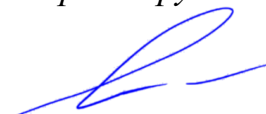


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Значение ренин-ангиотензиновой системы для нормального функционирования организма.....	11
1.2. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии заболеваний.....	14
1.2.1. Ренин-ангиотензиновая система и сердечно-сосудистая система.....	14
1.2.2. Ренин-ангиотензиновая система и онкологические заболевания.....	17
1.3. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы для сердечно-сосудистых заболеваний.....	17
1.3.1. Полиморфизм гена ангиотензиногена.....	18
1.3.2. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента 1 типа.....	20
1.3.3. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1 типа.....	21
1.3.4. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2 типа.....	24
1.4. Значение ренин-ангиотензиновой системы для патогенеза COVID-19.....	25
1.5. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	34
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	34
2.2. Методы обследования пациентов.....	39
2.2.1. Исследование жесткости сосудистой стенки.....	41
2.2.2. Эхокардиографическое исследование.....	41
2.2.3. Оценка степени тяжести коронавирусной инфекции методом мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости.....	42
2.2.4. Генетическое исследование.....	42
2.3. Статистическая обработка результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	47
3.1. Распределение генотипов и аллелей генов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.....	47

3.2. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19.....	52
3.3. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и артериальной жесткости.....	56
3.4. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и гипертрофии левого желудочка.....	59
3.5. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с лабораторными маркерами тяжести течения COVID-19.....	62
3.6. Частота генотипов и аллелей полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от степени поражения легочной ткани.....	65
3.7. Частота генотипов и аллелей полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от степени тяжести COVID-19.....	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

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 [1,2]. 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 [3,4], так и мета-анализов [5,6]. 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 [7].

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 [8]. Снижение активности АПФ2 вследствие различных причин приводит к активации других звеньев ренин-ангиотензиновой системы (РАС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов [8].

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 [9,10]. Имеются данные о связи с АГ и преэклампсией T/T и C/T вариантов полиморфизма гена АГТ rs4762 [11-13], а также C/C и A/C полиморфизма гена АТР1 rs5186 [14,15].

Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов РАС с симптомным течением коронавирусной инфекции [16,17], с наличием COVID-19 ассоциированной ретинопатии [18]. 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 исследования

Большинство исследований полиморфизма генов компонентов PАС 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 А/А генотипа гена АТР1 с тяжестью течения COVID-19. Однако, аналогичные исследования в российской популяции не проводились.

Цель и задачи исследования

Изучить связь полиморфизма генов PАС 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 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.

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, достоверно чаще встречается D-аллель гена АПФ rs1799752 по сравнению с ожидаемыми расчётными и популяционными данными.
2. У пациентов, госпитализированных с COVID-19 и ССЗ, при наличии гипертрофии левого желудочка (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 РАС 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, использующиеся 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 УКБ4 Сеченовского Университета, были отобраны пациенты с острым COVID-19 в соответствии 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 проведенного исследования автором работы было опубликовано 9 работ, из них 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; получено 1 свидетельство на регистрацию базы данных, 3 публикации в материалах конференций по теме диссертационного исследования.

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, заключение, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

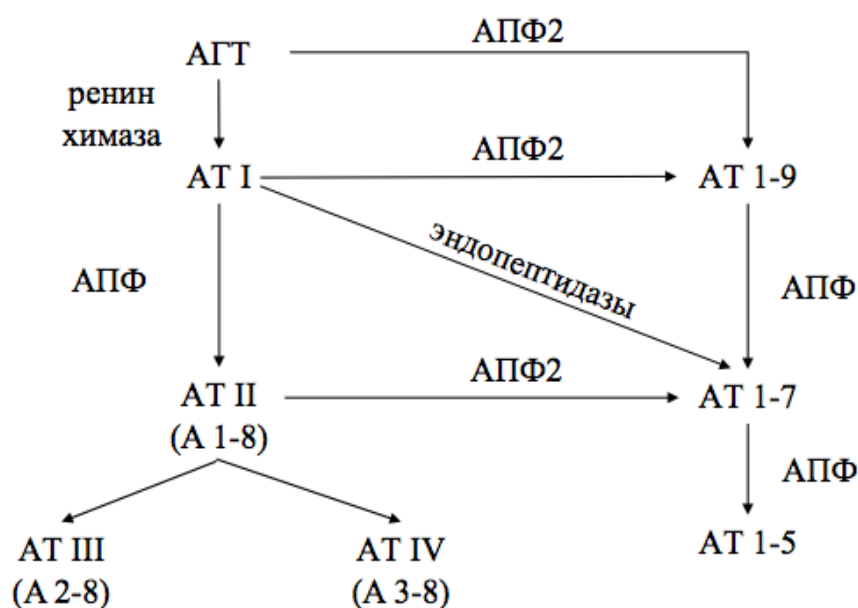
1.1. Значение ренин-ангиотензиновой системы для нормального функционирования организма

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) представляет собой гуморальную систему, характерную для организмов всех млекопитающих, которая участвует в регуляции большого спектра функций и рассматриваемая в качестве цели для терапевтического воздействия на различных уровнях. С момента открытия в 1898г Tigerstedt R. и Bergman P.G. [19] ренина на протяжении практически 100лет в качестве основного активного компонента рассматривался только ангиотензин II (АТ II). Однако, в 1988г Santos с соавт. описали новый пептидный компонент РАС – ангиотензин 1-7 (АТ 1-7) [20], а еще через год были обнаружены рецепторы АТ II второго типа (АТР2) [21,22]. Таким образом, к настоящему моменту сформировалось представление о РАС как о сложной многокомпонентной структуре, реализующей как разнообразные эффекты практически во всех органах и системах [23].

Исходя из современных представлений РАС состоит из нескольких действующих белковых молекул, формирующихся в результате каскада энзиматических превращений (рисунок 1).

К ферментам, участвующим в образовании активных компонентов РАС относятся ренин, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин-превращающий фермент 2 типа (АПФ2) и ряд эндопептидаз (неприлизин, пропил карбоксипептидаза, пропил олигопептидаза, тримет олигопептидаза). В результате их действия и отщепления концевых аминокислот образуется несколько активных веществ – ангиотензинов, из которых наиболее изученными являются АТ II и АТ 1-7. Они имеют различный рецепторный аппарат и оказывают противоположные эффекты. Таким образом, в рамках РАС функционируют две противоположные по своим функциям подсистемы, которые в литературе описаны как «классическая ось

РАС» (АПФ→АТ II→АТР1) и «контр-регуляторная протективная ось РАС» (АПФ2→АТ 1-7 →MAS рецепторы (MAS-P)) [24].



Примечание: А I – ангиотензин I, А II – ангиотензин II, А II – ангиотензин II, А III – ангиотензин III, А IV – ангиотензин IV, А 1-9 – ангиотензин 1-9, А 1-7 – ангиотензин 1-7, А 1-5 – ангиотензин 1-5, АГТ – ангиотензиноген, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 типа.

Рисунок 1 – Каскад ренин-ангиотензиновой системы (собственный рисунок адаптированный из [24])

Классический путь РАС представлен превращением пробелка ангиотензиногена (АГТ), синтезируемого в печени, через несколько промежуточных этапов в конечный продукт АТ II, который связывается со специфическими мембранными рецепторами АТ II 1 типа (АТР1) (рисунок 2). Помимо синтеза АТ II протеолитический АПФ участвует в деградации и метаболизме таких веществ, как брадикинин, который обладает свойствами вазодилатора, повышает проницаемость сосудистой стенки, а также имеет важное значение для формирования болевого ощущения и воспалительной реакции [25].

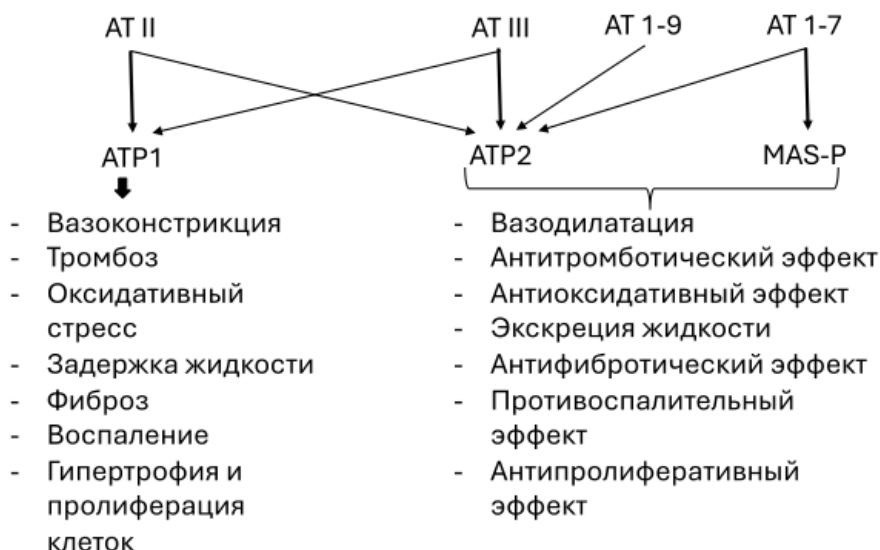


Рисунок 2 – Эффекты классической и протективной оси РАС (собственный рисунок)

Вторая неклассическая, протективная ось РАС представлена биологически активными веществами, формирующимися, главным образом, посредством АПФ2. К ним относятся ангиотензин 1-9 (АТ 1-9) и АТ 1-7, которые воздействуя на ангиотензиновые рецепторы 2 типа (АТР2) и MAS рецепторы (MAS-P) осуществляют широкий спектр противоположных эффектов: вазодилатации, антипролиферативный, антифибротический и т.д. (рисунок 2). Сосудистые эффекты АТ 1-7 проявляются снижением экспрессии моноцитарного хемоаттрактирующего белка 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли, ядерного белка каппа, сосудистого белка клеточной адгезии 1, что способствует снижению активности воспаления, образования реактивных форм кислорода и апоптоза. Имеются данные о том, что активация АТР2 посредством АТ1-7 блокирует развитие воспаления и гипертрофии миокарда, ремоделирования сосудистой стенки и утолщения альвеолярных перегородок. В экспериментах на крысах было показано, что активация АТР2 обеспечивает защитные эффекты в отношении миокарда и ткани [24]. С другой стороны, экспериментальные данные свидетельствуют об участии АТР2 в программируемой гибели клеток – апоптозе [26].

Помимо этого, описано множество других компонентов РАС, значение которых в физиологических условиях и в патологии менее изучено, в том числе ангиотензин III, ангиотензин IV, ангиотензин 1-5, рецепторы проренина. Известно,

что ангиотензин III представляет собой наиболее мощный природный агонист АТР2 и участвует в регуляции натриуреза [27].

1.2. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии заболеваний

1.2.1. Ренин-ангиотензиновая и сердечно-сосудистая система

РАС представляет собой одну из ключевых гуморальных систем, которая принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов и уровня артериального давления (АД), гипертрофии мышечной оболочки сосудистой стенки и миокарда, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки, гломерулосклероза, воспаления и тромбоза, в связи с чем препараты, блокирующие РАС – основа современной фармакотерапии ССЗ [28]. Центральный гуморальный агент РАС – АТ II – представляет собой мощный прямой вазоконстриктор преимущественно в отношении артерий с опосредованным действием на центральную нервную систему. Он способствует высвобождению катехоламинов надпочечниками, повышению общего периферического сопротивления сосудов, стимулирует секрецию альдостерона и антидиуретического гормона, что способствует задержке натрия и воды и повышению объема циркулирующей крови [29,30].

Существенное значение для развития АГ и связанных с ним поражений органов-мишеней имеет активация РАС у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [31]. Висцеральная жировая ткань обладает собственной РАС. Так, адипоцитами жировой ткани приматов и человека синтезируется до 30% циркулирующей концентрации АГТ [32]. При этом АГТ выполняет как эндокринную, так и паракринную функцию внутри самой жировой ткани, в которой образуются все компоненты РАС: ренин, АПФ, АТII, АТIV, АТ1-7 [33]. Помимо классических АТР1 и АТР2, в жировой ткани экспрессируются рецепторы к АТIV, АТ1-7. Показано, что повышение экспрессии АГТ приводит к формированию ожирения у животных как с генетической формой ожирения, так и

связанной с нарушениями диеты [34]. Стимуляция же РАС при ожирении способствует липотоксичности, формированию инсулинорезистентности, перекисному окислению липидов, синтезу адипоцитокинов и прогрессированию поражения сосудистой стенки [35].

Одной из ключевых функций РАС является регуляция функции почки в целом и нефрона в частности [36]. Физиологическая активация РАС является следствием потери натрия и жидкости, снижения АД, при котором может развиваться снижение фильтрационного давления в почках, гиперактивации симпатической нервной системы и действия ряда гуморальных агентов.

Помимо этого, АТ II участвует в ремоделировании миокарда, сосудистой стенки и клубочкового аппарата почек. Триггерными факторами для гипертрофии этих структур служат увеличение постнагрузки вследствие высокого сосудистого сопротивления, преднагрузки из-за роста объема циркулирующей крови, интрамиокардиальный стресс [37]. Существенное значение имеет прогрессирование фиброза как за счет прямого действия АТII, так и опосредованного через эффекты альдостерона. Помимо этого, повышение биодоступности АТII из-за увеличения его синтеза, подавления деградации и повышения экспрессии и чувствительности АТР1 приводит к рарефикации микроциркуляторного русла [38], формированию внутриклубочковой гипертензии в почках [39] и развитию микроциркуляторной дисфункции [30, 40].

Важным в современном контексте следствием активации РАС является повышение жесткости сосудистой стенки, что представляет собой ранние, субклинические этапы поражения сосудистой стенки [41]. Артериальная жесткость представляет собой существенный компонент поражения сердечно-сосудистой системы, проявляющийся дезинтеграцией эластина, накоплением компонентов деградации коллагена и незрелых коллагеновых волокон, что типично для большинства ССЗ [42] и предшествует стадии клинически значимого атеросклероза.

Провоспалительная активность РАС, заключающаяся в вовлечении воспалительных клеток, активации синтеза различных цитокинов, в том числе

интерлейкина 6, фактора некроза опухоли, стимуляции оксидативного стресса, способствует формированию и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Помимо собственного ангиогенного эффекта АТ II подавляет биодоступность оксида азота, что усугубляет процессы атерогенеза [43].

Миокард одна из наиболее чувствительных к РААС тканей. Более того существует в миокарде локальная РАС, благодаря которой во всех отделах сердца осуществляется продукция АГТ, в кардиомиоцитах выявляется ренин, который имеет, по-видимому, кардиального происхождения. Фибробласты и эндотелиальные клетки венечных сосудов также способны к экспрессии АПФ. Структуры сердца крайне богаты рецепторным аппаратом, в том числе АТР1, экспрессия которых регистрируется в кардиомиоцитах, фибробластах, а также симпатических нервных окончаниях. Помимо этого, в кардиомиоцитах имеются рецепторы альдостерона. Имеются данные о возможности внутрисердечного синтеза альдостерона и его локального, паракринного действия [44, 45]. Подтверждена роль РАС при острой коронарной патологии [46].

В качестве обоснования роли РАС в патогенезе острых форм ИБС можно привести гипотезу о стимуляции сосудистого метавоспаления и роста мягких некальцинированных бляшек и как следствие нестабильных форм ИБС. В подтверждение этому служат результаты регистра PARADIGM, в котором было показано, что блокада РАС в течение 4 лет способствовала достоверному замедлению прогрессирования мягких бляшек [47].

Тесная связь данной гуморальной системы с ССЗ определяет позиции блокаторов РАС в лечении ССЗ. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к АТ II являются препаратами первого ряда для лечения пациентов с АГ и ХСН [48], которые способствуют устранению гиперактивации РАС. Использование блокаторов РАС входит в так называемую *upstream* терапию при фибрилляции предсердий, которая представляет собой комплекс препаратов не антиаритмической направленности для улучшения структурного и электрического ремоделирования предсердий [49].

1.2.2. Ренин-ангиотензиновая система и онкологические заболевания

Литературные источники свидетельствуют о связи РАС не только с ССЗ, но и злокачественными опухолями. Имеются данные о том, что применение блокаторов РАС способствует улучшению прогноза в плане развития онкологических заболеваний. Так, в крупном исследовании с включением более 166 тысяч пациентов, из которых 16% получали ингибиторы РАС, был выявлен более низкий риск рака у лиц, принимавших ингибиторы РАС: HR 0,81 (95% ДИ 0,75-0,88). При этом заболеваемость раком в группе ингибиторов РАС была достоверно ниже, чем в группе сравнения: 9,9 по сравнению с 13,3 на 1000 человеко-лет (HR 0,86 95% ДИ 0,81-0,91) [50].

1.3. Значение полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы для сердечно-сосудистых заболеваний

Принимая во внимание значимость РАС для развития и прогрессирования ССЗ, изучению полиморфизма генов РАС уделяется большое внимание. Данные в отношении значимости этих факторов отчасти противоречивы, что в совокупности с дорогостоящей генетических методик, делает невозможным их широкое использование в рутинной кардиологической практике. Недостатками многих генетических исследований является малочисленность и клиническая неоднородность исследуемых выборок. Кроме того, в большинстве исследований изучаются так называемые единичные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), что не позволяет разработать комплексные подходы генетической диагностики ССЗ [51,52]. Помимо этого, с учетом многофакторности большинства ССЗ следует принимать во внимание колоссальное значение эпигенетических факторов [53].

Учитывая, что АГ является мультифакторным заболеванием D. Gu с соавт (2006) в своих исследованиях изучили 33 полиморфизма 11 генов-кандидатов, которые потенциально участвуют в развитии и прогрессировании АГ. По мнению авторов один ОНП не может отразить весь спектр влияния гена на вероятность

развития АГ, ввиду наличия генов взаимодействия. По результатам их исследований 2 гена из симпатической системы (TH и ADRB2) и 1 ген, влияющие на натриевый баланс (GRK4), независимо друг от друга были связаны со значительным риском АГ в китайской популяции. Кроме того, они обнаружили, что взаимодействие CYP11B2-ATP1 также участвует в патогенезе АГ [54].

1.3.1. Полиморфизм гена ангиотензиногена

АГТ является сывороточным глобулином, который синтезируется в печени и является предшественником ангиотензина. АГТ является важным патогенетическим фактором становления АГ. Так, была выявлена взаимосвязь полиморфизмов гена АГТ с концентрацией АГТ и ионов натрия в плазме крови и наличием АГ в европейских популяциях. Так, минорные аллели гена АГТ чаще выявлялись у лиц с повышенной концентрацией АГТ в плазме и понижением уровня ионов натрия [55].

Основным местом экспрессии гена АГТ являются клетки печени, кроме того, АГТ синтезируется адипоцитами жировой ткани. Ген АГТ является высокополиморфным геном, в нем обнаружено более 40 ОНП. Он локализован в первой хромосоме в локусе 1q42 – q43, в том же регионе, что и ген ренина, и содержит 5 экзонов. Известно несколько полиморфных вариантов гена АГТ. Наиболее значимыми с клинической точки зрения являются полиморфизмы M235T и T174M, для которых описаны существенные вариации уровня АГТ в крови, а также концентрацией АП II и, следовательно, риском ССЗ [56]. Вариант rs5051 характеризуется заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в 704-м положении (обозначается как T704C), что приводит к изменению аминокислотной последовательности самого белка АГТ, в которой аминокислота метионин заменяется на триптофан (M268T или M235T). В варианте rs4762 в положении 521 нуклеотид цитозин заменяется на тимин (C521T), что приводит к замене в белковой структуре треонина на метионин (T174M или T207M) [57]. Выявлено, что данные ОНП приводят к повышению экспрессии гена АГТ и увеличению уровня АГТ в

крови и связаны с формированием АГ и ССЗ в различных этнических группах [13, 58].

Так, наличие в генотипе минорных аллелей обоих ОНП гена АГТ связано с повышенным уровнем экспрессии АГТ и увеличением в 2 раза частоты АГ среди постинсультных пациентов [59], а также предрасполагает к АГ и метаболическому синдрому среди детей [60]. Помимо этого, наличие ОНП гена АГТ rs5051 и rs4762 связаны с другими ССЗ – осложнениями АГ. Ассоциации rs5051 гена АГТ с наличием ИБС была показана в мета-анализе Zhao H. с соавт. (2020г) с включением 29 исследований ОШ 1,38 ($P < 0,05$) [61]. Еще в одном мета-анализе Wang WZ (2013г) была оценена связь rs4762 гена АГТ с коронарным атеросклерозом у более чем 8000 больных и более 5000 контрольных случаев. Показано, что у представителей белой расы данный ОНП находился в высокой степени связи с выраженностью коронарного атеросклероза, при отсутствии связи среди представителей азиатского этноса [62]. Имеются данные о том, что наличие в генотипе аллелей риска гена АГТ (rs4762, rs699) у пациентов с ИБС ассоциировано с более выраженным ремоделированием сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и значительным повышением уровня NT-proBNP [62,63]. Помимо связей с коронарной патологией описана ассоциация обоих ОНП гена АГТ с развитием фибрилляции предсердий [64].

