

Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19

К.Б.н. В.И. Корчагин¹, д.м.н. К.О. Миронов¹, И.И. Гапонова¹, профессор А.А. Плоскирева¹, И.А. Демина², к.м.н. А.Г. Комарова², академик РАН В.Г. Акимкин¹

¹ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов для прогноза течения и оценки риска развития осложнения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы: обследовано 153 пациента, перенесших COVID-19. У части из них (n=95) инфекционное заболевание протекало на фоне АГ, у остальных больных (n=58) АГ не было. У наблюдаемых пациентов исключалось наличие заболеваний, способных повлиять на течение АГ, а также вторичной АГ. Всем пациентам проведено комплексное обследование, которое включало определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов анализируемых генов (rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983). В качестве группы популяционного контроля использовалась выборка из 360 популяционных образцов, исследованных до пандемии COVID-19 на базе этого же стационара.

Результаты исследования: аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T чаще встречаются в группе пациентов с АГ. При этом частота встречаемости исследуемых аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнима с частотой в общей популяции, что указывает на то, что наследственная предрасположенность к АГ не является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19, несмотря на патогенетические особенности SARS-CoV-2 и его взаимодействие с ACE2 рецептором. Обнаружено, что наличие аллеля rs1937506-A у носителей генотипов АГ и АА повышает риск поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а аллель rs5186-C, возможно, является протективным для обладателей генотипов АС и СС. Риск гиперпротромбинемии снижен у носителей генотипов АА и АГ локуса rs1937506, а у обладателей генотипа GG повышен риск тромбообразования.

Заключение: проведение исследований на наличие определенных в работе генетических полиморфизмов позволяет среди пациентов с АГ определить группы риска развития пневмонии при COVID-19, а также выявить лиц, нуждающихся в контроле показателей свертывающей системы крови после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетические факторы, генетическая предрасположенность, SNP, SARS-CoV-2, COVID-19.

Для цитирования: Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И. и др. Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19. PMЖ. 2022;5:2–6.

ABSTRACT

Genetic factors associated with the risk of hypertension in patients with COVID-19

V.I. Korchagin¹, K.O. Mironov¹, I.I. Gaponova¹, A.A. Ploskireva¹, I.A. Demina², A.G. Komarova², V.G. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Aim: to identify the pathogenetic and prognostic significance of gene polymorphisms for the course prognosis and risk assessment of COVID-19 complications in patients with hypertension.

Patients and Methods: 153 patients with COVID-19 were examined. The infectious disease occurred in 95 patients during hypertension, in the remaining 58 patients there was no hypertension. In the observed patients, diseases that could affect the hypertension course, as well as secondary hypertension, were excluded. All patients underwent a complete check-up, which included, in particular, the determination of single-nucleotide polymorphisms of the analyzed genes (rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983). A sampling of 360 population specimen studied before the SARS-CoV-2 pandemic at the same hospital was used as a population-based control group.

Results: rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C and rs1799983-T alleles were more common in the group of patients with hypertension. At the same time, the occurrence rate of the studied alleles in the group with SARS-CoV-2 was comparable to the general population, which indicated that inherited predisposition to hypertension was not a factor that increased the risk of COVID-19 disease, despite the pathogenetic patterns of SARS-CoV-2 and its interaction with the ACE2 receptor. It was found that the presence of the rs1937506-A allele in carriers of the АГ and АА genotypes increased the risk of lower respiratory tract disorders in COVID-19, and the rs5186-C allele was possibly protective for carriers of the АС and СС genotypes. The risk of hyperprothrombinemia was reduced in carriers of the АА and АГ genotypes (rs1937506 locus), while the risk of thrombosis was increased in carriers of the GG genotype.

Conclusion: conducting trials to identify certain genetic polymorphisms allows patients with hypertension to determine the risk groups for developing pneumonia in COVID-19, as well as those who need to monitor the parameters of the blood coagulation system after COVID-19.

Keywords: hypertension, genetic factors, genetic predisposition, SNP, SARS-CoV-2, COVID-19.

