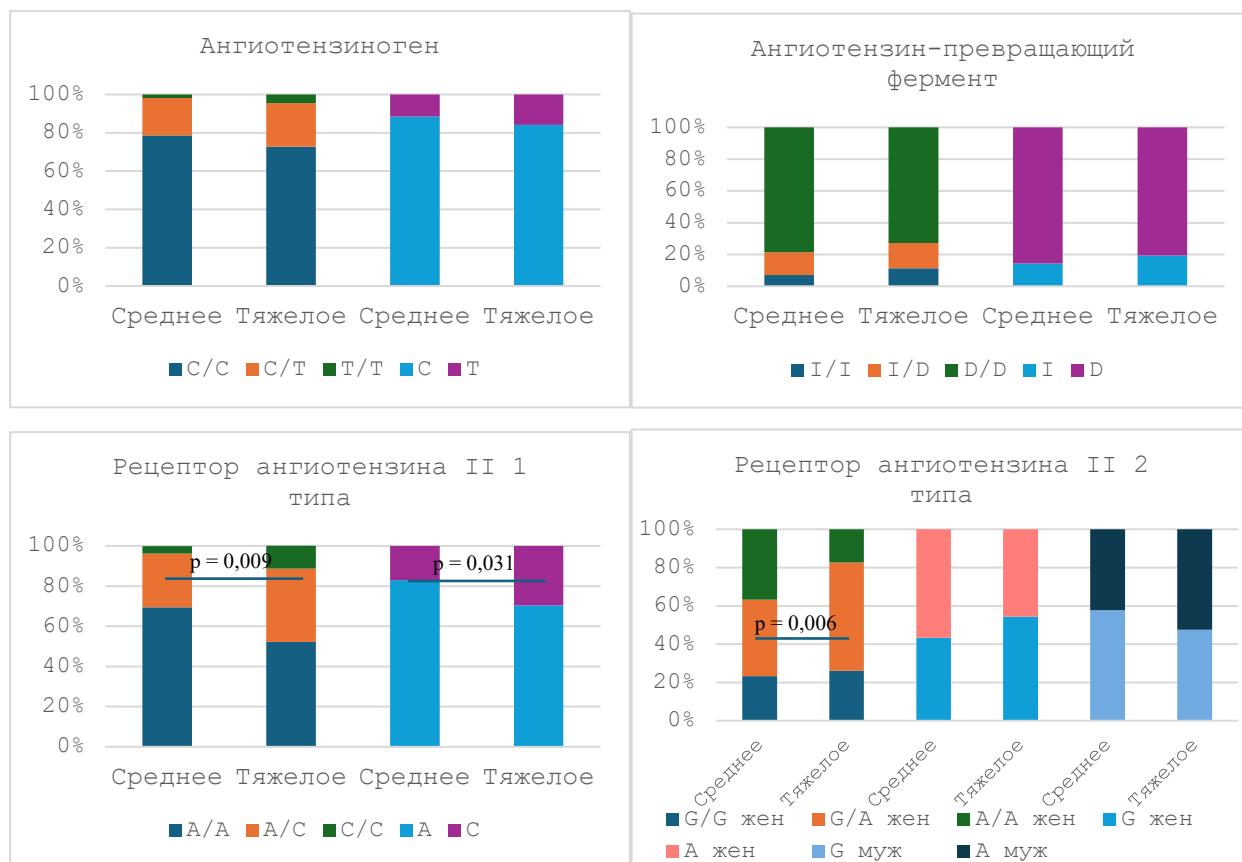


Рисунок 6 – Распределение полиморфизмов генов РАС в зависимости от тяжести течения COVID-19

Для выявления неблагоприятного сочетания генов, при котором возможно более тяжелое течение COVID-19, проведен анализ гаплотипов. Анализ распределения гаплотипов проводился с использованием полиморфизмов генов АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543, которые продемонстрировали отклонения от РХВ, популяционного распределения и/или межгрупповые различия. Таким образом, были сформированы 9 вариантов гаплотипов, частоты которых представлены в таблице 5. Из всех возможных гаплотип DCG достоверно чаще встречался среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($p = 0,049$). Распределение других гаплотипов не имело достоверности различий между подгруппами. Гаплотип ICG был наиболее редким и у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в обследованной когорте не встречался. При этом, риск развития тяжелого течения COVID-19 при наличии DCG гаплотипа составил ОШ 3,996 (95% ДИ 1,080-14,791, $p < 0,05$).