Определенные варианты гена АГТ могут определять формирования не только сердечно-сосудистой патологии. В работе MaG-C с соавт (2019г) описана возможность пренатальной диагностики врожденной почечной тубулярной дисгенезии на основании полиморфизма гена АГТ [65]. В работе Самоходской Л.М. с соавт (2019г) показана связь между rs5051 гена АГТ и прогрессированием фиброза печени и портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени [66]. В мета-анализе Liu N с соавт (2019г) была также выявлена этническая особенности развития диабетической нефропатии в зависимости от генетического варианта rs4762 ОНП гена АГТ [67].

В ряде исследований выявлены связи полиморфизмом некоторых генов-кандидатов с когнитивной функцией у пациентов с ИБС и ХСН. Так, результаты

когнитивных тестов были хуже при наличии мутантных аллелей гена АГТ (rs4762, rs699), по сравнению с пациентами–носителями других генотипов [68].

Помимо этого, хорошо известна связь ОНП гена АГТ с патологией беременности, в том числе развитием преэклампсии [69,70], а также осложнений менопаузальной гормональной терапии, поскольку прием синтетического аналога эстрадиола – этинил-эстрадиола – повышает экспрессию гена АГТ [69,70].

1.3.2. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента 1 типа

Одним из ключевых звеньев РАС является АПФ 1 типа. Его ген локализован на хромосоме 17 (17q23.3). Наиболее изучен полиморфизм АПФ1 типа I/D (insertion/deletion – вставка/потеря) в 16-м интроне. Полиморфизм гена АПФ1 (rs1799752) представляет собой наличие (insertion, I) или отсутствие (deletion, D) Alu-повтора, длина которого составляет 287 пар нуклеотидных оснований. Полиморфизм является маркером генетической предрасположенности к инфаркту миокарда, ИБС, прогнозирования хронической болезни почек, диабетической нефропатии [57]. Описаны существенные отклонения активности АПФ1 в крови в зависимости от варианта генотипа. Известно, что для лиц с I/I генотипом характерен наименьший уровень АПФ1, в то время как у людей с D/D генотипом он наиболее высок [10, 57]. Таким образом, наличие D-аллеля сопровождается повышением концентрации АТ II, снижению уровня брадикинина и может являться предиктором развития ССЗ [71,72]. При беременности этот D вариант гена АПФ1 повышает риск развития патологии беременности, в том числе преэклампсии, задержки роста плода, невынашивания беременности. В противоположность этому наличие Alu-вставки (аллель I) улучшает прогноз во время беременности, однако имеются данные о связи этого варианта генотипа с повышенным риском развития болезни Альцгеймера.

Связь rs1799752 полиморфизма АПФ1 с АГ изучалась во множестве работ [73-77]. На примере детской выборки в Корее показана связь D/D генотипа как с повышением САД, так и снижением уровня ХС-ЛПВП [78].

В исследовании, посвященном изучению связи генетических маркеров с субклиническим поражением артериальной стенки, связь D/D генотипа полиморфизма ACE1 rs1799752 с повышенной скоростью пульсовой волны и эндотелиальной дисфункцией выявлена в работах отечественных исследователей [79], а также с большей толщиной комплекса интима-медиа бедренной артерии у европейцев [80]. Имеются данные о том, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) связана с D/D генотипом АПФ1 независимо от уровня АД и ИМТ [81].

Имеются данные о связи D-аллеля гена АПФ1 с формированием ожирения и метаболического синдрома в отечественной литературе [82]. Сходные данные о значимости полиморфизма гена АПФ1 для развития метаболического синдрома получен в разных регионах мира [83-87]. Имеются свидетельства связи I/D полиморфизма гена АПФ1 с наличием инсулинорезистентности (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,58–4,91) [88].

Однако, имеются и противоречивые данные, не подтверждающие прогностическую значимость D-аллеля для АГ и метаболических нарушений [89,90].

1.3.3. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1 типа

Ген АТР1 находится в 3 хромосоме, сами рецепторы 1 типа расположены в эндотелии сосудов и опосредующих все основные сердечно-сосудистые эффекты АТ II. Известно более 50 ОНП гена АТР1. Наибольшее клиническое значение имеет ОПН rs5186, при котором происходит замена нуклеотида аденин на цитозин в положении 1166 ДНК (A1166C или +1166A/C). Наличие аллеля риска С в полиморфизме rs5186 приводит к повышенной чувствительности рецепторов 1 типа к нормальному уровню АТ-II и, следовательно, более высоким цифрам АД [57]. Имеются многочисленные данные о том, что наличие генотипов А/С или С/С гена АТР1 rs5186 предрасполагает к развитию АГ [15, 91-93]. Наличие рискованных аллелей rs5186 гена АТР1 способствует не только формированию АГ, но и более выраженному поражению органов-мишеней. Это подтверждается результатами

работы Мельниковой Л.В. со соавт (2019г), в котором носители данных генотипов с АГ и ХБП 1-3 стадии имели более значимое снижение внутривисцеральной гемодинамики [94]. Имеются данные о более низком риске повышенной артериальной жесткости и ГЛЖ у лиц с протективными аллелями более редкого ОНП rs4524238 гена ATR1: ОШ наличия ГЛЖ составило 0,344, ($P = 0,003$), ОШ наличия повышенной артериальной жесткости 0,371, ($P = 0,025$) [95].

В работе отечественных исследователей были выявлены связи ОНП rs5186 гена ATR1 с риском осложнений фибрилляции предсердий у пациентов с АГ, а именно с повторной госпитализации в течение года и наличие ХСН. Так, относительный риск госпитализации при гетерозиготной генотипе СТ составил 2,28 ($p = 0,004$), при гомозиготном генотипе СС – 0,44 ($p = 0,005$) [96].

Имеются данные о связи данного ОНП не только с риском развития АГ, но и метаболических нарушений, в том числе дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома [82,83,97,98]. Так, в работе Безменовой И.Н. соавт (2023г) наличие СС генотипа оказалось связанным с достоверно более высокими концентрациями общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и более низкими уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). С другой стороны, в этой же работе обнаружена связь АА генотипа с более высокими уровнями гликемии натощак и гликированного гемоглобина [97]. Данные о связи рисковом С/С генотипа ОНП гена ATR2 получены в работе европейских ученых: риск развития АГ у таких пациентов при длительности наблюдения 7,3 года составил 1,6, 95% ДИ 1,2-2,0 ($P = 0,000$), риск метаболического синдрома 2,8, 95%ДИ 1,5-5,2 ($P = 0,002$) по сравнению с А/А генотипом [99]. В литературе обсуждается вопрос роли полиморфизмов гена ATR1 в патогенезе ожирения. Высказывается мнение о том, что ATR1 может экспрессироваться адипоцитами жировой ткани и участвовать в регуляции синтеза адипоцитокинов.

Исходя из литературных данных генетические варианты гена ATR1 могут быть связаны с развитием СД и его осложнений. Однако, в этом вопросе имеются этнические особенности также, как и с полиморфизмом гена АГТ. В нескольких

работах, выполненных в Индии, минорный, рисковый С-аллель ОПС rs5186 гена АТР1 оказался связан с наличием СД 2 типа и диабетической нефропатией [100,101]. В противоположность этому, в исследовании Prasad P. И соавт (2006г) аналогичная связь у представителей азиатского этноса отсутствовала [102].

По-видимому, полиморфизм гена АТР1 играет важную роль в формировании атеросклеротического поражения на разных уровнях сосудистого русла и на различных его стадиях. Описано наличие субклинического поражения сосудов в виде повышенной артериальной жесткости, оцененной с помощью скорости пульсовой волны у лиц с С/С генотипом АТР1 rs5186 [95,103,104]. Данные о связи рискового генотипа АТР1 rs5186 с жесткостью артериальной стенки нашли подтверждение в проспективном исследовании Venetos A. с соавт (2013г). Авторами было показано, что в течение 16 лет наблюдения у лиц с С-аллелем (генотипы С/С и А/С) прирост скорости пульсовой волны оказался на 35% больше, по сравнению с носителями А/А генотипа ($3,01 \pm 0,32$ vs $1,92 \pm 0,23$ м/сек; $P < 0,001$) [105]. У лиц с облитерирующим атеросклерозом периферических сосудов и носительством гомозиготного минорного С/С генотипа гена АТР1 выявляются достоверно более выраженные нарушения липидного обмена с высокими концентрациями ХС-ЛПНП и ТГ [106]. Китайскими учеными продемонстрировано, что гетерозиготный генотип А/С гена АТР1 может рассматриваться в качестве дополнительного независимого фактора риска формирования рестеноза у пожилых пациентов с ИБС [107]. В диссертационной работе Мартынович Т.В. (2015г) показано, что у пациентов с распространенным атеросклерозом брахиоцефальных сосудов отмечается достоверно более высокая частота рискового С-аллеля гена АТР1, а также более тяжелого течения атеросклероза [108]. В работе Египетских ученых (2014г) было показано, что гомозиготный С/С генотип АТР1 предрасполагает к раннему развитию ИБС у мужчин, по-видимому, вследствие более выраженных метаболических нарушений [109].

Имеются данные о достоверно большей частоте генотипов А/С или С/С гена АТР1 rs5186 у беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми людьми [69,70]. В работе Самоходской Л.М. с соавт (2019г) показана связь между rs5051

гена АТР1 и криоглобулинемией у пациентов с циррозом печени [66]. И, наконец, имеются данные о связи полиморфизма АТР1 с риском ряда онкологических заболеваний, в том числе рака почки: наличие С/С генотипа повышает в 1,49 раз (95% ДИ 1,08-2,05) по сравнению с А/А генотипом [110].

1.3.4. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2 типа

Наименее изученным из четырех генов РАС является ген АТР2. Он также имеет важное значение для функционирования РАС и сердечно-сосудистой заболеваемости. Располагается ген АТР2 на X-хромосоме, в связи с чем частоты распределения вариантов генотипов существенно зависят от пола. Вариант ОНП rs1403543 заключается в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1675 (генетический маркер G1675A) и сопровождается изменением регуляции экспрессии гена.

По-видимому, дикий G-аллель связан с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества АТР2, что приводит к эффектам, противоположным АТ II, а именно к вазодилатации, натриурезу, замедлению гипертрофии гладкомышечных клеток. В противоположность этому, у носителей мутантного А-аллеля (генотипы А/А и G/А) отмечается повышение риска развития АГ, осложнений беременности и ИБС за счет уменьшения экспрессии АТР2 и смещения функциональной активности РАС в сторону эффектов АТР1 [111].

Так, показано, что риск развития АГ при носительстве G-генотипа составляет ОШ 1,6 (95%ДИ 1,0-2,6, $p=0,04$) [112]. Отечественными авторами описана высокая частота гомозиготного рискованного А/А генотипа АТР2 у лиц с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти [113], а также связь полиморфизма этого гена с развитием ишемического инсульта [114].

В эксперименте на самцах крыс с нокаутом гена АТР2 выявлено замедление развития ГЛЖ и фиброза миокарда при хроническом введении АТII по сравнению с животными с сохранным геном АТР2 [115]. Эти результаты подтверждаются клиническими данными о структурных изменениях левого желудочка у молодых

мужчин с АГ, ассоциированных с полиморфизмом гена АТР2 [116], в связи с чем его наличие предлагается потенциально использовать в качестве генетического предиктора ГЛЖ [117].

Связь полиморфизма АТР2 с ИБС подтверждена рядом исследований. В работе Мирошникова А.Е. с соавт (2016г) выявлены достоверные различия частот полиморфных вариантов гена АТР2 по гетерозиготной аллели между группами со стабильной стенокардией и инфарктом миокарда. Рисковый генотип А/А оказался связан с более ранним началом ИБС по сравнению с вариантами G/G и G/A [118]. В противоположность этому, на примере египетской популяции была выявлена связь G-аллеля гена АТР2 с риском раннего развития ИБС [109].

Имеются данные о достоверно большей частоте генотипов G/A и A/A генотипов АТР2 rs1403543 у беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми людьми [69,70].

Связь полиморфизма гена АТР2 с риском развития глаукомы в японской популяции [119].

1.4. Значение ренин-ангиотензиновой системы для патогенеза COVID-19

В ходе пандемии активно обсуждалась роль РАС в формировании симптомокомплекса COVID-19. Это освежило интерес к различным патогенетическим аспектам этой гуморальной системы. В марте 2023г была опубликована всеобъемлющая научная монография, посвященная роли РАС в развитии злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний, болезней печени и легких [120].

Одним из авторских коллективов, внесших вклад в эту книгу, под руководством Vitiello А. продемонстрирована важнейшая роль РАС в развитии широкого спектра инфекционных болезней, в особенности вирусной этиологии. Так, описано участие АП II и его рецепторов в патогенезе инфекций, связанных с вирусами гриппа H5N1, H7N9, а также коронавирусных инфекций и вируса Коксаки.

Особенно существенная роль PAC в формировании острого повреждения легочной ткани и цитокинового шторма [121].

Оба штамма птичьего гриппа (H5N1 и H7N9), ставшие причиной эпидемий 1997 и 2013гг, приводят к дисрегуляции PAC со снижением концентрации АПФ2, увеличением уровня циркулирующего АПІІ и сдвигом активности системы в сторону эффектов АТР1 [122].

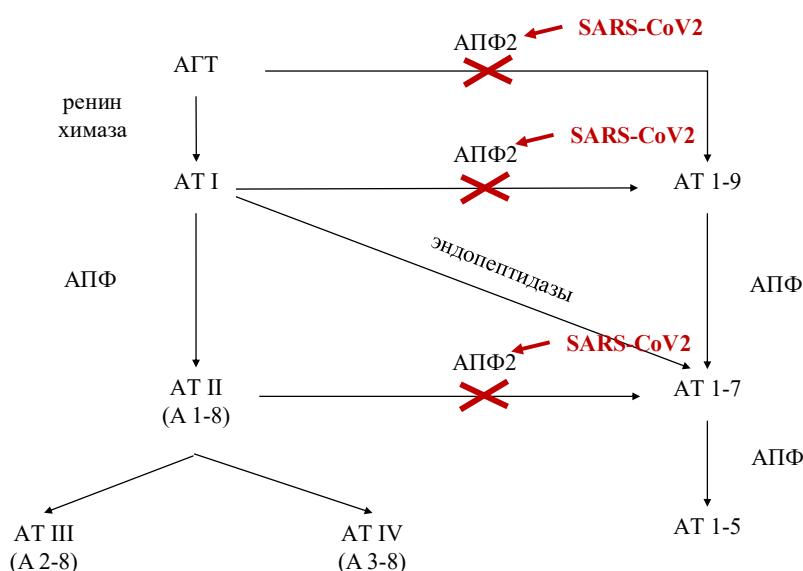
Сходная ситуация описана для атипичного синдрома «нога-рука-рот», вызываемого РНК-содержащими пикорновирусами, в том числе Коксаки А16 и энтеровирусом 71. Активация оси АПІІ-АТР1 сопровождается увеличением высвобождения норадреналина, перераспределением натрия и воды с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и цитокинового шторма [122].

И, наконец, сами коронавирусные инфекции, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром, в том числе SARS в 2003г, также связаны с дисфункцией PAC.

Проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы АПФ2 с участием сериновой протеазы мембранного типа II (TMPRSS2), что приводит к блокаде АПФ2 вирусными частицами со снижением его функциональной активности. Помимо этого, в снижении активности АПФ2 задействован ряд других причин, в том снижения экспрессии фермента, а также расщепление его трансмембранной металлопротеазой 17. Это приводит к гиперактивации PAC с нарушением синтеза протективных компонентов (АТ 1-9, АТ 1-7, АТ 1-5) со сдвигом функциональной активности PAC в сторону классической оси АГТ-АПФ-АПІІ-АТР1 (рисунок 3) [24]. Это сопровождается типичными для этой подсистемы PAC неблагоприятными эффектами в виде стимуляции воспаления, тромбогенной активности и окислительных процессов [122,121].

Подтверждением этого являются данные, полученные коллективом Yang G. с соавт. Показано, что пациенты, получавшие блокаторы PAC, имели достоверно более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина по сравнению с лицами, не принимавшими ингибиторы АПФ или блокаторы АТР1 [123]. В исследовании Zhang P. с соавт. проведена оценка частоты развития септического

шока у больных COVID-19 в зависимости от приема блокаторов РАС. Было показано достоверно меньшая частота данного осложнения на фоне терапии препаратами, блокирующими РАС (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,16–0,84) [124]. И, наконец, результаты крупного мета-анализа Varal R. С соавт, включившего 52 исследований (101 949 пациентов), продемонстрировали протективный эффект ИАПФ/БРА при COVID-19 в виде достоверно более низких показателей смертности и развития более тяжелого течения болезни: ОШ летального исхода 0,66 (95% ДИ 0,49-0,91), тяжелого течения 0,7 (95% ДИ 0,54-0,91) [125].



Примечание: А I – ангиотензин I, А II – ангиотензин II, А II – ангиотензин II, А III – ангиотензин III, А IV – ангиотензин IV, А 1-9 – ангиотензин 1-9, А 1-7 – ангиотензин 1-7, А 1-5 – ангиотензин 1-5, АГТ – ангиотензиноген, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 типа, SARS-CoV2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2.

Рисунок 3 – Влияние вируса SARS-CoV2 на каскад ренин-ангиотензиновой системы (собственный рисунок адаптированный из [24, 25])

На основании этих данных Европейским кардиологическим обществом были разработаны согласованные позиции по применению блокаторов РАС у больных COVID-19 и коморбидными ССЗ [126]. Экспертами ESC подчеркивается

необходимость продолжения приема ингибиторов АПФ и блокаторов АТР1 у пациентов во время коронавирусной инфекции, за исключением случаев гипотонии, гиперкалиемии и острого почечного повреждения.

Таким образом, изучение роли РАС и в особенности АПФ2 в развитии и прогрессировании новой коронавирусной инфекции является исключительно важной задачей. Это обусловлено не только с тем фактом, что АПФ2 представляет собой субстрат для проникновения вируса. Дисфункция РАС, которая наблюдается при АГ, ССЗ и СД, по-видимому, является одним из патогенетических факторов более тяжелого течения инфекции у лиц с коморбидной патологией.

1.5. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19

Генетическая вариабельность влияет на экспрессию, а соответственно функциональную активность и биодоступность кодируемого элемента. Подобная генетическое разнообразие определяет индивидуальные различия в уровне риска развития заболеваний и, в том числе, восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Это может лежать в основе вариабельности течения коронавирусной инфекции: от бессимптомного до фатального с быстро прогрессирующим полиорганным поражением [127].

Имеются данные об участии различных систем и их генетических полиморфизмов в патогенезе COVID-19, в том числе факторов, обуславливающих эндотелиальную функцию, коагулянтный и воспалительный статус. С учетом патогенеза COVID-19 и роли АПФ2 в инициации заболевания большой интерес представляет значение полиморфизма генов РАС в течение коронавирусного заболевания. Несмотря на активное изучение патогенеза этого заболевания как в период активной пандемии, так и после ее официального завершения, данных о связи генетической вариабельности РАС немного, в России отсутствуют.

С учетом патогенетических связей наиболее изученной является генетическая разнородность гена АПФ2. Известны индивидуальные различия экспрессии и уровня АПФ2 в тканях, которые по данным литературы обусловлены:

1) полиморфизмом гена АПФ2; 2) транскрипционными вариантами экспрессии мРНК АПФ2; 3) посттранскрипционной модификацией рецепторов АПФ2 после связывания с вирусом (например, N-гликозилирование); 4) возможными мутациями самого белка АПФ2 [128-130]. Тем не менее, данный вопрос неоднозначен. Имеются и противоположные данные об отсутствии связи полиморфизма гена АПФ2 с проявлениями коронавирусной инфекции. Так, например, в работе отечественных авторов, в которую были включены 173 пациента с СД 2 типа и COVID-19 не было выявлено различий распределения генотипов AA, AG, GG полиморфизма rs2106809 гена АПФ2 между пациентами с различной тяжестью течения: $\chi^2=1,35$, $p=0,071$ у мужчин, $\chi^2=5,28$, $p=0,244$ у женщин [131].

Имеются данные об изучении взаимосвязи полиморфизма генов АПФ1 с течением COVID-19. Так же как и с ССЗ, в контексте COVID-19 наиболее изученным является I/D полиморфизм гена АПФ1. В большинстве проведенных работ рискованная D-аллель была сопряжена с более тяжелым заболеванием. Так, в работе Gemmati D. с соавт. было показано, что наличие в D/D генотипа гена АПФ1 ассоциировано с более тяжелым течением и высокой летальностью среди представителей европеоидной расы. Авторы связывают это с гиперактивацией PAC, возникающей после внедрения вируса SARS-CoV-2 [132]. В работе Patia A. с соавт. были получены сходные данные о связи в азиатских популяциях частотой D аллеля и числом случаев заражения COVID-19 [133]. В глобальном исследовании Yamamoto N. с соавт. сопоставили распространенность аллелей и генотипов гена АПФ1 в различных регионах мира по данным глобальной информационной системы Genome Aggregation Database (gnomAD) (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) с количеством случаев заражения и смертей от COVID-19 в этих же регионах по данным университета Джона Хопкинса. Полученные коэффициенты корреляции составили соответственно $r = -0,847$ и $-0,755$ для I/I генотипа [134]. В мета-анализе Saengsiwaritt W оценивали значение полиморфизма трех генов АПФ1, АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) для тяжести течения COVID-19. Проанализированы данные 3333 больных и 5547 лиц, составивших контрольную группу, из 11 исследований. Показано, что с увеличением риска

тяжелого COVID-19 сопряжены наличие С-аллеля полиморфизма rs12329760 гена TMPRSS2 (OR = 1,32, 95% ДИ: 1,01-1,73), D/D-генотипа полиморфизма rs4646994 гена АПФ1 (OR = 2,06, 95% ДИ: 1,45-2,93) и G/G-генотипа rs2285666 гена АПФ2 (OR = 2,14, 95% ДИ: 1,26-3,66) [135].