For citation: Korchagin V.I., Mironov K.O., Gaponova I.I. et al. Genetic factors associated with the risk of hypertension in patients with COVID-19. RMJ. 2022;5:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные факторы играют важную роль в патогенезе целого ряда онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, аутоиммунных и некоторых инфекционных болезней [1–6]. Артериальная гипертензия (АГ) относится к таким заболеваниям, при которых наличие генетических факторов риска определяет наследственную предрасположенность к заболеванию. АГ является мультифакторным заболеванием, что подразумевает сочетанное действие генетических причин и негативных влияний окружающей среды, приводящее к реализации генетической предрасположенности в виде манифестной клинической формы болезни.

В патогенезе COVID-19 этап проникновения в клетку человека вируса SARS-CoV-2 связан с взаимодействием с белком-рецептором — цинковой пептидазой ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [7]. АПФ2 относится к каскаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8], которая является ключевым звеном в регуляции уровня артериального давления (АД).

Все возрастные категории подвержены заболеванию COVID-19, имеющему высокие показатели летальности и риск осложнений, включая отдаленные последствия. Течение COVID-19 у больных АГ может характеризоваться развитием более тяжелых форм инфекции. До настоящего времени не определены факторы риска поражения нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточности и тяжелого течения данной инфекции. Роль генетических полиморфизмов в патогенезе COVID-19, их влияние на течение и прогноз у больных АГ остаются неясными и неизученными. Появление новых штаммов, имеющих уровень заболеваемости, slipping-эффект мутантных штаммов от имеющегося иммунитета (как естественного, так и искусственного) указывают на необходимость изучения COVID-19 у пациентов с АГ как у группы риска. Изучение и анализ генетических полиморфизмов позволяют лучше понимать системные эффекты COVID-19, выделить группу риска пациентов, нуждающихся в особом тщательном контроле, и выбрать правильную тактику для персонализированного подхода к их лечению и обследованию.

Цель исследования: выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов для прогноза течения и оценки риска развития осложнения COVID-19 у пациентов с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ было проведено наблюдение за 153 больными, у которых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдались пациенты обоих полов в возрасте от 27 до 74 лет, перенесшие COVID-19 (с подтвержденным этиологическим диагнозом), из которых у 95 инфекция протекала на неблагоприятном преморбидном фоне в виде АГ I–II стадии, 1–3-й степени (основная группа), у 58 пациентов АГ не было (группа сравнения). В качестве контроля использовалась выборка из 360 популяционных образцов (популяционный контроль, ПК), собранных и охарактеризованных до пандемии SARS-CoV-2 на базе этого же стационара [9]. Исследования проводили после одобрения локального этического комитета при полном соответствии с требованиями Хель-

синкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.).

В исследовании участвовали пациенты в соответствии с разработанными критериями включения и невключения. В обеих группах допускалось наличие сопутствующих заболеваний: ожирение не выше 2-й степени, метаболический синдром, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет 2 типа, а также заболевания, не способные изменить течение АГ.

Критериями невключения были: ожирение 3-й степени, тиреотоксикоз, вторичная АГ, бронхообструктивный синдром, клинически выраженный атеросклероз любой локализации, манифестные формы ишемической болезни сердца, перенесенные в прошлом инфаркт миокарда или инсульт, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), участие пациента в клинических исследованиях лекарственных препаратов.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование и определение маркеров генетической предрасположенности к АГ с помощью молекулярно-биологических методов.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы молекулярно-биологические методики для определения 6 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с различными патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям: rs1937506, расположенный в некодирующей области (*13q21*), ассоциирован с АГ [10]; rs662 в гене параоксоназы 1 (*PON1*), который связан с образованием низкоактивного фермента и ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]; rs5186 в гене рецептора I типа ангиотензина II (*AGTR1*), ассоциированный с повышенным риском АГ [12]; rs5918 в гене интегрина $\beta 3$ (*ITGB3*), ассоциированный с нарушениями свертываемости крови и риском тромбозов [13]; rs1143623 в гене интерлейкина 1 β (*IL1B*), ассоциированный с особенностями воспалительных процессов, предположительно связанных с повышенным риском повреждения сосудистой стенки [14]; rs1799983 в гене синтазы окиси азота 3 (*NOS3*), ассоциированный с риском АГ [15].