Таблица 5 – Анализ гаплотипов генов АПФ1, АТР1 и АТР2 и их частоты у пациентов с тяжелым и средне-тяжелым COVID-19

Гаплотипы			Частоты			р-значение
АПФ1 rs1799752	АТР1 rs5186	АТР2 rs1403543	В целом	Средне-тяжелое течение	Тяжелое течение	
D	A	A	0,2712748	0,3190880	0,2054829	0,0750527
I	A	G	0,0347194	0,0417922	0,0255644	0,6474502
D	A	G	0,3910026	0,4057926	0,3753691	0,7787819
I	A	A	0,0780032	0,0636843	0,0981290	0,5735669
D	C	A	0,1034446	0,0977041	0,1155361	0,4660593
I	C	A	0,0472774	0,0284521	0,0694884	0,2323572
D	C	G	0,0692780	0,0345580	0,1104301	0,0495588
I	C	G	0,0050000	0,0089286	-	-

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, тяжелое течение коронавирусной инфекции сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных C/C генотипа АТР1 rs5186, A/A генотипа и A-аллеля АТР2 rs1403543 у женщин, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ. Анализ гаплотипов трех изученных генов PАС (АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543), позволил выделить гаплотип DCG, для которого характерно тяжелое течение коронавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У больных, госпитализированных по поводу COVID-19, достоверно чаще, чем в общей популяции встречается D-аллель гена АПФ rs1799752: 83,5% по сравнению с 52,9% соответственно ($p < 0,001$).
2. У больных COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно чаще выявляется A/A генотип и A-аллель однонуклеотидной последовательности рецептора к ангиотензину II 2 типа rs1403543.
3. У пациентов с COVID-19 и повышенной артериальной жесткостью выявлена достоверно более высокая частота D/D-генотипа и D-аллеля гена АПФ rs1799752 и A/A генотип однонуклеотидной последовательности рецептора к ангиотензину II 2 типа rs1403543. При наличии ГЛЖ у больных COVID-19 достоверно реже встречается A/A генотип однонуклеотидной

последовательности рецептора к ангиотензину II 1 типа rs5186 и достоверно чаще А/А генотип однонуклеотидной последовательности рецептора к ангиотензину II 2 типа rs1403543.

4. При COVID-19 выявлена связь рискованных генотипов гена ангиотензиногена rs4762 и рецептора ангиотензина II 1 типа rs5186 с уровнем С-реактивного белка. У пациентов с Т/Т генотипом гена ангиотензиногена rs4762 выявлена достоверно более высокая концентрация С-реактивного белка: 131,6 [77,1; 153,3] мг/л по сравнению с 19,9 [8,5; 50,6] мг/л при генотипе С/С ($p=0,024$). У пациентов с С/С генотипом гена рецептора ангиотензина II 1 типа rs5186 уровень С-реактивного белка была достоверно выше 120,5 [20,9; 166,1] мг/л по сравнению с 19,2 [7,6; 44,3] при генотипе А/А ($p=0,041$).