В подтверждение патогенетическим связям I/D полиморфизма гена АПФ1 с особенностями COVID-19 можно привести результаты мета-анализа, выполненного Nie W. с соавт. еще в 2014г, в котором было продемонстрирована связь между риском развития пневмонии и полиморфизмом ACE I/D. Было показано, что у носителей D/D генотипа риск развития пневмонии был на 53% выше по сравнению с лицами с I/I и I/D полиморфизмами [136], что свидетельствует о существенном вкладе этих генетических вариантов в формирование воспалительного процесса и цитокинового шторма. Высказывается мнение, что I/D полиморфизм гена АПФ1 может рассматриваться в качестве прогностического фактором исхода острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) различной этиологии. Подобные данные получены в немецком проспективном исследовании Adamzik et al. 2007г о связи D/D генотипа с летальным исходом у пациентов с ОРДС [137]. В тайваньском исследовании Jerng JS с соавт. показатели смертности среди пациентов с ОРДС значительно различались в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ1 и составляли для D/D варианта 75%, для I/D – 65% и для I/I – 42% [138]. Помимо этого, полиморфизм АПФ1 может представлять собой генетический фактор риска развития тромбоэмболического синдрома при COVID-19. Авторским коллективом Calabrese C. с соавт. отмечена большая частота D/D полиморфизма гена АПФ1 у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии [139].

Остальные гены изучены в гораздо меньшем количестве работ и зачастую вместе с хорошо изученными для COVID-19 АПФ1 и АПФ2. Так, в пилотном исследовании итальянских авторов помимо этих генов (АПФ2 (rs2074192, rs2106809), АПФ1 (rs1799752)) были проанализированы полиморфизмы АГТ (rs4762, rs699) и АТР1 (rs5186) у 104 пациентов, с подтвержденной инфекцией SARS-COV-2. Различия распределения изученных генотипов сопоставлялись

между 54 больными с симптомами заболевания и 50 бессимптомными пациентами. Были выявлены достоверные различия частот аллелей генотипов АПФ2 (rs2074192), АПФ1 (rs1799752) и АГТ (rs699). На основании данных генотипов авторами были выделены специфические гаплотипы (сочетание аллелей), при которых пациенты достоверно чаще имели симптомное течение коронавирусной инфекции [16].

В относительно небольшом исследовании, выполненном в Сирии, обследовано 54 пациента с ожирением и COVID-19. Наравне с полиморфизмами генов АПФ2 (rs2074192 и rs233574) изучен ОПН гена АГТ (rs699). Показано, что все три полиморфизма связаны с тяжестью течения инфекции, а наличие определенных гаплотипов этих генов СС-ТТ-СС у женщин и С-Т-СС у мужчин можно рассматривать как предикторы более тяжелых форм заболевания [140]. Ограничением этого исследования можно считать узкую региональную принадлежность пациентов и наличие единого коморбидного состояния, что не позволяет экстраполировать эти результаты на глобальную популяцию.

В сравнительную работу, выполненную в Иране, было включено 504 пациента, в том числе 258 больных COVID-19 и 246 здоровых. Проведено генотипирование генов АПФ1 (rs4646994), АГТ (rs699) и АТР1 (rs5186). Было показано, что наличие I-аллели и I/I генотипа снижало риск развития заболевания, то есть эти генетические факторы можно рассматривать в качестве протективных. В противоположность этому, T/C генотип и C-аллель гена АГТ (rs699) повышают вероятность развития COVID-19, то есть могут рассматриваться как рискованные. Связи полиморфизма гена АТР1 (rs5186) с тяжестью COVID-19 в данном исследовании не было обнаружено [127].

В испанском исследовании MolinaMS с соавт изучено распределение полиморфных вариантов трех генов PАС – АПФ1, АПФ2 и АТР1 – у пациентов с COVID-19. Все включенные больных были разделены на амбулаторных, госпитализированных в линейное отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии и умерших. Наиболее значимым для тяжести течения заболевания оказался полиморфизм гена АПФ2. Ген АПФ1 не продемонстрировал каких-либо различий

между сравниваемыми группами пациентов. Для гена ATR1 A/A генотип rs5183 оказался значимым для большей частоты случаев госпитализации, что можно рассматривать как вторичную конечную точку [141].

В исследовании Izmailova O. с соавт продемонстрирована связь тяжести COVID-19 с распределением ОНП гена ATR1 (полиморфизм A1166C). Наличие в генотипе С-аллеля сопровождалось более выраженной патогенностью SARS-CoV2, а также более высокой потребностью в кислородной поддержке во многом вследствие ССЗ [142].

Связь полиморфизма гена ATR2 с COVID-19 изучалось в единственном исследовании ученых из Словении. Оно было посвящено ретинопатии, возникающей у пациентов в рамках COVID-19. Обследовано 69 пациентов с острой коронавирусной инфекцией и 96 здоровых добровольцев. Было проведено генотипирование по трем генам: АПФ1 (rs4646994), АПФ2 (rs2285666) и ATR2 (rs1403543). Наличие A/A генотипа гена ATR2 rs1403543 было связано с увеличением риска развития COVID-19- ассоциированной ретинопатии в 3,8 раз ($p=0,05$). Однако, связи с наличием самого заболевания или тяжести его течения выявлено не было [143]

В крупномасштабном мета-анализе 84 исследований, выполненном Gupta K. с соавт в 2022г, проведен анализ значимости семи полиморфизмов для восприимчивости к COVID-19 и одиннадцати – для тяжести течения заболевания. Для оценки связи с восприимчивостью проанализировано 15 550 случаев заболевания и 444 007 контрольных случаев, с тяжестью заболевания 6702 пациентов с тяжелым COVID-19 и 8640 инфицированных с нетяжелым течением заболевания. В том числе авторами были оценены гены АПФ1 (rs1799752) и ATR1 (rs5186). Была выявлена связь обоих генов с COVID-19. Так, I/D полиморфизм гена АПФ1 оказался связан с восприимчивостью к инфекции: OR при наличии D-аллеля по сравнению с I-аллелем составило 1,36 (95% ДИ 1,06-1,73, $p=0,015$), D/D-генотипа по сравнению с I/I-генотипом 1,76 (95% ДИ 1,08-2,87, $p=0,022$). Связи I/D полиморфизм гена АПФ1 с тяжестью течения в данном мета-анализе выявлено не было. В противоположность этому, полиморфизм гена ATR1 не продемонстрировал

связи с восприимчивостью к SARS-CoV2, но оказался ассоциирован с тяжестью течения. При наличии рискованной А-аллели вероятность тяжелого течения была выше, чем при С-аллели (OR 1,49 95% ДИ 1,13-1,98 p 0,005). Сходные данные получены для А/А генотипа по сравнению с С/А (OR 1,53 95% ДИ 1,07-2,14 p 0,020), для рецессивной модели А/А по сравнению с С/С+С/А (OR 1,60 95% ДИ 1,13-2,26 p 0,007) и ко-доминантной модели А/А+С/С по сравнению с С/А (OR 1,42 95% ДИ 1,00-2,02 p 0,049) [144].

Таким образом, наличие четких патогенетических связей PАС с коронавирусной инфекцией и литературными данными о значении определенных полиморфизмов генов PАС для прогнозирования заражения, развития бессимптомных/симптомных форм SARS-CoV-2, а также более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза у больных COVID-19 позволяет предполагать определенную предиктивную значимость данных полиморфизмов. Это требует дальнейшего изучения связей генов PАС с симптоматикой COVID-19. Учитывая существующие расовые/ этнические/ региональные различия в распределении аллелей/ генотипов и отсутствие аналогичных исследований в Российской популяции, изучение связи полиморфизма генов PАС с течением COVID-19 представляется важной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

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 (главный врач М.Т. Чернов) 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 пациентов, 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 [145]. 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. Распределение возрастных групп представлено на рисунке 4.

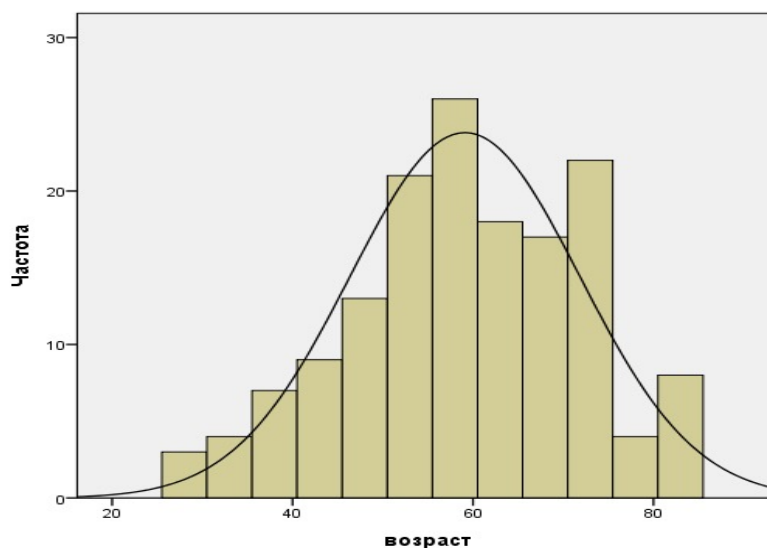


Рисунок 4 – Распределение по возрастам (гистограмма)

Сопоставление клинических характеристик общей и основной групп представлена в таблице 1. Имелись только различия по частоте СД 2 типа с более высокими показателями в общей группе. Большинство пациентов имели АГ и такие метаболические нарушения, как дислипидемия и ожирение. Несмотря на высокую частоту АГ (69%) медианные значения САД и ДАД был в пределах целевых значений. Нарушения углеводного обмена по типу нарушения толерантности к глюкозе выявлены у 4% обследованной группы и сахарного диабета 2 типа у 4%. Уровень SpO₂ в среднем был ниже нормальных значений, а частота тяжелого

течения COVID-19 составила 44%. У 18% группы имелись ССЗ, в том числе ИБС у 12%, фибрилляция предсердий у 9%, ХСН у 11%, ОНМК у 3%.

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 в анамнезе, 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

В таблице 2 представлены результаты лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, включенных в генетическое исследование, и сопоставление их с общей когортой. Достоверные различия между сравниваемыми

группами отсутствовали. Несмотря на достоверные различия частот СД2, уровень глюкозы плазмы крови был сопоставим.

Таблица 2 – Лабораторные характеристика обследованной когорты пациентов, госпитализированных с COVID-19

	Общая когорта, N = 152 [145]	Когорта с генетическим исследованием, N = 100	p
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,0 [4,5; 9,5]	5,1 [4,2; 6,8]	>0,05
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,2 [2,8; 7,4]	3,8 [2,5; 7,0]	>0,05
Нейтропения (<1,5*10 ⁹ /л), %	4,0	4,3	>0,05
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,2 [0,9; 1,6]	1,3 [1; 1,7]	>0,05
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	171,0 [136,5; 226,5]	161,5 [131,5; 198,0]	>0,05
Тромбоцитопения (<100*10 ⁹ /л), %	3,4	5,0	>0,05
СОЭ, мм/ч	28,0 [24,0; 33,0]	30,0 [26,0; 34,0]	>0,05
Гемоглобин, г/л	139,0 [129,0; 150,0]	142,0 [131,0; 154,0]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,6; 7,2]	6,1 [5,7; 6,7]	>0,05
ОХ, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,4]	4,8 [4,1; 5,8]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,1]	1,6 [1,2; 2,2]	>0,05
СРБ, мг/л	20,0 [7,9; 45,8]	20,5 [8,6; 50,6]	>0,05
ЛДГ, ед/л	315,0 [247,4; 454,0]	256,0 [211,0; 309,0]	>0,05
Ферритин, мкг/л	342,1 [187,1; 609,0]	363,0 [179,0; 643,0]	>0,05
Д-димер, мг/л	0,42 [0,29; 0,79]	0,4 [0,29; 0,62]	>0,05
САVI	8,57 ± 1,71	8,56 ± 1,45	>0,05
Повышенный САVI, %	29,6	28,6	>0,05
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73м ²	72,6 ± 16,5	73,9 ± 15,5	>0,05

Тяжесть течения заболевания определялась на основании клинических и лабораторных данных в соответствии с современными рекомендациями по лечению COVID-19 (ВМР версия 18 от 26.10.2023) [148]. 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, агитация; 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 [148]. Группу тяжелого течения составили 44 человека (44%) и средне-тяжелого течения коронавирусной инфекции 56 человек (56%).

На рисунке 5 представлено распределение частот степени поражения легочной ткани, которые достоверно не различались от показателей в общей когорте: КТ1 – 29,6%, КТ2 – 59,2%, КТ3 – 10,5, КТ4 – 0,7 ($\chi^2 = 1,008$, p=0,8).

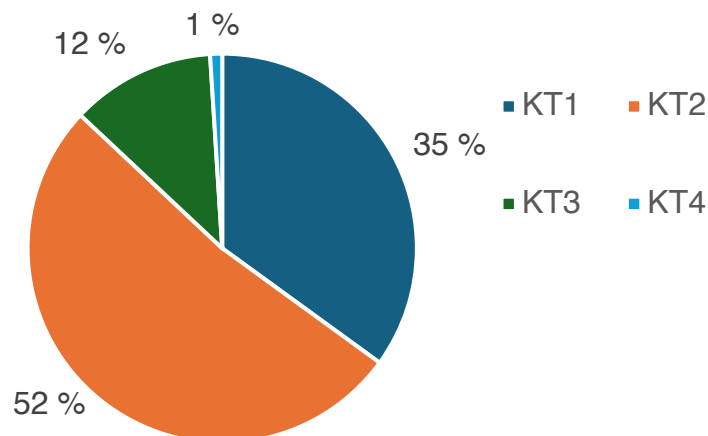


Рисунок 5 – Тяжесть поражения легких в обследованной когорте по данным МСКТ органов грудной клетки

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) [146, 147, 149] (таблица 3). Практически всем пациентам (98%) проводилась парентеральная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами: медианная доза составила 8000 анти-Ха

ME [8000; 12000] [145]. При этом 86% пациентов получали средние/терапевтические дозы антикоагулянтов [145].

Таблица 3 – Лечение пациентов в обследованной когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19

Группа препаратов	Доля пациентов в группе
Антигипертензивная терапия, %	50%
Диуретики, %	11%
Бета-адреноблокаторы, %	29%
Ингибиторы АПФ, %	19%
Антагонисты рецепторов АТ II, %	14%
Блокаторы кальциевых каналов, %	9%
Альфа1-адреноблокаторы, %	1%
Комбинированная антигипертензивная терапия, %	32%
Статины, %	8%
Антикоагулянты, %	98%
ГИБП, %	50%
Глюкокортикостероиды, %	93%

На основании собранных данных пациентов сформирована и зарегистрирована база данных «База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии, отражающая антропометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные» номер свидетельства RU2024622284 [146].

2.2. Методы обследования пациентов

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) [147, 148]. Изменения антропометрических показателей (рост и масса тела) проводились с использованием стандартизованных ростомера и весов медицинского назначения «Inner Scan V» (модель BC-545N) с расчетом ИМТ. Наличие избыточной массы тела и степени ожирения выявляли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997г. [149]. 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-anamнестических 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 [150].

Лабораторное обследование проводилось в соответствии с ВМП при COVID-19 [147,148,151,152]. Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки проводилось методом амплификации нуклеиновых кислот с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [147,148,151]. Общий и биохимический анализ крови проводились по стандартным методикам. Забор крови проводился из локтевой вены натощак как минимум через 12 часов после последнего приема пищи. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [153]. Также проводили исследование показателей липидного спектра: уровня общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ. Дислипидемия диагностировалась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) 2019 [154].

В качестве лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19 и предикторов развития цитокинового шторма использовались такие параметры как СРБ, Д-димер, ферритин и ЛДГ [151].

2.2.1. Исследование жесткости сосудистой стенки

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась оценка жесткости артериальной стенки с помощью измерения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса САVI сфигмоманометром Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике утром, после минимум 8 часов воздержания от курения, приема алкоголя и кофеин-содержащих продуктов, в положении лежа на спине. Отдельно оценивался САVI на правых и левых конечностях с вычислением результирующего САVI (среднее арифметическое значений САVI).

Для выявления группы с повышенной артериальной жесткостью у каждого пациента рассчитывалось среднее значение САVI между правой и левой руками. В качестве повышенного считался пороговый уровень $САVI \geq 9,5$ [155].

2.2.2. Эхокардиографическое исследование

Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография аппаратом Toshiba Xario 5000 по стандартной методике. Проводилась оценка размеров камер сердца (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в мм); индекса массы миокарда левого желудочка в $г/м^2$, а у лиц с избыточной массой тела в $г/м^{2,7}$; толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) в мм; систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в мм рт. ст.; систолической и диастолической функции сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в %). За гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) принимали при нормальной массе тела (ИМТ $< 25 кг/м^2$) ИММЛЖ $> 115 г/м^2$ у мужчин и $> 95 г/м^2$ у женщин, при избыточной массе тела и ожирении (ИМТ $\geq 25 кг/м^2$) ИММЛЖ $> 50 г/м^{2,7}$ у мужчин и $> 47 г/м^{2,7}$ у женщин [156].

2.2.3. Оценка степени тяжести коронавирусной инфекции методом мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости

Всем обследуемым пациентам проводилась оценка объема поражения легочной ткани методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости на аппарате TOSHIBA Aquilion PRIME (Япония). Оценка степеней поражения легких при коронавирусной инфекции по данным МСКТ органов грудной полости осуществлялась согласно общепринятой классификации [147,148,151].

2.2.4. Генетическое исследование

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 (таблица 4). 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»), включающий в себя: лизирующий раствор, осаждающий раствор, промывочный раствор, элюирующий раствор и комплект реагентов для выделения полиморфизмов АПФ1 (ALU298 I/D), АГТ (Thr174Met), АТР1 (A1166C), АТР2 (G1675A). 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 (таблица 4).

Таблица 4 – Идентификация аллелей и генотипов исследуемых вариантов генов

Ген	Праймеры	Генотипы
АГТ rs4762	AGT_174_up gatgcgcacaaggctcctgtct AGT_174_low gcacaacggctgcttcaggt AGT_174_Wt (FAM)-accaccgtggacagcag-(RTQ1) AGT_174_M (R6G)-ccaccaccatggacagca-(BHQ2)	C/C C/T T/T
АПФ1 rs1799752	ACE_up cctttctcccatttctctagacct ACE_low agaatttcagagctggaataa ACE_D (FAM)-accacataaaagtgactgtataggca-(BHQ1) ACE_I (R6G)-cacgcctgtaatcccagcact-(BHQ2)	I/I I/D D/D
АТР1 rs5186	AGTR1_1166_up aagagaacattcctctgcagcac AGTR1_1166_low tcggttcagtccacataatgc AGTR1_1166_Wt (FAM)-aagtagctaatgctcatttggtagtg-(RTQ1) AGTR1_1166_M (R6G)-aaagtagctaaggctcatttggtag-(BHQ2)	A/A A/C C/C
АТР2 rs1403543	AGTR2_1675_up ggatgaacttctgttttctgt AGTR2_1675_low agttatcataaatcagcttgcttagtgctt AGTR2_1675_Wt2 (FAM)-caaaactcctaaattatttagctgct-(RTQ1) AGTR2_1675_M (R6G)-caaaactcctgaattatttagctgct-(BHQ2)	G/G G/A A/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. В таблице 5 представлены популяционные распределения изученных ОНП.

Таблица 5 – Популяционная распространенность генотипов и аллелей генов RAS по данным открытых источников

		Аллель, %	Мировая популяция [156]	Европа [156]	Россия [158]
АГТ rs4762	Генотип, %	C/C	нет данных	нет данных	70,6
		C/T	нет данных	нет данных	26,9
		T/T	нет данных	нет данных	2,5
	Аллель, %	C	89,8	87	84,0
		T	10,2	13	16,0
АТР1 rs5186	Генотип, %	A/A	-	-	55,4
		A/C	-	-	42,0
		C/C	-	-	2,6
	Аллель, %	A	88,2	73	76,4
		C	11,8	27	23,6
АТР2 rs1403543	Генотип, %	G/G жен	нет данных	нет данных	27,2
		G/A жен	нет данных	нет данных	53,8
		A/A жен	нет данных	нет данных	19,0
	Аллель, %	G муж	49,6*	44*	55,1
		G жен			54,1
		A муж	50,4*	56*	44,9
		A жен			45,9
АПФ1 rs1799752			Италия [157]		
	Генотип, %	I/I	14,55		22,1
		I/D	45,20		50,0
		D/D	40,25		27,9
	Аллель, %	I	37,15		47,1
		D	62,85		52,9

Примечание: 1000 GPC - 1000 Genomes Project Consortium, EPOGH study – European Project On Genes in Hypertension, * данные без учета полового фактора.