Определение аллелей ОНП проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени. Характеристика ОНП и большая часть методик для их определения были описаны ранее [3, 16].

Все использованные реактивы и наборы реагентов для выделения ДНК и проведения ПЦР были разработаны в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора («АмплиСенс[®]», Россия), определение аллелей ОНП проводилось аналогично [13]. Методики для определения аллелей ОНП rs1937506 и rs1799983 входят в состав набора реагентов «АмплиСенс[®] Геноскрин Stroke SNP-FL» (регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8874 от 05.09.2019).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализ полученных данных проводили в среде R [17] с использованием встроенных функций и специализированных пакетов: для поиска ассоциации и расчета отношения шансов (ОШ) — SNPAssoc [18], для расчета ОШ при отсутствии одной из гомозигот — Epitools [19]. Статистически значимыми считали результаты тестов

при $p < 0,05$. Для коррекции ошибки при множественном сравнении использовали поправку Холма — Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографические характеристики пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

В исследование включили 112 женщин, 41 мужчину. Группы не различались по половому составу ($p = 0,25$), но женщины, входившие в состав основной группы, были статистически значимо старше женщин, входивших в группу сравнения. Для мужчин различие возраста между группами не достигает статистической значимости ($p = 0,08$). За счет преобладания женщин в обеих группах наблюдается статистически значимое различие по возрасту между группами пациентов во всей выборке. При этом в обеих группах женщины статистически значимо старше мужчин.

Сравнение основной группы, группы сравнения и популяционного контроля не выявило статистически значимых различий между ними по частотам редких аллелей (табл. 2).

В основной группе и группе сравнения были определены частоты (%) редких аллелей (табл. 3). Аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T встречаются в основной группе чаще, чем в группе сравнения, выявляется тенденция к ассоциации с повышенным риском развития АГ у носителей как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии (см. табл. 3). В то же время редкий аллель rs5918-C скорее имеет протективный характер. Однако найденные ассоциации не достигают статистической значимости из-за низкой частоты редкого аллеля в популяции и недостаточного размера выборки. В целом сравнение больных COVID-19 с ПК не выявило значимых различий между этими выборками, то есть частоты аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнимы с популяционными.

При анализе выборки женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 было обнаружено, что в основной группе частота носительства гетерозиготы rs1937506-AG значительно выше, чем в группе сравнения: 39% и 15% соответственно, за счет этого доля аллеля риска rs1937506-A оказалась выше в основной группе (при этом что доли гомозигот rs1937506-AA в этих группах не различались). Расчет ОШ показал, что у женщин — носителей гетерозиготы rs1937506-AG он достигает 3,62 ($p = 0,0045$) относительно носителей гомозигот (табл. 4). В связи с ограниченным числом мужчин в выборке провести анализ ассоциации у них не представилось возможным.

Дальнейшие исследования предполагают увеличение размера выборки, что в перспективе позволит оценить общий вклад инфекции SARS-CoV-2 и генетических факторов в риск развития АГ.

СВЯЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Анализ выявленных генетических факторов и особенностей клинической картины проводился с учетом 4 параметров: уровня протромбина, развития и тяжести течения пневмонии, а также особенностей течения АГ.

В группе пациентов с COVID-19 определяли содержание протромбина в сыворотке крови в период реконвалесценции. За повышенный уровень принимали концентрацию,

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристика	Группа	
	основная	сравнения
Пол, n (%)		
Женщины	66 (69)	46 (79)
Мужчины	29 (31)	12 (21)
Возраст, лет, среднее \pm σ		
Вся выборка	51,8 \pm 10,35 ^a	45,0 \pm 10,74
Женщины	54,58 \pm 8,67 ^{b,c}	46,78 \pm 11,08 ^d
Мужчины	45,39 \pm 11,26	38,17 \pm 5,29

Примечание. a — $p = 0,002$ по сравнению с пациентами из группы сравнения, b — $p = 0,0035$ по сравнению с пациентами из группы сравнения, c — $p = 0,0004$ по сравнению с мужчинами из основной группы, d — $p = 0,0155$ по сравнению с мужчинами из группы сравнения.