5. У больных с тяжелым течением COVID-19 достоверно чаще, чем при средне-тяжелом течении встречается С-аллель гена рецептора к ангиотензину II 1 типа rs5186: 29,6% по сравнению с 17,0% соответственно ($p=0,031$). При анализе гаплотипов с использованием генов АПФ rs1799752, рецепторов к ангиотензину II 1 типа rs5186 и 2 типа rs1403543 выявлено, что гаплотип DCG достоверно чаще встречался среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($p=0,049$). Риск тяжелого течения COVID-19 при наличии DCG гаплотипа составил ОШ 3,996 (95% ДИ 1,080-14,791, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лица, имеющие D-аллель гена АПФ1 rs1799752 в большей степени предрасположены к более тяжелым формам COVID-19, требующим госпитализацию в стационар.
2. Гаплотип DCG, рассчитанный на основании полиморфизмов генов АПФ1, рецепторов к ангиотензину II 1 и 2 типа, может использоваться как маркер развития более тяжелого течения COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., **Огибенина Е.С.**, Быкова Е.Е., Иванников А.А., Подзолков В.И. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования. В сб. тезисов Росснац конгресса кардиологов 2022 г. 29 сентября-01 октября 2022, Казань, С. 93.
2. Взаимосвязь сердечно-лodgeчного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19 /В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзимова, Е.С. **Огибенина**, И.И. Шведов, А.А. Иванников, Н.К. Мегенеишвили, А.В. Сутулова // **Терапевтический архив.** – 2023. - Т. 95. - №7. - С. 548-553 [RSCI, Scopus].
3. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. / V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, A.I.Tarzimanova, L.V.Vasilyeva, **Ogibenina E.S.**, E.E.Bykova, I.I.

Shvedov, A.A. Ivannikov, N.A. Druzhinina // **Rational Pharmacotherapy in Cardiology**. – 2023. – Vol.19. - №1. – P.4-10 [RSCI, Scopus].

4. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., **Огибенина Е.С.**, Подзолков В.И. Взаимосвязь артериальной жесткости с уровнем D-димера у больных с COVID-19. В сб. тезисов Росс нац конгресса кардиологов 21-23 сентября 2023, Москва, С.130.

5. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения /А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, **Е.С. Огибенина**, А.С. Фомин, В.И. Подзолков // **Терапевтический архив**. – 2024. - Т. 96. - №9. – С. 872-878 [RSCI, Scopus].

6. **Огибенина Е. С.**, Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Фомин А. С., Подзолков В. И. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тяжестью течения COVID-19 у коморбидных пациентов. В сб. тезисов Росс нац конгресса кардиологов 26-28 сентября 2024, Санкт-Петербург, С. 353.

7. **Свидетельство о регистрации базы данных**. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Покровская А.Е., Сафронова Т.А., Родионова Ю.Н., Дружинина Н.А., Ванина Д.Д., Шихмагомедов Р.А., Новиков К.К., Волков Д.П., **Огибенина Е.С.** База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии, отражающая антропометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные. **Номер свидетельства RU2024622284. Дата регистрации 24.05.2024г. Бюлл. №6.**

8. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms in Patients With COVID-19 and Its Relation to Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection /A.E. Bragina, A.I. Tarzimanova, Y.N. Rodionova, **E.S. Ogi benina**, A.Y. Suvorov, N.A. Druzhinina, L.V. Vasilyeva, T.I. Ishina, I.D. Medvedev, M.S. Borlakova, A.R. Komelkova, D.V. Gushchina, A.A. Khachaturov, V.I. Podzolkov // **Journal of Clinical Medicine Research**. – 2024. – Vol. 16. - № 7-8. – P. 355-362 [Scopus].

9. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е Брагина, **Е.С. Огибенина**, И.И. Шведов, А.Р. Комелькова // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2024. – Т. 20. - №5. – С. 525-531 [RSCI, Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АПФ1 – ангиотензин-превращающий фермент 1

АТ II – ангиотензин II

АТР1 – антагонист рецепторов типа 1 к ангиотензину II

АТР2 – антагонист рецепторов типа 2 к ангиотензину II
ВМР – временные методические рекомендации
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактат-дегидрогеназа
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП – одонуклеотидные полиморфизмы
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РАС – ренин-ангиотензиновая система
РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
COVID-19 - коронавирусная инфекция 2019 года
SARS-CoV-2 - оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus
рода Betacoronavirus, вызывающий COVID-19
SpO₂ - сатурация крови кислородом