Сопоставление частот полиморфизмов генов, изученных в нашем исследовании, проводилось с аллельной распространенностью, полученной из

открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation) [157]. В случае I/D полиморфизма гена АПФ1 rs1799752, данные по распространенности которого отсутствуют в каталоге, были использованы результаты исследования 825 пациентов в Италии [158]. Для сравнения с российской популяцией использовались данные, полученные в European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) в когорте из Новосибирска [159]. 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. Сопоставления с популяционными данными проводились только с частотами, представленными в работе Kuznetsova T. с соавт, в которой указаны половые различия [159].

2.3. Статистическая обработка результатов

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 непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25\%-Q75\%]$). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 , при межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий 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 [160] и haplo.stats library [161]. Для определения значимости распределения генотипов рассчитывалось уравнение Харди-Вайнберга. Статистический анализ проводился в

целом для групп, а также в зависимости от тяжести заболеваний, в том числе с поправкой на пол пациентов. Для оценки возможной связи между определенными генотипами и тяжестью заболевания были построены различные модели наследования (кодминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная, лог-аддитивная). 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

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

У 100 обследованных пациентов европеоидной расы определены частоты генотипов и отдельных аллелей четырех полиморфизмов генов, ответственных за активность PАС: АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543. В таблице 6 представлены полученные и ожидаемые частоты в соответствии с PХВ. Выявлено отклонение распределений полиморфизмов АПФ1 rs1799752 и АТР2 rs1403543 от PХВ.

Таблица 6 – Частота генотипов и аллелей полиморфизмов генов PАС у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [162]

Полиморфизм		Частота генотипов (%)			Частота аллелей (%)		p
АГТ rs4762	полученные	T/T 3	C/T 21	C/C 76	T 13,5	C 86,5	0,313
	ожидаемые	1,82	23,36	74,82			
АПФ1 rs1799752	полученные	I/I 9	D/I 15	D/D 76	I 16,5	D 83,5	<0,001
	ожидаемые	2,72	27,56	69,72			
АТР1 rs5186	полученные	A/A 62	A/C 31	C/C 7	A 77,5	C 22,5	0,267
	ожидаемые	60,06	34,88	5,06			
АТР2 rs1403543	полученные	G/G 37	G/A 26	A/A 37	G 50	A 50	<0,001
	ожидаемые	27,78	44,44	17,78			

Примечание: p – при сравнении полученных в когорте с ожидаемыми в соответствии с PХВ

Следующим этапом проведено сопоставление частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов с популяционными данными об их распределении, имеющимися в открытом доступе. Использовались частотные данные из базы 1000 Genomes Project Phase 3 [157]. Для сравнения нами отобраны данные глобальной, мировой и европейской популяции, поскольку генетические данные по российской

популяции не представлены в данном источнике (таблица 5). Помимо этого, в 1000 Genomes Project Phase 3 отсутствует информация о частотах наиболее изученного полиморфизма генов PАС – АПФ1 rs1799752, в связи с чем они взяты из исследования Palmirotta R с соавт, 2014г [158]. Для сравнения с российской популяцией использовались данные European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) в когорте из Новосибирска [159]. С учетом того, что ген АТР2 rs1403543 находится на X-хромосоме, результаты анализировались по отдельности для мужчин и женщин.

В таблице 7 представлены результаты проведенных сопоставлений.

Таблица 7 – Сопоставление частот генотипов и аллелей генов PАС среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с распространенностью в популяции [162]

			Мировая популяция [157]	Европа [157]	Россия [159]	COVID-19 (N 100), %	Значение p
АГТ rs4762	Генотип, %	C/C	-	-	70,6	76	0,572(p)
		C/T	-	-	26,9	21	
		T/T	-	-	2,5	3	
	Аллель, %	C	89,8	87	84,0	86,5	0,57(г)- 1,0(е) -0,55 (p)
		T	10,2	13	16,0	13,5	
АТР1 rs5186	Генотип, %	A/A	-	-	55,4	62	0,160(p)
		A/C	-	-	42,0	31	
		C/C	-	-	2,6	7	
	Аллель, %	A	88,2	73	76,4	77,5	0,06(г)- 0,41(е)- 0,74(p)
		C	11,8	27	23,6	22,5	

Продолжение Таблицы 7

АТР2 rs1403 543 жен	Генотип, %	G/G жен	нет данных	нет данных	27,2	24,5	0,319(p)
		G/A жен	нет данных	нет данных	53,8	47,2	
		A/A жен	нет данных	нет данных	19,0	28,3	
АТР2 rs14035 43 муж	Аллель, %	G муж	G 49,6*	G 44*	55,1	53,2	0,62(г)- 0,20(е)- 0,78(p)
		A муж			44,9	46,8	
		G жен	A 50,4*	A 56*	54,1	48,1	0,78(г)- 0,57(е)- 0,39(p)
		A жен			45,9	51,9	
АПФ1 rs1799 752	Генотип, %	Италия [158]					
		I/I	14,55		22,1	9	<0,001 (и)-<0,001 (p)
		I/D	45,20		50,0	15	
	D/D	40,25		27,9	76		
	Аллель, %	I	37,15		47,1	16,5	<0,001 (и)- <0,001 (p)
D		62,85		52,9	83,5		

Примечание: 1000 GPC - 1000 Genomes Project Consortium; EPOGHstudy – European Project On Genes in Hypertension, * данные без учета полового фактора; (г) – сравнение с глобальной популяцией; (е) – сравнение с европейской популяцией; (и) – сравнение с итальянской популяцией; (p) – сравнение с российской популяцией.

Полученные распределения генотипов АГТ rs4762, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 достоверно не отличались от популяционных, что свидетельствует о сопоставимости нашей выборки с общей популяцией по данным ОНП. Однако выявлены достоверные различия частот I/D генотипов/аллелей полиморфизма гена АПФ1 rs1799752, как с выборкой Ломбардии (Италия), так и Новосибирска (Россия) с преобладанием в обследованной нами когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19, носителей D-аллеля по сравнению с I-аллелем гена АПФ1 rs1799752. Также в нашей группе имелась достоверно более высокая

частота неблагоприятного D/D генотипа по сравнению с генотипами, включающими I-аллель (76% vs I/I+I/D 24%, χ^2 46,154, $p < 0,001$), и достоверно более низкая частота благоприятного I/I генотипа по сравнению с генотипами, включающими D-аллель (9% vs I/D + D/D 91%, χ^2 6,452, $p = 0,012$) (рисунок 6).

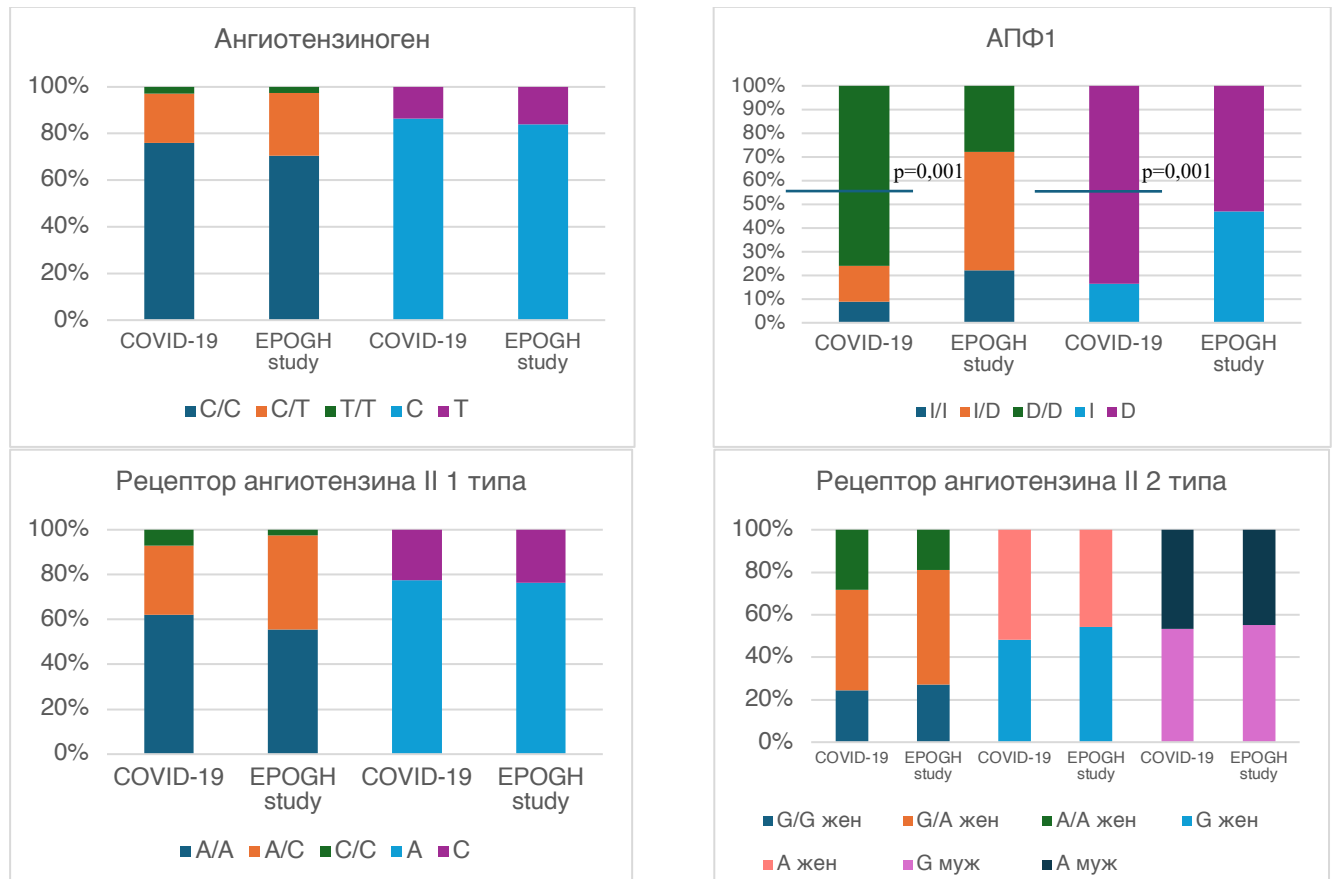


Рисунок 6 – Частоты изученных генов и аллелей РАС в обследованной когорте и популяции по данным исследования EPOGH study [159]

Проведен анализ частот распределения генотипов и аллелей генов РАС в зависимости от половой принадлежности (таблица 8). Достоверных различий частот как генотипов, так и аллелей изученных полиморфизмов генов между мужчинами и женщинами, госпитализированными с COVID-19, выявлено не было, что позволяет не учитывать данный фактор при дальнейших расчетах. При разделении на мужчин и женщин сохранялись выявленные в общей группе отличия от популяционных показателей с достоверно более частым D/D генотипом АПФ1 у больных COVID-19 мужчин и женщин. Частота остальных полиморфизмов от популяционных не отличалась.

Таблица 8 – Различия частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов RAS у мужчин и женщин, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Полиморфизм		Частота генотипов (%)			χ^2 р	Частота аллелей (%)		χ^2 р	PXB
АГТ rs4762	муж	C/C 33 (70,2)	C/T 12 (25,5)	T/T 2 (4,3)	3,352 0,188	C 82,95	T 17,05	2,098 0,148	0,366
	жен	C/C 43 (81,1)	C/T 9 (17,0)	T/T 1 (1,9)		C 89,6	T 10,4		0,918
АПФ1 rs1799 752	муж	I/I 5 (10,6)	D/I 8 (17,0)	D/D 34 (72,3)	1,332 0,514	I 19,1	D 80,8	0,907 0,341	<0,001
	жен	I/I 4 (7,5)	D/I 7 (13,2)	D/D 42 (79,2)		I 14,1	D 85,8		<0,001
АТР1 rs5186	муж	A/A 31 (66,0)	A/C 12 (25,5)	C/C 4 (8,5)	2,267 0,260	A 78,75	C 21,25	0,258 0,612	0,022
	жен	A/A 31 (58,5)	A/C 19 (35,8)	C/C 3 (5,7)		A 76,4	C 23,6		0,925
АТР2 rs1403 543	муж	G/G 25 (53,2)	-	A/A 22 (46,8)	-*	G 53,2	A 46,8	0,500 0,480	0,672
	жен	G/G 13 (24,5)	G/A 25 (47,2)	A/A 15 (28,3)		G 48,1	A 51,9		0,626

Примечание: * половые различия распределения генотипов АТР2 rs1403543 не рассчитывались ввиду отсутствия у мужчин гетерозиготного варианта генотипа.

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, отмечается достоверное отклонение распределения генотипов полиморфизма АПФ1 rs1799752 от популяционных показателей в Европе и России с преобладанием в обследованной когорте лиц с D/D генотипом и носителей D-аллеля, характеризующихся повышенной концентрацией АПІІ. Это может делать вклад в более тяжелое течение коронавирусной инфекции, потребовавшее госпитализации в стационар.

3.2. Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы с наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19

По данным литературы для пациентов с COVID-19 характерна высокая распространенность ССЗ и их факторов риска, в том числе ожирения, АГ и нарушений липидного обмена [4]. 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 РАС 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 9.

Таблица 9 – 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	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

Продолжение Таблицы 9

Сопутствующие заболевания, n (%)				
АГ, n (%)	0	51 (79,7)	18 (100)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	0	42 (65,6)	7 (38,9)	<0,001
Ожирение, n(%)	0	35 (54,7)	8 (44,4)	0,158
Избыточная масса тела, n (%)	7 (38,9)	18 (28,1)	5 (27,8)	0,156
СД 2, n (%)	0	2 (4,5)	2 (3,6)	0,734
НТГ, n (%)	1 (5,6)	3 (4,7)	0	0,054
ПИКС, n (%)	0	0	12 (66,7)	-
ФП, n (%)	0	0	9 (50)	-
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	0	3 (16,7)	-
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	2 (11,1)	5 (7,8)	9 (50,0)	<0,001
ХСН, n (%)	0	0	11 (61,1)	-
Примечание: * при сравнении с пациентами с ФР.				

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 в этой группе бета-адреноблокаторов. Имелась диспропорция частоты АГ, дислипидемии и ожирения, что обусловлено критериями отбора в группы сравнения.

Проведено сопоставление распределения вариантов изученных полиморфизмов генов PАС в трех подгруппах: без ССЗ, с ФР (с АГ и/или дислипидемией и/или ожирением) и с ССЗ. Результаты сравнения их распределения в выделенных группах представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение генотипов/аллелей генов АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 в зависимости от наличия сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Сердечно-сосудистая коморбидность	Частота генотипов N (%)			χ^2 , p	Частота аллелей (%)	Частота аллелей (%)	χ^2 , p
	C/C	C/T	T/T				
	АГТ rs4762						
	C/C	C/T	T/T		C	T	
Без (N 18)	15 (83,3)	3 (16,7)	0 (0)	17,953 0,002	91,65	8,35	5,250 0,073
ФР (N 64)	48 (75,0)	15 (23,4)	1 (1,6)		86,7	13,3	
ССЗ (N 18)	13 (72,2)	3 (16,7)	2 (11,1)		80,55	19,45	
	АПФ1 rs1799752						
	I/I	I/D	D/D		I	D	
Без (N 18)	3 (16,7)	3 (16,7)	12 (66,7)	14,755 0,006	25,05	74,95	5,014 0,082
ФР (N 64)	4 (6,3)	11 (17,2)	49 (76,6)		14,9	85,1	
ССЗ (N 18)	2 (11,1)	1 (5,6)	15 (83,3)		13,9	86,1	
	АТР1 rs5186						
	A/A	A/C	C/C		A	C	
Без (N 18)	13 (72,2)	4 (22,2)	1 (5,6)	7,490 0,113	83,3	16,7	2,043 0,361
ФР (N 64)	39 (60,9)	20 (31,3)	5 (7,8)		76,55	23,45	
ССЗ (N 18)	10 (55,5)	7 (38,9)	1 (5,6)		74,95	25,05	

Продолжение Таблицы 10

	АТР2 rs1403543						
	G/G	G/A	A/A		G	A	
Без (N 18)	9 (50,0)	3 (16,7)	6 (33,3)	23,535 <0,001	58,35	41,65	7,547 0,023
ФР (N 64)	23 (35,9)	20 (31,3)	21 (32,8)		51,55	48,45	
ССЗ (N 18)	6 (33,3)	2 (11,1)	10 (55,6)		38,85	61,15	

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 (рисунок 7).

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие ССЗ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 rs1799752, Т/Т генотипа АГТ rs4762, А/А генотипа и А-аллеля АТР2 rs1403543, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ.

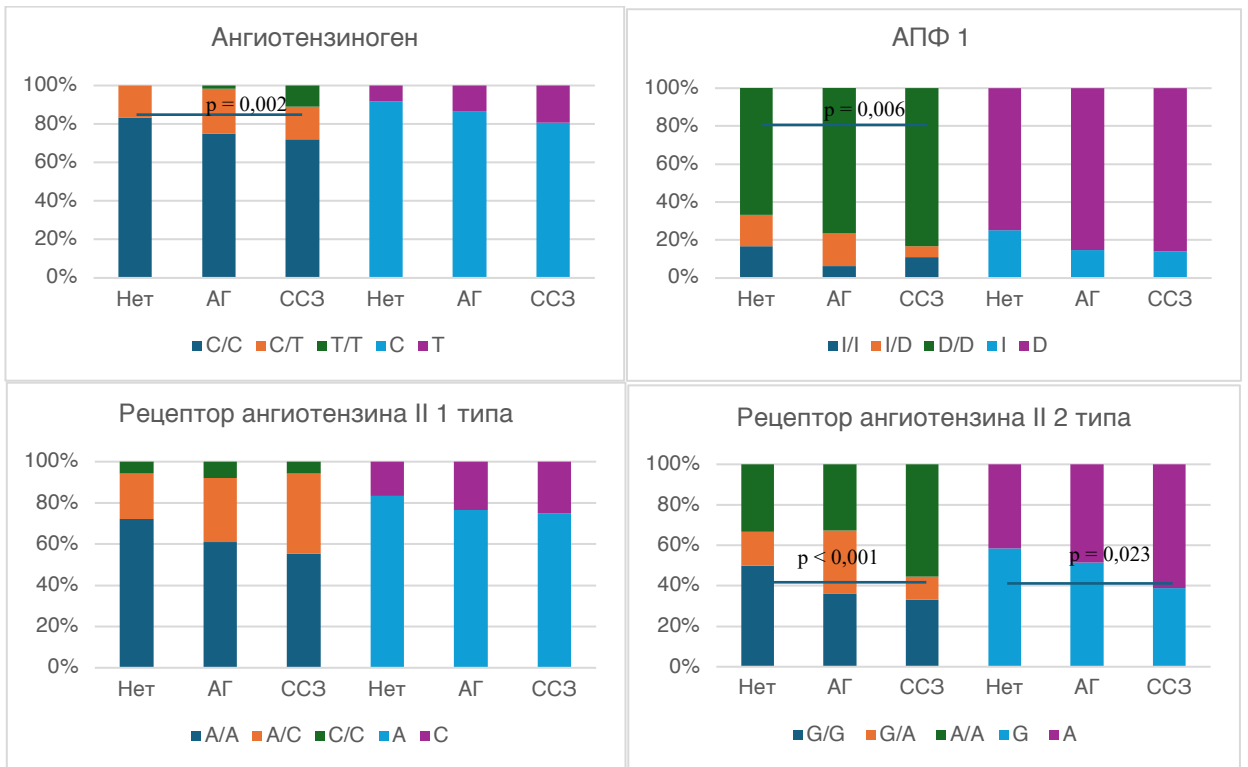


Рисунок 7 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ССЗ

3.3. Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы 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 в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение генотипов/аллелей генов АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 в зависимости от артериальной жесткости у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [163]

			Нормальная артериальная жесткость	Повышенная артериальная жесткость	Значение χ^2 и p
АГТ rs4762	Генотипы, %	C/C	70,0	75,0	3,249 0,197
		C/T	27,5	25,0	
		T/T	2,5	0	
	Аллели, %	C	83,75	87,5	0,619 0,432
		T	16,25	12,5	
РХВ, p			0,7453	0,1531	
АПФ1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	18,8	5,0	20,560 <0,001
		I/D	25,0	10,0	
		D/D	56,3	85,0	
	Аллели, %	I	31,3	10,0	14,587 <0,001
		D	68,7	90,0	
РХВ, p			<0,0001	<0,0001	
АТР1 rs5186	Генотипы, %	A/A	65,0	75,0	11,984 0,03
		A/C	30,0	12,5	
		C/C	5,0	12,5	
	Аллели, %	A	80,0	81,25	0,032 0,859
		C	20,0	18,75	
РХВ, p			0,3949	0,0002	
АТР2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	45,0	31,3	6,819 0,034
		G/A	27,5	25,0	
		A/A	27,5	43,8	
	Аллели, %	G	58,75	43,7	4,504 0,034
		A	41,25	56,3	
РХВ, p женщины			0,0001	<0,0001	

Различия распространенности полиморфных вариантов ОНП АГТ rs4762 отсутствовали. Вместе с тем, выявлены достоверные различия распределения генотипов АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени артериальной жесткости. Так, у лиц с нормальным уровнем САVI выявлена достоверно более высокая частота генотипов ОНП АТР1 rs5186, включающих А-аллель, то есть А/А+А/С по сравнению с С/С: 95,0% и 5,0% по сравнению с 87,5% и 12,5% у лиц с САVI $\geq 9,5$ (χ^2 3,907 $p=0,049$). Тем не менее, отсутствовали различия в частотах отдельных аллелей А и С ОНП АТР1 rs5186.