Таблица 2. Частота редких аллелей в анализируемых группах

ОНП	Редкий аллель	Частота, %		
		Основная группа (n=95)	Группа сравнения (n=58)	ПК (n=360)
rs1937506	A	25	19	25
rs662	G	28	19	25
rs5186	C	22	18	25
rs5918	C	15	21	19
rs1143623	C	33	26	-
rs1799983	T	31	25	28

превышающую 120%. Средний уровень протромбина составил у пациентов из основной группы и группы сравнения 100,7 \pm 41,8% и 116,4 \pm 20,0% соответственно. Между основной группой и группой сравнения не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по данному параметру (табл. 5).

Анализ частот аллелей / генотипов ОНП в группах с нормальной и повышенной концентрацией протромбина выявил, что носители генотипов AA и AG локуса rs1937506 имеют более низкий риск повышения концентрации в доминантной модели (ОШ 0,37, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,18–0,80, $p = 0,0087$). При этом наблюдается статистически значимое повышение концентрации протромбина у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами (см. рисунок).

В среднем концентрация протромбина у носителей генотипов AA и AG (95,9% \pm 41,8) оказалась на 16,5% (95% ДИ 4,2–28,7) ниже, чем у носителей GG (112,4% \pm 31,2).

По результатам КТ 140 пациентов у 53 (38%) были диагностированы легкие (КТ-1, 24 пациента) или тяжелые и среднетяжелые (КТ-2 и КТ-3, 29 пациентов) формы пневмонии. Анализ частот аллелей / генотипов ОНП не обнаружил статистически значимых различий между формами пневмонии. При этом сравнение пациентов с тяжелой/среднетяжелой формой пневмонии с пациентами без пневмонии показало, что аллель rs5186-C, возможно, является протективным (для носителей генотипов AC и CC ОШ 0,34

Таблица 3. Анализ ассоциации аллелей ОНП с риском АГ в группе пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19