У пациентов с COVID-19 и повышенной артериальной жесткостью достоверно чаще выявляется D/D генотип АПФ1 rs1799752 (χ^2 20,560, $<0,001$) и D-аллель (χ^2 14,587, $<0,001$). У лиц с нормальной артериальной жесткостью отмечается достоверно более высокая частота генотипов, включающих I-аллель (I/I и I/D): 43,8 по сравнению с 15,0% в группе с повышенной жесткостью (χ^2 20,219, $p<0,001$). И в противоположность этому, у пациентов с повышенной жесткостью выявлялось достоверно более высокая частота генотипов, включающих D-аллель (D/D и I/D): 95,0 по сравнению с 81,3% в группе с нормальной жесткостью (χ^2 9,280, p 0,003).

Помимо этого, при повышенной артериальной жесткости зарегистрирована достоверно более высокая частота А/А генотипа АТР2 rs1403543: 43,8% по сравнению с 27,5% у лиц с нормальным САVI (χ^2 6,311 $p=0,013$). У больных с COVID-19 и САVI $\geq 9,5$ выявляется достоверно более высокая частота генотипов, включающих А-аллель, то есть G/A+A/A по сравнению с G/G: 68,7% и 31,3% по сравнению с 55,0% и 45,0% у лиц с нормальной артериальной жесткостью (χ^2 4,160 $p=0,042$) (таблица 11).

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем САVI $\geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 rs1799752, С/С 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 (рисунок 8).

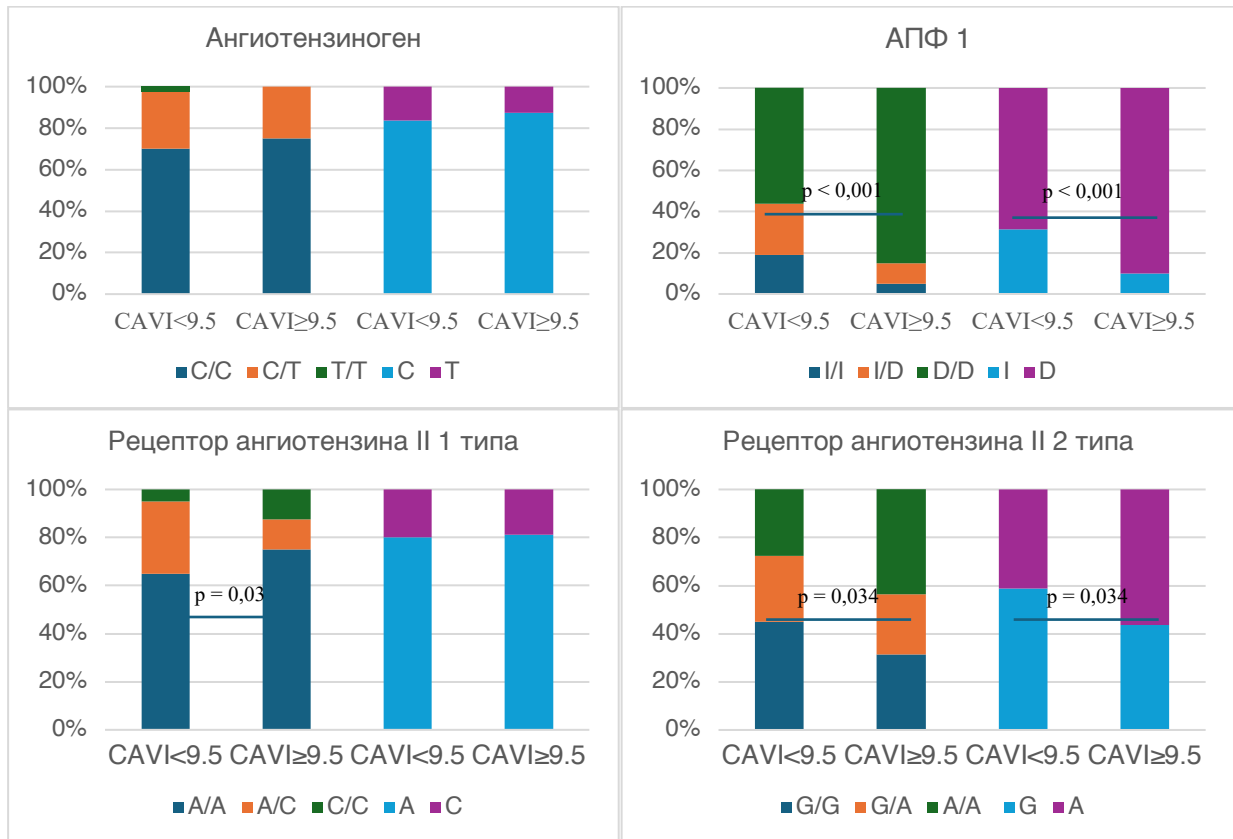


Рисунок 8 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от артериальной жесткости [163]

3.4. Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы 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 в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение генотипов/аллелей генов АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 в зависимости от наличия ГЛЖ у пациентов, госпитализированных с COVID-19

			Без ГЛЖ	ГЛЖ	Значение χ^2 и р
АГТ rs4762	Генотипы, %	C/C	81,5	70,8	5,930 <u>0,052</u>
		C/T	18,4	25,0	
		T/T	0	4,2	
	Аллели, %	C	90,8	83,3	2,829 <u>0,093</u>
		T	9,2	16,7	
РХВ, р			0,3197	0,3197	
АПФ1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	10,5	16,7	2,285 0,320
		I/D	10,6	12,5	
		D/D	78,9	70,8	
	Аллели, %	I	15,75	22,95	1,651 0,212
		D	84,15	77,05	
РХВ, р			<0,001	<0,001	
АТР1 rs5186	Генотипы, %	A/A	65,8	45,8	9,127 0,011
		A/C	26,3	45,8	
		C/C	7,9	8,4	
	Аллели, %	A	78,95	68,7	2,599 0,107
		C	21,05	31,2	
РХВ, р			0,0695	0,6339	
АТР2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	44,7	20,8	13,842 <0,001
		G/A	15,8	29,2	
		A/A	39,5	50,0	
	Аллели, %	G	52,6	35,4	6,575 0,011
		A	47,4	64,6	
РХВ, р женщины			<0,001	<0,001	

Выявлена достоверно более высокая частота А/С генотипа АТР1 rs5186 у пациентов с ГЛЖ. У этих же больных с ГЛЖ выявляется достоверно более высокая частота генотипов, включающих С-аллель, то есть А/С+С/С по сравнению с А/А: 54,2% и 45,8% по сравнению с 34,2% и 65,8% у лиц без ГЛЖ (χ^2 8,117 $p=0,005$).

При ГЛЖ зарегистрирована достоверно более высокая частота А/А генотипа АТР2 rs1403543. У больных с COVID-19 и ГЛЖ выявляется достоверно более высокая частота генотипов, включающих А-аллель, то есть G/A+A/A по сравнению с G/G: 79,2% и 20,8% по сравнению с 55,3% и 44,7% у лиц без ГЛЖ (χ^2 13,026 $p<0,001$). Помимо этого, в группе с ГЛЖ имелась достоверно более высокая частота А-аллеля по сравнению с лицами с нормальным ИММЛЖ (таблица 12).

Помимо этого, обнаружена статистическая тенденция ($p<0,1$) различий частот генотипов и аллелей АГТ rs4762 с более высокой частотой С/Т и Т/Т генотипа и Т-аллеля у пациентов с ГЛЖ. Частота обнаружения генотипов, включающих Т-аллель, то есть С/Т и Т/Т, также отличалась от частоты С/С генотипа на уровне пограничной статистической значимости (χ^2 3,365 $p=0,067$).

Различия частот генотипов и аллелей полиморфизма АПФ1 rs1799752 были далеки от статистической достоверности, что вероятно связано с глобально высоким распределением D-аллеля среди лиц с COVID-19.

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие ГЛЖ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных С/С 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 (рисунок 9).



Рисунок 9 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия ГЛЖ

3.5. Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы 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 [164]. Нами проведено сравнение уровней ЛДГ, СРБ, ферритина и Д-димера у пациентов с различными генотипами изученных генов РАС: АГТ rs4762 (таблица 13), АПФ1 rs1799752 (таблица 14), АТР1 rs5186 (таблица 15) и АТР2 rs1403543 (таблица 16). Достоверно более высокие концентрации СРБ были выявлены у пациентов с Т/Т генотипом АГТ rs4762 по сравнению с С/С и С/Т генотипами. Достоверных различий концентраций ЛДГ, ферритина и Д-димера у пациентов с разными полиморфизмами АГТ rs4762 выявлено не было.

Таблица 13 – Уровни ЛДГ, СБР, ферритина и Д-димера у больных COVID-19 с различными вариантами ОНП АГТ rs4762

	С/С	С/Т	Т/Т	р
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
Примечание: * р < 0,05 при сравнении с Т/Т генотипом				

При анализе уровней ЛДГ, СБР, ферритина и Д-димера в зависимости от полиморфизма генов АПФ1 rs1799752 достоверных различий выявлено не было (таблица 14).

Таблица 14 – Уровни ЛДГ, СБР, ферритина и Д-димера у больных COVID-19 с различными вариантами полиморфизма гена АПФ1 rs1799752

	I/I	I/D	D/D	р
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

При анализе уровней СБР в зависимости от полиморфизма генов АТР1 выявлено достоверно более высокая его концентрация при рисковом С/С генотипе. Остальные маркеры воспаления достоверно не различались (таблица 15).

Таблица 15 – Уровни ЛДГ, СРБ, ферритина и Д-димера у больных COVID-19 с различными вариантами ОНП АТР1 rs5186

	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

При анализе уровней ЛДГ, СРБ, ферритина и Д-димера в зависимости от полиморфизма генов АТР2 rs1403543 достоверных различий выявлено не было (таблица 16).

Таблица 16 – Уровни ЛДГ, СРБ, ферритина и Д-димера у больных COVID-19 с различными вариантами ОНП АТР2 rs1403543

	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 Т/Т генотипа АГТ rs4762 и С/С генотипа АТР1 rs5186 сопряжено с достоверно более высокой концентрацией СРБ, являющимся лабораторным маркером тяжести течения COVID -19.

3.6. Частота генотипов и аллелей полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от степени поражения легочной ткани

При проведении МСКТ органов грудной клетки поражение легочной ткани по классификации ВМР [164] выявлено: КТ1 у 35% обследованной группы, КТ2 – у 52%, КТ3 – у 12% и КТ4 – у 1 пациента (1%) (рисунок 5 из материалов и методов). В связи с малой частотой КТ4 для дальнейшего анализа были сформированы две подгруппы: с КТ1-2 и КТ 3-4 (таблица 17). При анализе распределения вариантов ОДП генов РАС у пациентов с КТ3-4 выявлено достоверно большая частота Т/Т генотипа АГТ rs4762 и G/G генотипа АТР2 rs1403543 при одинаковом распределении С и Т аллелей данного полиморфизма.

Таблица 17 – Распределение частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов РАС у пациентов в зависимости от степени поражения легочной ткани при COVID-19

			КТ1-2 (N 87)	КТ3-4 (N 13)	Значение χ^2 и р
АГТ rs4762	Генотипы, %	C/C	66 (75,9)	10 (76,9)	19,515 <0,001
		C/T	20 (22,9)	1 (7,7)	
		T/T	1 (1,2)	2 (15,4)	
	Аллели, %	C	87,35	80,75	1,339 0,248
		T	12,65	19,25	
	РХВ, р			0,659	<0,001
АПФ1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	7 (8,1)	2 (15,4)	2,464 0,292
		I/D	13 (14,9)	12 (15,4)	
		D/D	67 (77,0)	9 (69,2)	
	Аллели, %	I	15,6	23,1	1,561 0,212
		D	84,4	76,9	
	РХВ, р			<0,001	<0,001

Продолжение Таблица 17

АТР1 rs5186	Генотипы, %	A/A	54 (62,1)	8 (61,5)	0,083 0,960
		A/C	27 (31,0)	4 (30,1)	
		C/C	6 (6,9)	1 (7,7)	
	Аллели, %	A	77,6	76,9	0,029 0,866
		C	22,4	23,1	
РХВ, р			0,431	0,232	
АТР2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	28 (32,2)	9 (69,2)	29,602 <0,001
		G/A	25 (28,7)	1 (7,7)	
		A/A	34 (39,1)	3 (23,1)	
	Аллели, %	G	46,55	73,1	14,857 <0,001
		A	53,45	26,9	
РХВ, р			<0,001	<0,001	

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, более тяжелые формы коронавирусной инфекции по данным МСКТ (КТ3-4) сопряжены с более высокой частотой неблагоприятных Т/Т генотипа АГТ rs4762, А/А генотипа и А-аллеля АТР1 rs1403543, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ.

3.7. Частота генотипов и аллелей полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от степени тяжести COVID-19

В зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 (ЧДД, СРБ, SpO₂ и гемодинамическая нестабильность) [164] были выделены группа с тяжелым (44 человека) и средне-тяжелым течением коронавирусной инфекции (56 человек). Основные клинические и демографические характеристики групп представлены в таблице 18. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, уровням САД, ДАД и ЧСС. Имелись значимые различия ЧДД, SpO₂ и степени 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 [162].

Таблица 18 – Основные клинические и демографические характеристики групп пациентов в зависимости от тяжести COVID-19[162]

Параметры	Общая группа (n=100)	Тяжелое течение (n=44)	Средне- тяжелое течение (n=56)	p
Возраст, лет	58,5 [50,5; 69,0]	59,5 [49,5; 70,0]	56,5[51,5;68,0]	0,409
Пол муж, n (%)	49 (49)	21 (47,7)	28 (50)	0,778
САД, мм рт.ст.	125 [120; 134]	129,5 [120; 134,5]	125 [120; 132]	0,661
ДАД, мм рт.ст.	80 [74; 84]	80 [74,5; 85]	80 [75; 84]	0,883
ЧСС, уд./мин	80 [75; 88,5]	84 [78,5; 90,0]	80,0 [74,0;88,0]	0,154
ЧДД, /мин	22 [21; 23,5]	23 [22; 24]	22 [21; 22]	0,0004
SpO ₂ , %	94 [92; 96]	92 [91; 93]	96 [95; 97]	<0,0001
СРБ, мг/л	20,5 [8,6; 50,6]	32,6 [19,1; 80,8]	13,4 [5,3; 29,6]	<0,0001
Ферритин, мкг/л	363,0 [7,0; 50,55]	468,5 [271,0; 894,5]	268,0 [148,0; 492,0]	0,0004
Д-димер, мг/л	0,4 [0,29; 0,62]	0,46 [0,29; 0,74]	0,36 [0,29;0,56]	0,148
КТ-тяжесть поражения легких, %	25 [15; 35]	30 [25; 45]	20 [15; 30]	0,0001

Продолжение Таблицы 18

Сопутствующие заболевания, n (%)				
АГ, n (%)	69 (69)	30 (68,2)	39 (69,6)	0,760
Дислипидемия, n (%)	49 (49)	24 (54,6)	25 (44,6)	0,158
Ожирение, n(%)	43 (43)	21 (47,7)	22 (39,3)	0,200
СД 2, n (%)	4 (4)	2 (4,5)	2 (3,6)	0,734
ИБС, n (%)	12 (12)	6 (13,6)	6 (10,7)	0,522
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	16 (16)	9 (20,5)	7 (12,6)	0,133
ХСН, n (%)	11 (11)	4 (9,1)	7 (12,5)	0,367
Примечание: р при сравнении группы тяжелого и средне-тяжелого течения, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, КТ – компьютерная томография, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений.				

Несмотря на отсутствие достоверных различий возраста и полового состава групп с тяжелым и средне-тяжелым течением COVID-19 проведен анализ зависимости степени тяжести от данных факторов. С этой целью построены уравнения логистической регрессии, в которых в качестве зависимой переменной использована степень тяжести заболевания, в качестве предикторов – мужской пол и возраст. В таблицах 19 и 20 представлены ОШ, 95% ДИ и р-значение для однофакторного и многомерного регрессионного анализа. Как видно из полученных результатов, достоверная связь тяжести коронавирусной инфекции с полом и возрастом в данной выборке отсутствовала.

Таблица 19 – Результаты однофакторного регрессионного анализа связи пола и возраста с тяжестью течения COVID-19

Индекс	Фактор	ОШ	Нижний ДИ	Верхний ДИ	р значение
1	Возраст	1,01	0,98	1,05	0,467
2	Мужской пол	1,05	0,48	2,33	0,897

Таблица 20 – Результаты многофакторного регрессионного анализа связи пола и возраста с тяжестью течения COVID-19

Фактор	ОШ	Нижний ДИ	Верхний ДИ	р-значение
	0,3383628	0,0373953	2,838410	0,3228001
Мужской пол	1,1285436	0,5005170	2,557877	0,7704642
Возраст	1,0135841	0,9797014	1,049605	0,4395462

Были сопоставлены частоты различных генотипов и аллелей изученных генов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (таблица 21). Выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей ОНП АГТ rs4762. Более того они соответствовали PХВ. Для I/D аллелей гена АПФ1 rs1799752 обнаружено достоверное отклонение от PХВ как в группе тяжелого, так и среднетяжелого течения заболевания аналогичное различиям, выявленным в общей группе больных, госпитализированных с COVID-19 (таблица 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 PХВ (таблица 21). 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 PХВ. У женщин, госпитализированных с COVID-19, имелись достоверные различия частот генотипов ОНП АТР2 rs1403543, хотя распределение А и G аллелей не различалось.

Таблица 21 – Распределение частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов у пациентов с тяжелым и средне-тяжелым COVID-19 [162]

			Тяжелое течение (N 44)	Средне-тяжелое течение (N 56)	Значение χ^2 и p
АГТ rs4762	Генотипы, %	C/C	72,8	78,6	2,246 0,325
		C/T	22,7	19,6	
		T/T	4,5	1,8	
	Аллели, %	C	84,15	88,4	0,374 0,415
		T	15,85	11,6	
	РХВ, p			0,277	0,544
АПФ1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	11,4	7,1	1,259 0,533
		I/D	15,9	14,3	
		D/D	72,7	78,6	
	Аллели, %	I	19,35	14,25	0,581 0,341
		D	80,65	85,75	
	РХВ, p			0,004	0,008
АТР1 rs5186	Генотипы, %	A/A	52,3	69,6	9,341 0,009
		A/C	36,4	26,8	
		C/C	11,4	3,6	
	Аллели, %	A	70,4	83,0	4,705 0,031
		C	29,6	17,0	
	РХВ, p			0,468	0,642
АТР2 rs1403543 Мужчины	Аллели, %	G	47,6	57,7	2,007 0,157
		A	52,4	42,3	
	РХВ, p			0,000	0,000

Продолжение Таблицы 21

АТР2 rs1403543 Женщины	Генотипы, %	G/G	26,1	23,3	10,570 0,006
		G/A	56,5	40,0	
		A/A	17,4	36,7	
	Аллели, %	G	54,35	43,3	2,654 0,104
		A	45,65	56,7	
РХВ, p			0,572	0,454	

Изучено распределение вариантов полиморфизмов генов РАС в зависимости от тяжести течения COVID-19 при различных моделях наследования (таблица 22).

Таблица 22 – Связи АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 генотипов с риском развития тяжелого течения COVID-19 при различных вариантах наследования (с поправкой на возраст и пол)

Локус	Модель	Группа		ОШ (95% ДИ)	p- значе ние	AIC
		Средне- тяжелое течение	Тяжелое течение			
АГТ rs4762	Кодоминантный	44/11/1	32/10/2			
	Доминантный (C/C vs C/T+T/T)	44/12	32/12	1,36 (0,53- 3,44)	0,522	144,2
	Рецессивный (C/C+C/T vs T/T)	55/1	42/2	2,35 (0,20- 27,42)	0,483	144,1
	Супердоминантный (C/C+T/T vs C/T)	45/11	34/10	1,21 (0,46- 3,20)	0,706	144,4
	Log-аддитивный	56	44	1,37 (0,62- 3,01)	0,438	144,0

Продолжение Таблицы 22

АПФ1 rs17997 52	Кодоминантный	44/8/4	32/7/5			
	Доминантный (D/D vs I/D+I/I)	44/12	32/12	1,28 (0,50-3,30)	0,606	144,3
	Рецессивный (D/D+I/D vs I/I)	52/4	39/5	1,55 (0,38-6,27)	0,535	144,2
	Супердоминантный (D/D+I/I vs I/D)	48/8	37/7	1,06 (0,35-3,25)	0,914	144,6
	Log- аддитивный	56	44	1,23 (0,65-2,32)	0,528	144,2
АТР1 rs5186	Кодоминантный					
	Доминантный (A/A vs A/C+C/C)	39/17	23/21	2,22 (0,96-5,11)	<u>0,059</u>	141,0
	Рецессивный (A/A+A/C vs C/C)	54/2	39/5	4,25 (0,74-24,47)	<u>0,085</u>	141,6
	Супердоминантный (A/A+C/C vs AC)	41/15	28/16	1,58 (0,67-3,74)	0,297	143,5
	Log- аддитивный	56	44	2,08 (1,06-4,07)	0,029	139,8
АТР2 rs14035 43	Кодоминантный					
	Доминантный (A/A vs G/A+G/G)	22/34	15/29	1,36 (0,58-3,20)	0,478	144,1
	Рецессивный (A/A+G/A vs G/G)	35/21	28/16	1,00 (0,42-2,37)	0,992	144,6
	Супердоминантный (A/A+G/G vs G/A)	43/13	31/13	1,62 (0,56-4,66)	0,372	143,8
	Log-аддитивный	56	44	1,10 (0,69-1,76)	0,699	144,4

Оценены кодоминантный, доминантный, рецессивный, супердоминантный и log-аддитивный варианты наследования. Для ОНП АТР1 rs5186 получена статистическая тенденция к более частому наличию генотипов, включающих С-аллель, в группе тяжелого течения заболевания при доминантной и рецессивной моделях наследования: ОШ 2,22 (95% ДИ 0,96-5,11 p 0,059) и ОШ 4,25 (95% ДИ

0,74-24,47 р 0,086) соответственно. Помимо этого, выявлены достоверные различия для log-аддитивной модели (ОШ 2,08, 95% ДИ 1,06-4,07, р 0,029), которая представляет собой генетическую модели, используемую при изучении связей между генетическими вариантами. В этой модели генетический эффект считается логарифмически аддитивным при изучении дихотомических признаков, что означает, что вероятность заболевания увеличивается экспоненциально по мере увеличения числа минорных аллелей.

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 23. Из всех возможных гаплотип DCG достоверно чаще встречался среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 (р 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, р<0,05).

Таблица 23 – Анализ гаплотипов генов АПФ1, АТР1 и АТР2 и их частоты у пациентов с тяжелым и средне-тяжелым COVID-19 [165]

Гаплотипы			Частоты			р-значение
АПФ1 rs179975 2	АТР1 rs5186	АТР2 rs140354 3	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

Продолжение Таблицы 23

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, А/А генотипа и А-аллеля АТР2 rs1403543 у женщин, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ (рисунок 10). Анализ гаплотипов трех изученных генов РАС (АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543), позволил выделить гаплотип DCG, для которого характерно тяжелое течение коронавирусной инфекции.

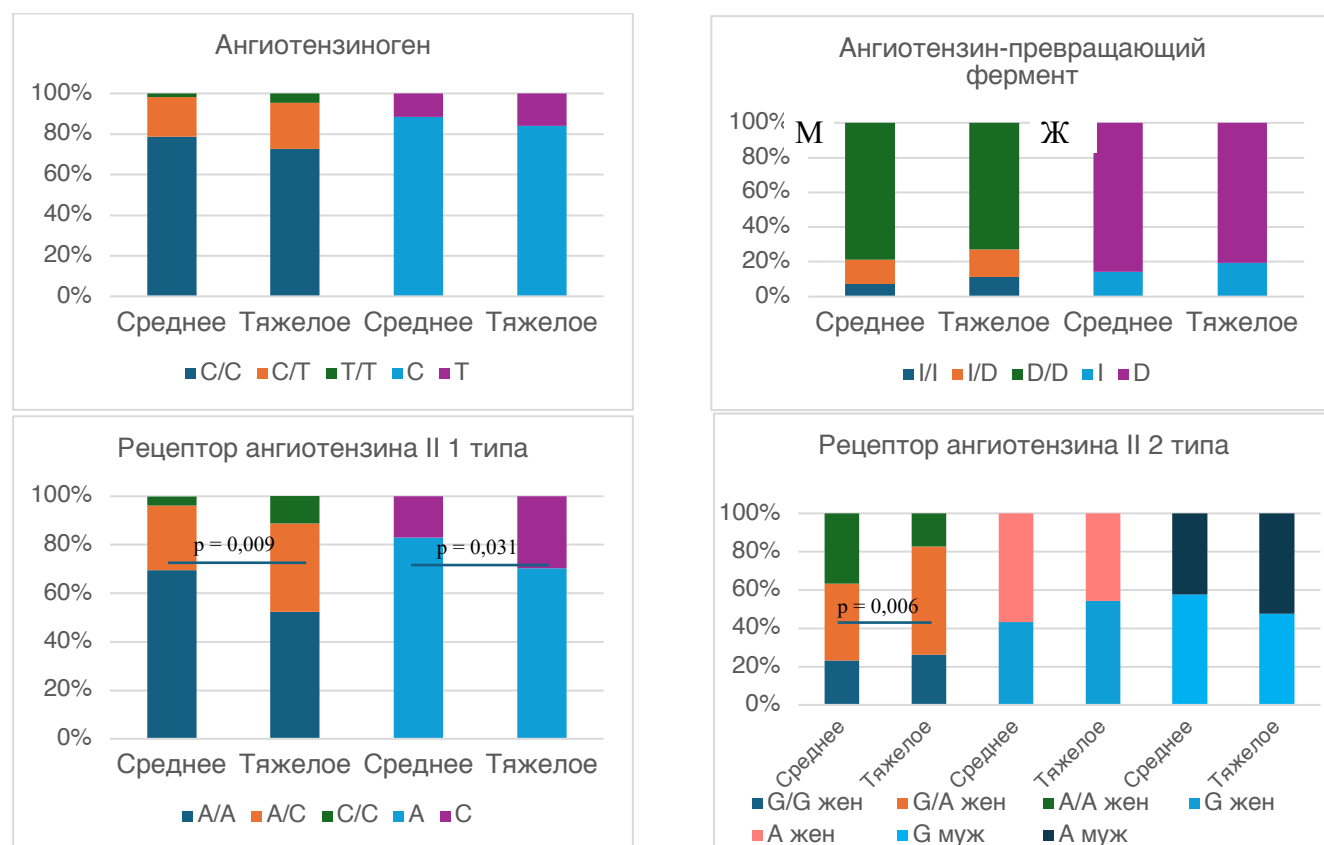


Рисунок 10 – Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с тяжелым и средне-тяжелым течением COVID-19

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция 2019г. привела к тектоническим сдвигам в экономической и социальной сферах. Высокая летальность и распространенность осложнений привели к беспрецедентным карантинным мерам и объявлению Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемии. Столь значимое явление стало основанием для всплеска научного интереса к патогенезу COVID-19, поиску подходов к диагностике, прогнозированию исходов и лечению данного заболевания. Несмотря на официальное завершение пандемии, заболеваемость COVID-19 остается достаточно высокой, с существенными показателями летальности и потребности в госпитализации среди лиц из групп высокого риска, к которым относятся люди пожилого возраста, больные АГ, ССЗ, ХБП и ожирением [3,4]. Помимо этого, имеет значение развитие постковидного состояния у значительной части переболевших, в особенности лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска [166].

Патогенез COVID-19 тесно связан с PAC, поскольку проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы АПФ2 с участием сериновой протеазы мембранного типа II (TMPRSS2), что приводит к блокаде АПФ2 вирусными частицами со снижением его функциональной активности. Это реализуется в глобальной дисфункции PAC со сдвигом в сторону классической оси (АПФ1→АТ II→АТР1) и подавлением контрегуляторной оси (АПФ2→АТ 1-7→АТР2, MAS-P), что приводит к прогрессированию воспаления, тромбообразованию, вазоконстрикции и оксидативного стресса. Данные эффекты PAC универсальны для ряда инфекционных процессов помимо COVID-19, а также для ССЗ. Именно это лежит в основе того, что больные ССЗ составляют значимую группу риска неблагоприятного исхода COVID-19.

Гены PAC характеризуется существенным полиморфизмом, а их различные варианты связаны с повышенным риском развития и более тяжелого течения ССЗ. Так, D-аллель и генотипы гена АПФ1, включающие его, характерны для более высокой концентрации АТII и более тяжелого течения АГ, ИБС и эклампсии.

Аналогичным образом, рисковыми аллелями являются Т-аллель гена АГТ, С-аллель гена АТР1 и А-аллель гена АТР2.

Тесная патогенетическая связь COVID-19 и РАС поднимает вопрос о необходимости изучения полиморфизма генов РАС при инфекции SARS-CoV2. С учетом отсутствия подобных работ в нашей стране нами в первую очередь была изучена частота аллелей и генотипов среди пациентов с коронавирусной инфекцией и сопоставлена с доступными популяционными данными и ожидаемыми в соответствии с РХВ.

Нами изучены генетические полиморфизмы генов АГТ rs4762, АПФ1 rs1799752, АТР1 rs5186 и АТР2 rs1403543 в когорте 100 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19.

Нами показана достоверно более высокая частота I/D и D/D генотипов и неблагоприятного в плане развития ССЗ D-аллеля гена АПФ1 rs1799752 среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Было проведено сравнение как с ожидаемым на основании РХВ распределением, так и популяционными данными. Популяционные данные были получены из открытого источника, в котором приведены аллельные частоты в глобальной мировой популяции и европейской популяцией [157]. Данные по распределению частот аллелей гена АПФ1 rs1799752 в открытых данных отсутствуют, в связи с чем для сравнения были взяты показатели, опубликованные в работе итальянских ученых в 2014г [158]. Однако, известно, что распределение частот генотипов подвержено вариабельности в зависимости от региона исследования и этнической принадлежности участников. Так, I/I генотип гена АПФ1 широко распространен в Азии и существенно реже встречается в Европе, при противоположной ситуации с рисковым D-аллелем [134]. В связи для сопоставления с российской популяцией были взяты данные из European Project On Genes in Hypertension (EPOGH), в рамках которого были получены частоты генотипов РАС в когорте из Новосибирска [159].

Полученные нами данные позволяют предположить, что D-аллель и D/D-генотип предрасполагают к большей вероятности заболевания COVID-19. Полиморфизм гена АПФ1 rs1799752, проявляющийся делецией Alu-повтора,

сопровождается существенным повышением экспрессии гена АПФ1 и повышению концентрации АПФ1 в организме [158]. Имеются данные, что повышение уровня АПФ1 происходит уже при гетерозиготном статусе (I/D) и наиболее высоким является у лиц с гомозиготным D/D генотипом rs1799752, при котором концентрация АПФ1 в два раза выше, чем при I/I генотипе. Показана связь D/D генотипа с широким спектром ССЗ, в том числе ИБС и инфарктом миокарда [167,168], ГЛЖ и гипертонической болезнью [169], ХБП и болезнью Альцгеймера [170].

Впервые значимость полиморфизма гена АПФ1 rs1799752 при коронавирусной инфекции была продемонстрирована в работе Gemmati D с соавт. [132]. Авторами было показано, что D/D полиморфизм гена АПФ1 сопровождался более тяжелым течением заболевания и более высокими показателями смертности среди пациентов европеоидной расы, что связывалось с гиперактивацией РАС.

Однако существенным результатом нашего исследования стало отклонение распределения частот генотипов АПФ1 rs1799752 от РХВ и от популяционных показателей как в Италии, так и России. Этот факт может быть связан с большей распространенностью D-аллеля гена АПФ1 среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Подтверждением этому являются результаты Yamamoto N с соавт. об отрицательной корреляции I/I генотипа АПФ1 с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [134]. Сходные данные о достоверно большей частоте I/D и D/D генотипов среди симптомных больных COVID-19 по сравнению с бессимптомными получены в исследовании Cafiero C. с соавт. [16]. В мета-анализе Gupta K. с соавт. (2022г) также была выявлена большая распространенность D-аллеля среди пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными случаями [144]. Важным моментом является географическая составляющая исследований, включенных в метаанализ Gupta K. с соавт. Следует подчеркнуть, что из 13 входящих в метаанализ исследований 6 были выполнены в странах Ближнего Востока (Иране, Саудовской Аравии, Ливане, Турции и Ираке), 3 в Италии и Испании, по одному в Китае, Германии, Греции и Чехии. Известна этническая и

региональная вариабельность генетических показателей [157], что поднимает вопрос необходимости проведения аналогичных работ в нашей стране.

Известна связь определенных полиморфных вариантов RAS с риском развития и тяжестью ССЗ. В нашей когорте частота ряда сердечно-сосудистых факторов риска оказалась выше, чем в популяции. Так, АГ выявлена у 68% нашей выборке по сравнению с 53,9% в российской популяции по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФЗ [171], ожирения 43% по сравнению с популяционными 30% среди мужчин и 39,5% среди женщин [172,173]. Это может отражать повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, требующих госпитализацию, с наличием ССЗ и их факторов риска. Среди включенных в нашу когорту пациентов у 12% был зарегистрирован ПИКС в анамнезе, у 11% имелась ХСН, у 9% - фибрилляция предсердий, у 3% в анамнезе был ОНМК.

В нашей работе у пациентов с ССЗ у пациентов, госпитализированных с COVID-19, оказалась достоверно более высокая частота неблагоприятных D/D-генотипа АПФ1 rs1799752, T/T генотипа АГТ rs4762, A/A генотипа и A-аллеля АТР2 rs1403543, для которых по данным литературы характерны более высокая распространенность и более тяжелое течение АГ и ССЗ. Таким образом, наша выборка, несмотря на наличие COVID-19 и в целом более высокую частоту рискованного D/D-генотипа АПФ1, отражает общепопуляционные тренды в связи определенных полиморфизмов генов RAS с наличием и более тяжелым течением ССЗ.

Патогенетические основы данной связи в том числе обусловлены более высоким риском развития поражений органов-мишеней у пациентов с неблагоприятными генотипами и аллелями RAS, что показано как в литературе, так и в нашей работе.

Артериальная жесткость представляет собой важный предиктор сердечно-сосудистых событий [174]. Повышение ее маркеров, в том числе скорости пульсовой волны, САVI, индекса аугментации отмечается при большинстве ССЗ, а также у лиц с такими метаболическими нарушениями, как ожирение и сахарный диабет. В связи с этим артериальная жесткость рассматривается как раннее

проявление поражения сосудистой стенки, предшествующее атеросклеротическим процессам.

Повышение артериальной жесткости у пациентов с коронавирусной инфекцией продемонстрировано в ряде работ [174-180]. В работе Szeghy R. с соавт. (2021) и Ratchford S. с соавт. (2021) выявлено повышение ее маркеров (соответственно аортального индекса аугментации и скорости пульсовой волны) у молодых пациентов с COVID-19 без сопутствующих ССЗ [174,175]. В исследованиях Schnaubelt S. (2021) и Faria D. (2023) зарегистрированы достоверно более высокие показатели скорости пульсовой волны у пациентов с COVID-19 в сочетании с СД и АГ [176,177]. Эти данные, полученные в небольших выборках, подтверждены и в бóльших группах в работах Stamatelopoulos K. с соавт. (2021) [178,179] и Podzolkov. V.I. с соавт (2024) [180]. Подтверждена независимая от других факторов связь между повышением САVI и COVID-19, что свидетельствует о значимости коронавирусной инфекции для артериальной жесткости, которая является прогностическим фактором ССЗ [180].

Классическая ось PAC (АПФ – АП II – АТР1) является важным компонентом поражения сосудистой стенки при ССЗ [30]. Ангиотензин II представляет собой мощный провоспалительный и профибротический агент, реализующий свои эффекты в сосудистой стенке посредством моноцитарного белка-хемоаттрактанта 1, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и ряда других биологически активных веществ [23]. Активность и биодоступность АП II во многом определяется полиморфизмом генов АПТ, АПФ1, АПТ1 и АПТ2. Показана связь D/D генотипа с широким спектром ССЗ, в том числе ИБС и инфарктом миокарда [181,168], ГЛЖ и АГ [169], ХБП и болезнью Альцгеймера. Имеются данные о достоверно большей частоте генотипов A/C или C/C гена АТР1 rs5186, T-аллеля гена АПТ rs4762, G/Aи A/A генотипов АТР2 rs1403543 у лиц с АГ, ИБС и беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми людьми [60,111,182].

Одним из механизмов этой связи может быть более высокая артериальная жесткость у лиц с неблагоприятными генотипами полиморфных вариантов генов PAC. В ряде работ показана связь D/D генотипа полиморфизма ACE1 rs1799752 с

повышенной скоростью пульсовой волны и эндотелиальной дисфункцией [79], большей толщиной комплекса интима-медиа бедренной артерии [80], а также С/С генотипа АТР1 rs5186 с повышением скорости пульсовой волны [103,104], в том числе по данным проспективного исследования [105].

В нашей работе у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, независимо от уровня САVI выявлена достоверно более высокая частота D/D и I/D генотипов и D-аллеля гена АПФ1 rs1799752 по сравнению с европейской и российской популяцией, что описано нами ранее [162]. Подобная высокая распространенность неблагоприятных генотипов АПФ1 у пациентов с COVID-19 описана и в других работах [132]. В нашей выборке у лиц с повышенной артериальной жесткостью выявлена достоверно более высокая частота неблагоприятных с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза частота D/D генотипа АПФ1 rs1799752, генотипов АТР1 rs5186, включающих А-аллель, и А/А генотипа АТР2 rs1403543. Эти генетические особенности могут быть одним из механизмов формирования более высокой жесткости у пациентов с коронавирусной инфекцией, что может быть дополнительным к возрасту фактором, усугубляющим прогноз после COVID-19. По данным проспективных исследований высокие скорость пульсовой волны и индекс аугментации могут сохраняться в течение 1 года после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 с неизвестным в последующем прогнозом в отношении нормализации маркеров артериальной жесткости [183,184]. Это требует длительного наблюдения за пациентами, перенесшим COVID-19, с целью оценки состояния сосудистой стенки.

Таким образом, наличие определенных неблагоприятных генотипов АПФ1, АТР1 и АТР2 может способствовать формированию более высокой артериальной жесткости при COVID-19, которая представляет собой предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Складывается впечатление, что наличие D/D генотипа АПФ1, А-аллеля гена АТР1 и А/А генотипа АТР2 в сочетании с COVID-19 можно рассматривать в качестве немодифицируемого

фактора риска повышения жесткости сосудистой стенки наряду с таким значимым фактором, как возраст.

Еще одним предиктором сердечно-сосудистого прогноза является ГЛЖ. В нашей работе она была выявлена у 39% обследованной когорты больных COVID-19. У этих пациентов наличие ГЛЖ оказалось сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных С/С 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.

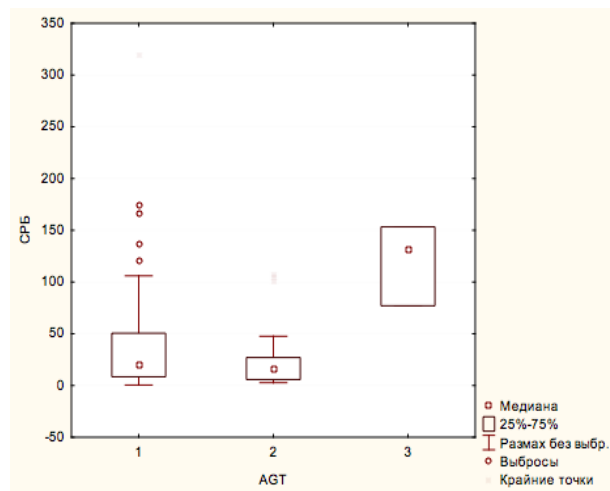
По данным литературы существует независимая от уровня АД и ИМТ связь D/D-генотипа АПФ1 с ГЛЖ [185]. Еще в одной работе с участием 176 пациентов с АГ и ХСН с сохранной фракцией выброса при разделении группы на лиц с и без ГЛЖ были выявлены достоверные различия распределения генотипов АПФ1 rs4343 и rs4291 [186]. Однако, в нашей работе такая связь отсутствовала, что вероятно связано с высокой частотой рискованного D/D-генотипа в когорте больных COVID-19 в целом.

С другой стороны, выявленные в нашей работе различия частот генотипов АТР1 и АТР2 нашли подтверждение в литературных данных. Так, описан о более низкий риск повышенной артериальной жесткости и ГЛЖ у лиц с протективными аллелями более редкого ОНП rs4524238 гена АТР1: ОШ наличия ГЛЖ составило 0,344 ($P = 0,003$) [95]. В эксперименте на самцах крыс с нокаутом гена АТР2 выявлено замедление развития ГЛЖ и фиброза миокарда при хроническом введении АПГ по сравнению с животными с сохранным геном АТР2 [115]. Эти результаты подтверждаются клиническими данными о структурных изменениях левого желудочка у молодых мужчин с АГ, ассоциированных с полиморфизмом гена АТР2 [116], в связи с чем его наличие предлагается потенциально использовать в качестве генетического предиктора ГЛЖ [117].

И наконец, помимо формирования у лиц с рискованными генотипами РАС артериальной жесткости и ГЛЖ, предрасполагающих к неблагоприятному сердечно-сосудистому исходу, существенное значение может иметь формирование у них более выраженного воспалительного ответа и цитокинового шторма при

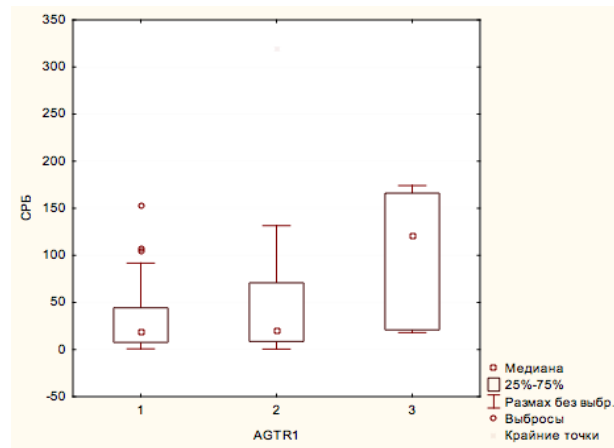
COVID-19. Известно, что важным патогенетическим эффектом классической оси РАС АГТ-АПФ1-АТII-АТР1 является повышение проницаемости сосудистой стенки, стимуляция цитокинового ответа и воспалительной реакции [25].