ОНП/ генотип	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p	ОНП/ генотип	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p							
	n	%	n	%				n	%											
rs1937506																				
Кодоминантная																				
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,077	Сверхдоминантная													
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,08–5,52)		A/A–C/C	37	63,8	63	66,3	1,00	0,751							
A/A	6	10,3	8	8,4	1,02 (0,33–3,16)		A/C	21	36,2	32	33,7	0,89 (0,45–1,77)								
Доминантная																				
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,0678	Аддитивная													
A/G–A/A	16	27,6	40	42,1	1,91 (0,94–3,86)		0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,30 (0,71–2,38)	0,274							
Рецессивная																				
G/G–A/G	52	89,7	87	91,6	1,00	0,691	rs5918													
A/A	6	10,3	8	8,4	0,80 (0,26–2,43)		Кодоминантная													
Сверхдоминантная																				
G/G–A/A	48	82,8	63	66,3	1,00	0,024	T/T	34	58,6	67	70,5	1,00	0,133							
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,09–5,44)		C/T	24	41,4	28	29,5	0,59 (0,30–1,17)								
Аддитивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,81–2,27)	0,244	Аддитивная													
0,1,2														58	37,9	95	62,1	0,59 (0,30–1,17)		
rs662																				
Кодоминантная																				
A/A	37	63,8	48	50,5	1,00	0,120	rs1143623													
A/G	20	34,5	40	42,1	1,54 (0,78–3,06)		Кодоминантная													
G/G	1	1,7	7	7,4	5,40 (0,64–45,80)		G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,433							
Доминантная																				
A/A	37	63,8	48	50,5	1,00	G/C	22	37,9	38	40,0	1,23 (0,61–2,46)									
A/G–G/G	21	36,2	47	49,5	1,73 (0,88–3,37)	0,108	C/C	4	6,9	12	12,6	2,13 (0,63–7,22)								
Рецессивная																				
A/A–A/G	57	98,3	88	92,6	1,00	0,1	Доминантная													
G/G	1	1,7	7	7,4	4,53 (0,54–37,84)		G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,349							
Сверхдоминантная																				
A/A–G/G	38	65,5	55	57,9	1,00	0,347	G/C–C/C	26	44,8	50	52,6	1,37 (0,71–2,63)								
A/G	20	34,5	40	42,1	1,38 (0,70–2,72)		Рецессивная													
Аддитивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,75 (0,98–3,14)	0,053	G/G–G/C	54	93,1	83	87,4	1,00	0,248							
rs5186																				
Кодоминантная																				
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,274	C/C	4	6,9	12	12,6	1,95 (0,60–6,37)								
A/C	21	36,2	32	33,7	0,97 (0,49–1,93)		Сверхдоминантная													
C/C	0	0,0	5	5,3	3,14 (0,38–131,26)*		G/G–C/C	36	62,1	57	60,0	1,00	0,800							
Доминантная																				
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,734	G/C	22	37,9	38	40,0	1,09 (0,56–2,13)								
A/C–C/C	21	36,2	37	38,9	1,12 (0,57–2,21)		Аддитивная													
Рецессивная																				
A/A–A/C	58	100,0	90	94,7	1,00	0,157	0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,36 (0,82–2,25)	0,222							
C/C	0	0,0	5	5,3	3,19 (0,39–131,0)*		rs1799983													
Кодоминантная																				
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,417	G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,44							
A/C	21	36,2	32	33,7	0,97 (0,49–1,93)		G/T	23	39,7	39	41,1	1,18 (0,59–2,34)								
C/C	0	0,0	5	5,3	3,14 (0,38–131,26)*		T/T	3	5,2	10	10,5	2,32 (0,59–9,10)								
Доминантная																				
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,734	Доминантная													
A/C–C/C	21	36,2	37	38,9	1,12 (0,57–2,21)		G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,417							
Рецессивная																				
A/A–A/C	58	100,0	90	94,7	1,00	0,157	G/T–T/T	26	44,8	49	51,6	1,31 (0,68–2,53)								
C/C	0	0,0	5	5,3	3,19 (0,39–131,0)*		Рецессивная													
Сверхдоминантная																				
G/G–T/T	35	60,3	56	58,9	1,00	0,864	G/G–G/T	55	94,8	85	89,5	1,00	0,234							
G/T	23	39,7	39	41,1	1,06 (0,54–2,06)		T/T	3	5,2	10	10,5	2,16 (0,57–8,19)								
Аддитивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,80–2,27)	0,256	Сверхдоминантная													
0,1,2														58	37,9	95	62,1	1,35 (0,80–2,27)	0,256	

Примечание. * — при отсутствии одной из гомозигот расчет ОШ проводили с соответствующей поправкой на малые выборки.

Таблица 4. Значения ОШ для ОНП rs1937506 в выборке женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19

ОНП	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p
	n	%	n	%		
rs1937506						
Кодоминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,017
A/G	7	15,2	26	39,4	3,71 (1,42-9,71)	
A/A	5	10,9	6	9,1	1,20 (0,33-4,31)	
Доминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,016
A/G-A/A	12	26,1	32	48,5	2,67 (1,18-6,03)	
Сверхдоминантная						
G/G-A/A	39	84,8	40	60,6	1,00	0,0045
A/G	7	15,2	26	39,4	3,62 (1,41-9,31)	

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от уровня протромбина, n (%)

Содержание протромбина	Основная группа (n=95)	Группа сравнения (n=58)	χ^2 , p-value
Норма	55 (57,9)	29 (50)	0,067 (0,80)
Повышен	34 (35,8)	21 (36,2)	