В нашей работе у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие неблагоприятного Т/Т генотипа АГТ rs4762 и С/С генотипа АТР1 rs5186 оказалось сопряжено с достоверно более высокой концентрацией СРБ (рисунок 11-12), являющимся лабораторным маркером тяжести течения COVID-19, что может быть дополнительным патогенетическим фактором, участвующим в формировании симптомокомплекса COVID-19.



Примечание: 1 – С/С генотип АГТ, 2 – С/Т генотип АГТ, 3 – Т/Т генотип АГТ.

Рисунок 11 – Концентрации С-реактивного белка у пациентов с различными генотипами АГТ rs4762



Примечание: 1 – А/А генотип АТР1, 2 – А/С генотип АТР1, 3 – С/С генотип АТР1.

Рисунок 12 – Концентрации С-реактивного белка у пациентов с различными генотипами АТР1 rs5186

С целью выявления связей между частотой ОНП и клиническим течением коронавирусной инфекции нами были сформированы две группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 44 пациента с тяжелым и 56 пациентов с умеренно тяжелым течением COVID-19.

В нашем исследовании D/D-генотип АПФ1 достоверно чаще встречался по сравнению с популяционным распределением и РХВ как в группе с умеренно тяжелым, так и тяжелого течения COVID-19. Различий частоты I/D полиморфизма гена АПФ1 между группами тяжелого и умеренно тяжелого течения заболевания выявлено не было.

Наши данные совпадают с результатами опубликованного в 2022г систематическом обзоре и мета-анализе Gupta К. с соавт. Авторытакже не подтвердили связи полиморфизма АПФ1 rs1799752 с тяжестью течения COVID-19 [144]. Однако, при сопоставлении инфицированных пациентов с группой контроля (здоровыми) отмечались аналогичными нашим результаты с более высокой частотой D/D-генотипа.

Еще один ген, участвующий в формировании активности РАС, для которого были выявлены различия распределении своих полиморфных вариантов, - ген АТР1 rs5186. Частота С-аллеля оказалась в нашей когорте достоверно чаще у пациентов с тяжелым течением COVID-19: 29,6% по сравнению с 17% в группе умеренно тяжелого течения заболевания. Ген АТР1 кодирует рецепторы первого типа к АТ-II,

расположенные в эндотелии сосудов и опосредующие все основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II [187]. Наличие мутантного аллеля С в данном полиморфизме приводит к повышенной чувствительности АТР1 к нормальному уровню АТ II и, следовательно, к более высоким цифрам АД. Исследования показали, что лица, страдающие АГ, достоверно чаще имеют генотип А/С или С/С гена АТР1 по сравнению со здоровыми людьми [182]. В нашей работе выявлено, что при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем ОШ тяжелого течения COVID-19 составляет 2,092 (95% ДИ 1,066-4,108), что подтверждает концепцию участия полиморфизма генов РАС в формировании более тяжелого течения COVID-19.

Еще два ОНП, изученных в нашей работе и имеющих существенное значение для функционирования РАС: гена АГТ и АТР2. В нашей работе частоты ОНП АГТ rs4762 соответствовали РХВ и не различались между группами госпитализированных пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19.

Ген АТР2 также имеет важное значение для функционирования РАС и сердечно-сосудистой заболеваемости. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1675 сопровождается изменением регуляции экспрессии гена. Аллель G связан с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества АТР2, что приводит к эффектам противоположным АТ II, а именно вазодилатации, натриурезу, замедлению гипертрофии гладкомышечных клеток. С другой стороны, у носителей аллеля А (генотипов А/А и G/А) отмечается повышение риска развития АГ, осложнений беременности и ишемической болезни сердца за счет уменьшения экспрессии АТР2 и смещения функциональной активности РАС в сторону АТР1 [111]. В нашей работе частоты ОНП АГТ rs4762 и АТР2 rs1403543 соответствовали РХВ и не различались между группами госпитализированных пациентов с тяжелым и умеренным течением COVID-19. Ген АТР2 находится в X-хромосоме, в связи с чем распределение его полиморфных вариантов имеет гендерные особенности. В нашей работе частоты аллелей ОНП АТР2 rs1403543 отклонялись от РХВ у мужчин как с тяжелым, так и среднетяжелым течением COVID-19. У женщин с различным

течением COVID-19 выявлено достоверное различие распределения генотипов rs1403543 (χ^2 10,570, p 0,006).

Полиморфизм генов компонентов PAC при коронавирусной инфекции изучен в ряде работ. Некоторые авторы связывают различия частот полиморфных вариантов генов у пациентов с COVID-19 и контрольной группы, с симптомным и бессимптомным течением заболевания с различной распространенностью ССЗ в этих подгруппах, что может, как описано выше, быть обусловлено определенным полиморфизмом генов АГТ, АПФ1, АТР1 и АТР2 [17]. Однако, в нашей работе в группах госпитализированных пациентов с тяжелым и умеренно тяжелым течением COVID-19 частота таких коморбидных состояний как АГ, ИБС, СД, ХБП и ХСН не различалась.

Оценка связи полиморфизма АТР1 rs5186 с коронавирусной инфекцией изучена в существенно меньшем количестве работ. В мета-анализе Gupta K. с соавт. с включением результатов трех исследований из Ирана, Испании и Италии показана достоверное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 при сопоставлении А-аллеля и С-аллеля (ОШ 1,49 95%ДИ 1,13-1,98 p=0,005) [144], что согласуется с полученными нами результатами. Значение полиморфизма АГТ2 rs1403543 при COVID-19 практически не изучено. В единственной работе Jevnikar K et al 2022 была выявлена пограничная связь между АА генотипом SNP АГТ2 rs1403543 и наличием COVID-ассоциированной ретинопатией у мужчин (p=0,05) [143].

Проведенный в нашей работе анализ сочетания аллелей SNP генов PAC выявил, что гаплотип DCG чаще встречается при тяжелом течении COVID-19, повышая риск его развития в 3,996 раз. В связи с этим данной аллельное сочетание может использоваться в качестве предиктора развития более тяжелых форм коронавирусной инфекции.

Взаимосвязь активности PAC с вероятностью заражения SARS-CoV2 и тяжестью течения COVID-19 может быть двоякой (рисунок 13). С одной стороны, снижение уровня АПФ2 вследствие блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеазой 17 может способствовать снижению трансформации АТ I и II в АТ 1-9 и 1-7 соответственно

и смещению активности РАС в сторону синтеза АТ II и усиления его эффектов [8]. С другой стороны, как подтверждается данными Caruto I. с соавт., ангиотензин II, действуя на АТР1, может существенно повышать уровень АПФ2 посредством мРНК и тем самым потенцировать активность SARS-CoV2 [188]. Таким образом, высокая экспрессия АТР1 при наличии С-аллеля полиморфизма rs5186 особенно в условиях высокой концентрации АПФ1 у пациентов с преобладанием D-аллеля гена АПФ1 rs1799752 способно существенно повысить активность РАС при активной фазе COVID-19.

В нашем исследовании на примере госпитализированных пациентов с COVID-19 показана достоверно более высокая частота D-аллеля АПФ1 rs1799752 по сравнению с популяционной. Наличие А-аллеля гена АТР1 rs5186 у госпитализированных больных COVID-19 связано с наличием тяжелого течения коронавирусной инфекции при отсутствии различий частот коморбидных ССЗ. Определенными ограничениями нашей работы является относительно небольшая выборка и отсутствие амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19.

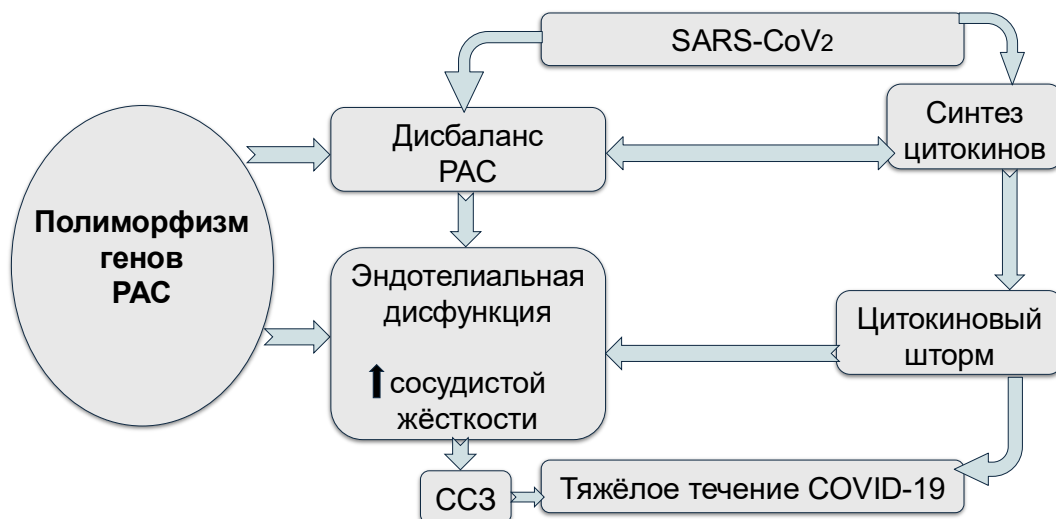


Рисунок 13 – Патогенетические связи полиморфизма РАС с течением COVID-19

К ограничениям нашей работы можно отнести одномоментный характер нашего исследования, отсутствие контрольной группы и относительно небольшой объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выполненном нами одномоментном, одноцентровом, когортном исследовании, в котором приняли участие пациенты, госпитализированные с COVID-19, была продемонстрирована связь рисковых аллелей и генотипов генов PАС, а именно АГТ, АПФ1, АТР1 и АТР2 с наличием у них ССЗ, а также таких сердечно-сосудистых маркеров, как артериальная жесткость и ГЛЖ.

Помимо этого, обнаружена, что при COVID-19 чаще, чем в популяции встречается рисковый D-аллель гена АПФ1. Концентрация С-реактивного белка у лиц с неблагоприятными генотипами генов АГТ и АТР1 была достоверно выше по сравнению с другими генотипами. Продемонстрированы достоверные различия частот аллелей и генотипов АТР1 и АТР2 при средне-тяжелом и тяжелом течении COVID-19, что позволило рассчитать гаплотипы, при которых повышается вероятность более тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Таким образом, поиск генетических маркеров социально значимых заболеваний, к которым относится и COVID-19, может найти свое место в современной стратегии раннего выявления и профилактики развития заболеваемости. Полученные нами данные позволяют предположить, что полиморфизм генов компонентов PАС, а именно D-аллель АПФ1 rs1799752 и С-аллель АТР1 rs5186 могут использоваться для стратификации с целью выявления лиц, у которых возможно развитие более тяжелого COVID-19.

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 A/A 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 T/T 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 C/C ($p = 0,024$). У пациентов с C/C 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 A/A ($p = 0,041$).
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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АПФ1 – ангиотензин-превращающий фермент 1

АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2

АТ – ангиотензин

АТ II – ангиотензин II

АТР1 – антагонист рецепторов типа 1 к ангиотензину II

АТР2 – антагонист рецепторов типа 2 к ангиотензину II

ВМР – временные методические рекомендации

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

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

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОХ – общий холестерин

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

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

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

HR – hazard ratio

OR – odds ratio

SARS-CoV-2 - оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus, вызывающий COVID-19

TMPRSS2 – сериновая протеаза мембранного типа 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects /D.M. Mizurini, E.D. Hottz, P.T. Bozza, R.Q. Monteiro // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – №8. – P. 785738.
2. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. - №2. – P. 120-128.
3. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. / В.И. Подзолков, А.И. Тарзимова, А.Е. Брагина, [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. – Т. 17. - №6. – С. 825-30.
4. 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, [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2023. – Vol. 19. - №1. – P. 4-10.
5. Dessie, Z.G. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z.G. Dessie, T. Zewotir // *BMC Infectious Diseases*. - 2021. – Vol. 21. - №1. – P. 855.
6. Heterogeneity and Risk of Bias in Studies Examining Risk Factors for Severe Illness and Death in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Degarege, Z. Naveed, J. Kabayundo, D. Brett-Major // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11. - №5. – P. 563.
7. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications /T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. - №19. – P. 1798-1800.
8. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System / P.P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. - №1. – P. 68-78.
9. The Effect of ACE I/D Polymorphisms Alone and With Concomitant Risk Factors on Coronary Artery Disease / A. Amara, M. Mrad, A. Sayeh, [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24. - №1. – P. 157-163.

10. Маркель, А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент / А.Л. Маркель // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №10. – С. 133-139.
11. Genetic Polymorphism in Angiotensinogen and Its Association with Cardiometabolic Diseases / M. Shahid, K. Rehman, M.S.H. Akash, [et al.] // Metabolites. - 2022. – Vol. 12. - №12. – P. 1291.
12. Agt gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X. Li, Q. Li, Y. Wang, [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2012. – Vol. 14. - №4. – P. 354-359.
13. Мустафина, О.Е. Ассоциация полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с эссенциальной артериальной гипертензией у русских и татар из Башкортостана / О.Е. Мустафина, Т.Р. Насибуллин, Э.К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36. - №4. – С. 467-71.
14. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: A mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin, [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2007. – Vol. 81. - №2. – P. 405-413.
15. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene / G. Kobashi, A. Hata, K. Ohta, [et al.]. // Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 49. - №4. – P. 182-186.
16. Angiotensin system polymorphisms' in SARS-COV-2 positive patients: Assessment between symptomatic and asymptomatic patients: A pilot study / C. Cafiero, F. Rosapepe, R. Palmirota, [et al.] // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2021. - № 14. - P. 621-629.
17. Association between angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-II receptor 1 (AGTR1) polymorphisms and covid-19 infection in the southeast of Iran: A preliminary case-control study / H.R. Kouhpayeh, F. Tabasi, M. Dehvari, [et al.] // Translational Medicine Communications. – 2021. – Vol. 6. - №1. – P. 26.

18. The Role of ACE, ACE2, and AGTR2 Polymorphisms in COVID-19 Severity and the Presence of COVID-19-Related Retinopathy /K. Jevnikar, L. Lapajne, D. Petrovič, [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13. - № 7. – P. 1111.
19. Tigerstedt, R. Niere und Kreislauf / R. Tigerstedt, P.G. Bergman // *Skandinavisches Archiv Für Physiology*. – 1898. – Vol. 8. - №1. – P. 223–271.
20. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem/ R.A. Santos, K.B. Brosnihan, M.C. Chappell [et al.]// *Hypertension*. – 1988. – Vol. 11. - №2. – Pt. 2. - P. I153-7
21. Identification of angiotensin II receptor subtypes/ A.T. Chiu, W.F. Herblin, D.E. McCall, [et al.]// *Biochemical and Biophysical Research Communication*. – 1989. – Vol. 165. - № 1. – P. 196–203.
22. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes/ S. Whitebread, M. Mele, B. Kamber, M. de Gasparo // *Biochemical and Biophysical Research Communication*. – 1989. – Vol. 163. – P.284–291.
23. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms/ R.A.S. Santos, G.Y. Oudit, T. Verano-Braga, [et al.]// *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology*. – 2019. – Vol. 316. – № 5. – P. H958–H970.
24. Classical and Counter-Regulatory Renin-Angiotensin System: Potential Key Roles in COVID-19 Pathophysiology/ M. Almutlaq, A.A. Alamro, F. Alroqi. [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology Open*. – 2021. – Vol. 3. - № 8. – P. 1060-1074.
25. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies./ S. Patel, A. Rauf, H. Khan. [et al.]// *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 94. – P. 317–325.
26. Yamada, T. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death / T. Yamada, M. Horiuchi, V. J. Dzau // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1996. – Vol. 93. – P. 156-160.
27. Takimoto-Ohnishi, E. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body / E. Takimoto-Ohnishi, K. Murakami // *Journal of Physiological Sciences*. – 2019. – Vol. 69. - № 4. – P. 581–587.

28. Hsueh, W.A. Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension/ W.A. Hsueh, K. Wyne // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13. - № 4. – P. 224-37.
29. Fountain, JH. *Physiology, Renin Angiotensin System*. / JH Fountain, J Kaur, SL Lappin. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/> (дата обращения 28.01.2025).
30. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions/ С.Н. Wu, S. Mohammadmoradi, J.Z. Chen, H. Sawada, [et al.] // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38. - № 7. – P. 108-116.
31. Thethi, T. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome/ T. Thethi, M. Kamiyama, H. Kobori // *Current Hypertension Reports*. – 2012. – Vol. 14. - № 2. – P. 160-9.
32. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II/ C. Darimont, G. Vassaux, G. Ailhaud, [et al.] // *Endocrinology*. – 1994. – Vol. 135. - № 5. – P. 2030–6.
33. Weiland, F. Variety of angiotensin receptors in 3T3-L1 preadipose cells and differentiated adipocytes/ F. Weiland, E.J. Verspohl // *Hormones and Metabolism Research*. – 2008. – Vol. 40. - № 11. – P. 760–6.
34. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity / V. Van Harmelen, P. Ariapart, J. Hoffstedt, [et al.] // *Obesity Research*. – 2000. – Vol. 8. - № 4. – P. 337–41.
35. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Ф.Р. Абдулкадирова, А.С. Аметов, Е.В. Доскина, Р.А. Покровская // *Ожирение и метаболизм*. – 2014. - №2. – С.8-12.
36. Yim, H.E. Renin-Angiotensin system - considerations for hypertension and kidney/ H.E. Yim, K.H. Yoo // *Electrolyte Blood Press*. – 2008. – Vol. 6. - № 1. – P. 42-50.
37. Cowan, B.R. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin system blockade/ B.R. Cowan, A.A.Young// *Current Hypertension Reports*. – 2009. – Vol. 11. - № 3. – P. 167-72.

38. Rosei, E.A. Chapter 47. The Effects of Hypertension on the Structure of Human Resistance Vessels/ E.A. Rosei, D. Rizzoni. In: *Comprehensive Hypertension*, Editor(s): Gregory Y.H. Lip, John E. Hall. – USA: Mosby, 2007. - P. 579-589. – ISBN 0323039618. – Текст: непосредственный.
39. Navar, L.G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function/ L.G. Navar // *Current Opinion Nephrology Hypertension*. – 2014. – Vol. 23. - №1. – P. 38-45.
40. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis/ K.C. Doerschug, A.S. Delsing, G.A. Schmidt, [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. - №1. – P. R24.
41. Angiotensin II acutely increases arterial stiffness as monitored by cardio-ankle vascular index (CAVI) in anesthetized rabbits/ K. Sakuma, A. Shimoda, H. Shiratori, [et al.] // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 140. - №2. – P. 205-209.
42. Palombo, C. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications/ C. Palombo, M. Kozakova // *Vascular Pharmacology*. – 2016. – Vol. 77. – P. 1-7.
43. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD / A.V. Poznyak, D. Bharadwaj, G. Prasad, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. - № 13. – P. 6702.
44. Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role/K. Lindpaintner, M. Jin, M.J. Wilhelm, [et al.] // *Circulation*. – 1988. – Vol. 77. –Suppl. 1. – P. 18-23.
45. Bader, M. Tissue rennin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy / M. Bader // *Annual Review Pharmacology and Toxicology*. – 2010. - №50. – P. 439-465.
46. Increased Angiotensin-Converting Enzyme Activity in Coronary Artery Specimens From Patients With Acute Coronary Syndrome/ S. Hoshida, J. Kato, M. Nishino, [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 630- 638.
47. Effects of renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitors on coronary atherosclerotic plaques: The PARADIGM registry /C.Williams, D. Han, H. Takagi, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2023. – Vol. 383. – P. 117301.

48. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач, [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. - №11. – С. 6162.
49. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention / I.Savelieva, N. Kakouros, A. Kourliouros, [et al.] // Europace. – 2011. – Vol. 13. - №3. – P. 308-28.
50. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Cancer:/S.H. Lee, R.W. Park, S. J. Shin, [et al.] // A Population-Based Cohort Study Using a Common Data Model Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12. - №2. – P. 263.
51. Angiotensin I-converting enzyme genotypes and angiotensin II receptors. Response to therapy/ J.L. Dieguez-Lucena, P. Aranda-Lara, M. Ruiz-Galdon, [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 98–103.
52. Dickson, M.E. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen/ M.E. Dickson, C.D. Sigmund // Hypertension. – 2007. – Vol. 48. – P. 14–20.
53. Баранов, В.С. Геном человека, «недостающая» наследственность и генетический паспорт / В.С. Баранов // Медицинская генетика. – 2011. – № 9. – С. 3-10.
54. Genotype–phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W.S. Watkins, S.C. Hunt, G.H. Williams, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 28. - № 1. – P. 65–75.
55. Gnickenig, G. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part II: AT1 Receptor Regulation/ G. Gnickenig, D.G. Harrison // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 530-536.
56. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study/ H. Kondo, T. Ninomiya, J. Hata, [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2015. – Vol. 22. - № 4. – P. 390-403.
57. Елькина, А.Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как

генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – Приложение 1S. – С.4143.

58. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X. Li, Q. Li, Y. Wang, [et al.] // Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2013. – Vol. 14. - № 4. – P. 354-359.

59. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke / H-K. Park, M-C. Kim, S-M. Kim, [et al.] // Experimental and Therapeutical Medicine. – 2013. – Vol. 5. - № 1. – P. 343-9.

60. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / H-K. Kim, H. Lee, J.T. Kwon, [et al.] // Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2015. – Vol. 16. - № 4. – P. 712-719.

61. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis/H. Zhao, R. Zhao, Sh. Hu, [et al.] // Bioscientific Reports. – 2020. – Vol. 40. - № 7. – P. BSR20201414.

62. Wang, W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis/ W.Z. Wang // Journal of Geriatric Cardiology. – 2013. – Vol. 10. - № 1. – P. 59-65.

63. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 polymorphisms in endothelial lipase gene with risk of coronary artery disease and lipid levels in a Chinese/ G. Cai, B. Zhang, C. Ma, [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. - № 9. – P. 0162727.

64. Relationship between M235T and T174M polymorphisms in angiotensin gene and atrial fibrillation in Uyghur and Han populations of Xinjiang, China/ B. Kuken, Y. Yang, Zh. Liu, [etal.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2020. – Vol. 13. - № 8. – P. 2065-2074.

65. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene/ G-C. Ma, Y-C. Chen, W-J. Wu, [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2019. – Vol. 9. - № 4. – P. 185.

66. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей/ Л.М. Самоходская, Е.Е. Старостина, А.В. Сулимов, [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. - №2. – С. 32-39.
67. Liu, N. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis / N. Liu, Y. Wang // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2019. – Vol. 20. - №1. – P. 1470320318823927.
68. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 5. – С. 282-285.
69. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women /M. Aung, T .Konoshita, J. Moodley, [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology. – 2017. – Vol. 215. – P. 180-7.
70. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population / E. Alaei, M .Mirahmadi, M. Ghasemi, [et al.] // Annual Human Genetics. – 2019. – Vol. 83. - № 6. – P. 418-25.
71. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels / L. Tiret, B. Rigat, S. Visviki, [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 1992. – Vol. 51. – P. 197-205.
72. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat, C. Hubert, F. Alhenc-Gelas, [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1990. – Vol. 86. – P. 1343-1346.
73. Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension Analysis of the Pattern /D.D. Patel, D.N. Parchwani, N .Dikshit, [et al.] // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2022. – Vol. 37. - № 1. – P. 18-28.
74. Сафроненко, А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии / А.В. Сафроненко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 1. – С. 28-34.

75. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений / А. С. Козлова, Т. Л. Лебедь, Ю. В. Малиновская [и др.] // Экологический вестник. – 2014. – Т. 2. - №28. – С. 42-9.
76. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension / H. Gong, L. Mu, T. Zhang, [et al.] // Journal of Genetics. – 2019. – Vol. 98. – P. 1.
77. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients / D.S. Pinheiro, R.S. Santos, P.C.BV Jardim, [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. - № 8. – P. 0221248.
78. Association of angiotensin-converting enzyme I/D and α -actinin-3 R577X genotypes with metabolic syndrome risk factors in Korean children / K. Kim, N. Ahn, J. Park, [et al.] // Obesity Research in Clinical Practice. – 2016. – Vol. 10. - № 1. – P. 125-132.
79. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBAs субклиническими изменениями артериальной стенки/ А.А. Акопян, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско, [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. - № 3. – С. 57-65.
80. Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population / E.J. Balkestein, J.G. Wang, H.A. Struijker-Boudier, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2002. – Vol. 20. - № 8. – P. 1551-61.
81. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy / N. Iwai, N .Ohmichi, Y .Nakamura, M. Kinoshita [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90. - № 6. – P. 2622-8.
82. Мулерова, Т.А. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев/ Т.А. Мулерова, Д.П. Цыганкова, М.Ю. Огарков // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. - № 2. – С. 190-197.

83. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS) /L.M. Procopciuc, A. Sitar-Tăut, D. Pop, [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 21. - № 5. – P. 414-418.
84. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome / B. Xi, R. Ruiter, J. Chen, [et al.] // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61. - № 6. – P. 891-897.
85. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population / G .Mittal, V. Gupta, S.F. Haque, [et al.] // *Chinese Medical Journal (Engl)*. – 2011. – Vol. 124. - № 1. – P. 45-48.
86. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults / S. Fiatal, E. Szigethy, G. Széles, [et al.] // *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. – 2011. – Vol. 12. - № 4. – P. 531-538.
87. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects / C.L. Herrera, W. Castillo, P .Estrada, [et al.] // *Archive of Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 60. - № 3. – P. 190-198.
88. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population / M.A. Caro-Gomez, C.A. Naranjo-González, N. Gallego-Lopera, [et al.] // *Gene*. – 2018. – Vol. 677. – P. 198-210.
89. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in Turkish patients / S. Simsek, S. Tekes, A. Turkyilmaz, [et al.] // *Journal of Endocrinology Investigations*. – 2013. – Vol. 36. - № 10. – P. 860-863.
90. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome / T.Y. Zotova, A.P. Kubanova, M.M. Azova, [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 161. - № 3. – P. 334-338.

91. Sousa, A.C. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population / A.C. Sousa, R.P. Reis, A. Pereira // *Acta Medica Portuguesa*. – 2018. – Vol. 31. - № 10. – P. 542-50.
92. Qian, X. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population / X. Qian, D. Guo, H. Zhou // *Genetic Testing of Molecular Biomarkers*. – 2018. – Vol. 22. - № 2. – P. 90-7.
93. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension / M.M. Semianiv, L.P. Sydoruk, V.S. Dzhuryak, [et al.] // *Journal of Medical Life*. – 2021. – Vol. 14. - № 6. – P. 782-789.
94. Мельникова, Л. В. Полиморфизм А1166С гена AGTR1 и состояние внутрипочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2й степени / Л. В. Мельникова, Е. В. Осипова, О.А. Левашова // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. - № 3. – С. 5-10.
95. Association between AT1 receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension patients: a prospective cohort study / H. Ou, D. Liu, G. Zhao, [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2022. – Vol. 22. - № 1. – P. 571.
96. Хидирова, Л.Д. Роль полиморфизма гена AGTR1 в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью / Л.Д. Хидирова, З.М. Осмиева // *Медицинский алфавит*. – 2022. - № 30. – С. 1218.
97. Безменова, И.Н. Полиморфизм 1166А>С гена AGTR1 как маркер метаболических нарушений в популяции жителей-северян / И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова // *Ожирение и метаболизм*. – 2023. – Т. 20. - № 4. – С. 330-337.
98. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population / M. Razbekova, A. Issanov, M.Y. Chan, [et al.] // *BMJ Nutrition and Preventive Health*. – 2021. – Vol. 4. - № 1. – P. 90-101.

99. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism Predicts Development of Hypertension and Metabolic Syndrome / P. Palatini, G. Ceolotto, F. Dorigatti, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 22. - № 2. – P. 208–214.
100. ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. / T.S. Ahluwalia, M. Ahuja, T.S. Rai, [et al.] // *DNA Cell Biology*. – 2009. – Vol. 28. - № 3. – P. 141-150.
101. ACAC β gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes / V.N. Shah, B.S. Cheema, R. Sharma, [et al.] // *Molecular Cellular Biochemistry*. – 2013. – Vol. 372. - № 1-2. – P. 191-198.
102. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms / P. Prasad, A.K. Tiwari, K.P. Kumar, [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 7. - № 1. – P. 42.
103. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A. Benetos, S. Gautier, S. Ricard [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. - № 4. – P. 698-703.
104. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness / O.Jr. Mayer, J. Filipovský, M. Pesta, [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2008. – Vol. 22. - № 2. – P. 111-8.
105. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study / A. Benetos, A. Giron, L. Joly [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 26. - № 12. – P. 1421-7.
106. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система / А. Т. Шаханова, Н. Е. Аукенов, А. У. Нуртазина // *Наука и образование*. – 2018. – № 1. – С. 116-30.
107. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г. И. Костюченко, О. Г. Вьюн, Л. А. Костюченко // *Журнал научных статей “Здоровье и образование”*. – 2017. – Т. 19. - № 10. – С. 106-8.

108. Мартынович, Т.В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Мартынович Татьяна Валерьевна; ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. – Саратов, 2015. – 22 с.
109. Abd El-Aziz, T.A., Association of angiotensin II type I and type II receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome / T.A. Abd El-Aziz, R.H. Mohamed, N.A.Rezk // *Molecular Biology Reports*. – 2014. – Vol. 41. - № 2. – P. 1027-33.
110. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid / I.A. Deckers, P.A. van den Brandt, M. van Engeland, [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136. - № 5. – P. 1104-16.
111. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting / M. Zhu, M .Yang, J. Lin, [et al.] // *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. – 2017. – Vol. 18. - № 1. – P. 1470320316688774.
112. X-linked angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism -1332A/G in male patients with essential hypertension / M. Zivković, T. Djurić, O. Stancić, [et al.] // *ClinChimActa*. – 2007. – Vol. 386. - № 1-2. – P. 110-3
113. Ассоциация полиморфизмов генов артериальной гипертензии с риском развития внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста / В.А. Качнов, В.В. Тыренко, С.Н. Колюбаева, [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. - 2020. – Т. 22. - №3. – С. 18-22
114. Полиморфизм +1675G>А гена AGTR2 ассоциирован с развитием ишемического инсульта /Т.А. Стецкая, А.В. Полоников, В.О. Солдатов, [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2017. - № 3. – С. 33–36.

115. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension /S. Ichihara, T. Senbonmatsu, E. Jr. Price, [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. - № 3. – С. 346-51.
116. Schmieder, R. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans / R. Schmieder // *Journal of American College of Cardiology*. – 2001. – Vol.37. - № 1. – P. 175–182.
117. Carstens, N. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure / N. Carstens // *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. – 2011. – Vol. 12. - №3. – P. 274–280.
118. К вопросу о клиническом значении полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии / А.Е. Мирошников, Н.О. Поздняков, С.О. Поздняков // *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн*. – 2016. - № 1-2 – С. 24.
119. Glaucoma Gene Research Group. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population / K. Hashizume, Y. Mashima, T. Fumayama, [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2005. – Vol. 46. - № 6. – P. 1993-2001.
120. *The Renin-Angiotensin System in Cancer, Lung, Liver, and Infectious Diseases; Advances in Biochemistry in Health and Disease* / S.K. Bhullar, P.S. Tappia, N.S. Dhalla. Switzerland: Springer, 2023. – 498p. – ISBN 978-3-031-23620-4. – Текст: непосредственный.
121. Vitiello, A. Correlation Between Renin Angiotensin System and Infectious Disease / A. Vitiello, F. Ferrara, M. Boccellino. In book: *The Renin Angiotensin System in Cancer, Lung, Liver and Infectious Diseases*. Switzerland: Springer, 2023. – 498p. – ISBN 978-3-031-23620-4. – Текст: непосредственный.
122. Role of Renin-Angiotensin System in Acute Lung Injury Caused by Viral Infection / Y.L. Gao, Y. Du, C. Zhang, [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 3715-3725.

123. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension / G.Yang, Z. Tan, L. Zhou, [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. - №1. – P. 51-58.
124. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19/ P.Zhang, L. Zhu, J. Cai, [et al.] // *Circulation Research*. – 2020. – № 126. – P. 1671-1681.
125. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / R .Baral, V. Tsampasian, M. Debski, [et al.] // *JAMA Network*. – 2021. – Vol. 4. - № 3. – P. 213594.
126. de Simone, G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers / G. de Simone: official site. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (дата обращения 28.01.2025).
127. Association between angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-II receptor 1 (AGTR1) polymorphisms and COVID-19 infection in the southeast of Iran: a preliminary case-control study / H.R. Kouhpayeh, F. Tabasi, M. Dehvari, [et al.] // *Translational Medicine Communications*. – 2021. – Vol. 6. - № 1. – P. 26.
128. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy /D. Batlle, J. Wysocki, K. Satchell // *Clinical Science*. – 2020. – Vol. 134. - № 5. – P. 543-545.
129. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome / C.A. Devaux, J.M. Rolain, D. Raoult // *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. – 2020. – Vol. 53. - № 3. – P. 425-435.

130. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом / О.К. Викулова, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 3. – С. 242-249.
131. Влияние компонентов ренин-ангиотензиновой системы, полиморфизма rs2106809 гена ACE2 и терапии блокаторами PАС на тяжесть течения COVID-19 / З.Т. Зураева, О.К. Викулова, Н.М. Малышева, [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2023. – Т. 69. - № 4. – С. 21-31.
132. Gemmati, D. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of ReninAngiotensin-System in COVID-19 / D. Gemmati, V. Tisato // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11. - № 9. – P. E1044.
133. ACE deletion allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and mortality rate: An epidemiological study in the Asian population. Clin / A. Patia, H. Mahtob, S. Padhia, A.K. Panda // Chimica Acta. – 2020. – Vol. 15. – P. 455–458.
134. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype / N. Yamamoto, Y. Ariumi, N. Nishida, [et al.] // Gene. – 2020. – Vol. 758. – P. 144944.
135. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis / W. Saengsiwaritt, J. Jittikoon, U. Chaikledkaew, W. Udomsinprasert // Reviews in Medical Virology. – 2022. – Vol. 32. - № 4. – P. 2323.
136. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is associated with pneumonia risk: a meta-analysis / W. Nie, Y. Zang, J. Chen, [et al.] // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2014. – Vol. 15. - № 4. – P. 585-92.
137. ACE I/D but not AGT (-6)A/G polymorphism is a risk factor for mortality in ARDS / M. Adamzik, U. Frey, S. Sixt, [et al.] // European Respiratory Journal. – 2007. – Vol. 29. – P. 482–488.
138. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome / J.S. Jerng, C.J. Yu, H.C. Wang, [et al.] // Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 34. – P. 1001–1006.

139. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role / C. Calabrese, A. Annunziata, A. Coppola, [et al.] // *Frontiers Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 1136
140. Aljamali, M. Association of ACE2 Rs2074192 and Rs233574 and AGT Rs699 Gene Polymorphisms with Obesity and Disease Severity In A Cohort Of COVID-19 Affected Syrians / M. Aljamali // *Syrian Journal for Science and Innovation*. – 2024. – Vol. 2. – Is. 2. – P. 1-16.
141. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease / M.S. Molina, E.R. Rocamora, A. Bendicho, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17. - № 2. – P. e0263140.
142. Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population / O. Izmailova, O. Shlykova, A. Vatsenko, [et al.] // *Infection, Genetics, Evolution*. – 2022. – Vol. 98. – P. 105227.
143. The Role of ACE, ACE2, and AGTR2 Polymorphisms in COVID-19 Severity and the Presence of COVID-19-Related Retinopathy / K. Jevnikar, L. Lapajne, D. Petrovič, [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13. - № 7. – P. 1111.
144. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity / K. Gupta, G. Kaur, T. Pathak, I. Banerjee // *Gene*. – 2022. – Vol. 844. – P.146790.
145. Взаимосвязь сердечно-лodyжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова, [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. - Т. 95. - №7. - С. 548-553.
146. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622284 Российская Федерация. База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии, отражающая антропометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные : № 2024621933 : заявл. 15.05.2024 : опубл. 24.05.2024 / 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. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень №6.

147. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 13 от 14.10.2021. – М., 2021. – Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.

(Дата обращения: 08.02.2024).

148. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 14 от 27.12.2021. – М., 2021. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.

(Дата обращения: 08.02.2024).

149. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 1997. Geneva: WHO. Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/10665/42330/1/WHO_TRS_894.pdf (Дата обращения: 28.01.2025).

150. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) /B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021-104.

151. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 18 от 26.10.2023. – М., 2023. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf

(Дата обращения: 08.02.2024).

152. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства

- здравоохранения Российской Федерации «Версия 17 от 14.12.2022. – М., 2022. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (Дата обращения: 08.02.2024).
153. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, [et al.] // *Annals Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 150. – №9. – P. 604–612.
154. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. - № 1. – P. 111-188.
155. Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk / T. Miyoshi, H. Ito, K. Shirai, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. - № 16 – P. e020103.
156. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström, [et al.] // *Journal Hypertens.* – 2023. – Vol. 41. - №12. – P. 1874-2071.
157. A global reference for human genetic variation / 1000 Genomes Project Consortium. A. Auton, G.R. Abecasis, D.M. Altshuler, [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 526. - №7571. – P. 68–74.
158. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study / R. Palmirotta, P. Barbanti, G. Ludovici, [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15. - №2. – P. 147–155.
159. European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, renin system genes, and sodium excretion / T. Kuznetsova, J.A. Staessen, L. Thijs, [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. - № 17. – P. 2644-50.

160. SNPassoc: SNPs-Based Whole Genome Association Studies. 2022. R package version 2.1-0: сайт. – URL <https://github.com/isglobal-brge/SNPassoc> (дата обращения: 20.02.2024).
161. Statistical Analysis of Haplotypes with Traits and Covariates when Linkage Phase is Ambiguous. 2023. R package version 1.9.5: сайт. – URL <https://CRAN.R-project.org/package=haplo.stats> (дата обращения: 20.02.2024).
162. 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, [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. - Т. 96. - №9. – С. 872-878.
163. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е Брагина, Е.С. Огибенина, [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – Т. 20. - №5. – С. 525-531.
164. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19): временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Версия 8 от 03.09.2020. – М., 2020. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (Дата обращения: 08.02.2024).
165. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms in Patients With COVID-19 and Its Relation to Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection /А.Е. Bragina, А.І. Tarzimanova, Y.N. Rodionova, E.S. Ogibenina, [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. – 2024. – Vol. 16. - № 7-8. – P. 355-362.
166. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза /В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. - №6. – С. 825-830.
167. Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. - №3. – С. 5632.

168. Малыгина, Н.А. Связь ID полиморфизма гена АПФ с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста / Н.А. Малыгина, И.В. Костомарова, И.А. Мелентьев // Клиническая медицина. – 2002. - №8. – С. 56.
169. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом / Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер, Д.П. Семенов, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. - № 8. – С. 34-41.
170. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов / А.А. Атаманчук, Л.П. Кузьмина, А.Г. Хотулева, [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. - № 12. – С. 972-977.
171. Angiotensin converting enzyme: a review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection / S. Ghafouri-Fard, R. Noroozi, M.D. Omrani, [et al.] // Vascular Pharmacology. – 2020. – Vol. 130. – P. 106680.
172. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. - № 8S. – С. 3785.
173. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. - № 8S. – С. 3793.
174. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors / Yu.I. Grinshtein, V.V. Shabalin, R.R. Ruf, [et al.] // Russian Journal of Preventive Medicine. – 2018. – Vol. 21. - № 5. – P. 6369.

175. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2 / R.E. Szeghy, V.M. Province, N.L. Stute, [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2022. – Vol. 107. - № 7. – P. 694-707.
176. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2 / S.M. Ratchford, J.L. Stickford, V.M. Province, [et al.] // *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology*. – 2021. – Vol. 320. - № 1. – P. H404-H410.
177. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome / S. Schnaubelt, J. Oppenauer, D. Tihanyi, [et al.] // *Journal Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 290. - № 2. – P. 437-443.
178. Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae / D. Faria, R.J. Moll-Bernardes, L. Testa, [et al.] // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80. - № 2. – P. 470-481.
179. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19 / K. Stamatelopoulos, G. Georgiopoulos, K.F. Baker, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. - № 1. – P. 20239.
180. Aydın, E. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients / E. Aydın, A. Kant, G. Yilmaz // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. – 2022. – Vol. 68. - № 1. – P. 73-76.
181. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI) / V. Podzolkov, A. Bragina, A. Tarzimanova, [et al.] // *Current Hypertension Reviews*. – 2024. – Vol. 20. - № 1. – P. 44-51.
182. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста / Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, Н.В. Панова, [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. - № 10. - С. 77-81.
183. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases / S.C. Larsson, A.M. Mason, M. Bäck, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. - № 35. – P. 3304-3310.

184. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection / R.E. Szeghy, N.L. Stute, V.M. Province, [et al.] // *Journal Applied Physiology*. – 2022. – Vol. 132. - № 5. – P. 1297-1309.
185. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term / L. Zanolini, A. Gaudio, D.P. Mikhailidis, [et al.] // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130. - № 9. – P. 1276-1285.
186. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy / N. Iwai, N. Ohmichi, Y. Nakamura, [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. - № 6. – P. 2622-2628.
187. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study / E. Bahramali, N. Firouzabadi, M. Rajabi, [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2017. – Vol. 39. - № 4. – P. 371-376.
188. Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов / А.Ф. Нуриманшин, Р.Р. Богданов, П.И. Миронов, [и др.] // *Креативная хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11. - № 4. – С. 293-299.
189. Angiotensin II promotes SARS-COV-2 infection via upregulation of ACE2 in human bronchial cells / I. Caputo, B. Caroccia, I. Frasson, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. - № 9. – P. 5125.