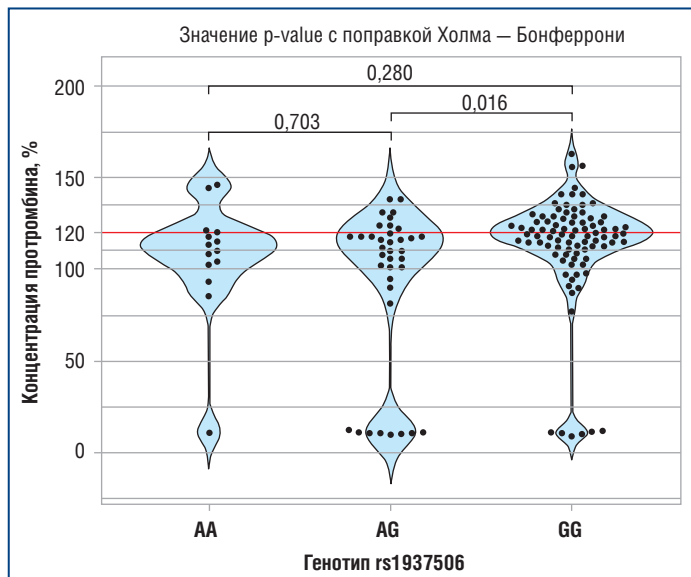


Рисунок. Концентрация протромбина в группах пациентов с разными генотипами ОНП rs1937506

(95% ДИ 0,12–0,91, $p=0,0226$)), в то же время редкий аллель rs1937506-A способен повышать риск развития пневмонии у носителей генотипов AG и AA (ОШ 2,51 (95% ДИ 1,06–5,65, $p=0,036$)). Однако для достоверной оценки влияния генетических полиморфизмов на риск развития таких многофакторных заболеваний необходимо учитывать

влияние всего спектра факторов, что требует проведения анализа на крупных независимых выборках.

Из 140 обследованных пациентов с COVID-19 у 14 (10%) наблюдалось снижение АД, а у 26 (18%) отмечалась дестабилизация в сторону повышения АД на фоне перенесенной инфекции. Анализ частот аллелей / генотипов ОНП в этих группах по сравнению с пациентами, у которых не выявлено изменение АД ($n=50$, 36%), не позволило установить статистически значимые генетические предикторы, что связано с недостаточным объемом выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T в группе больных АГ встречаются чаще, чем у пациентов без АГ. При этом отсутствие значимых различий в частотах исследуемых аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 по сравнению с популяционными демонстрирует тот факт, что, несмотря на патогенетические особенности COVID-19, обусловленные взаимодействием с рецептором АПФ2, наличие наследственной предрасположенности к АГ не является фактором, повышающим риск COVID-19. В ходе исследования показано, что наличие редкого аллеля rs1937506-A может повышать риск развития пневмонии при COVID-19 у носителей генотипов AG и AA, а аллель rs5186-C, возможно, является протективным (для носителей генотипов AC и CC) в отношении развития пневмонии при данной инфекции. Проведенное исследование показало, что носители генотипов AA и AG локуса rs1937506 имеют более низкий риск повышения концентрации протромбина, в то время как статистически значимое повышение его концентрации отмечается у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами. Это является важным прогностическим критерием, позволяющим выделить целевую группу пациентов, требующих динамического контроля свертывания крови после перенесенной коронавирусной инфекции.

Литература

- Dong L.M., Potter J.D., White E. et al. Genetic Susceptibility to Cancer: The Role of Polymorphisms in Candidate Genes. JAMA. 2008;299(20):2423–2436. DOI: 10.1001/jama.299.20.2423.
- Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Архив внутренней медицины. 2018;8(6):407–417. [Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S. et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(6):407–417 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-67042018-8-6-407-417.
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016;10(1):65–75. [Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2016;10(1):65–75 (in Russ.)].
- Goodarzi M.O. Genetics of Common Endocrine Disease: The Present and the Future. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):787–794. DOI: 10.1210/jc.2015-3640.
- Ramos P.S., Shedlock A.M., Langefeld C.D. Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. J Hum Genet. 2015;60(11):657–664. DOI: 10.1038/jhg.2015.94.
- Chapman S.J., Hill A.V.S. Human genetic susceptibility to infectious disease. Nat Rev Genet. 2012;13(3):175–188. DOI: 10.1038/nrg3114.
- Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). J Biol Chem. 2005;280(34):30113–30119. DOI: 10.1074/jbc.M50511200.
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ Res. 2000;87:E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>