

Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения

А.Е. Брагина✉, Ю.Н. Родионова, Е.С. Огибенина, А.С. Фомин, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить частоты полиморфизмов генов ангиотензиногена (АТГ), ангиотензинпревращающего фермента 1-го типа (АПФ 1) и рецепторов ангиотензина II 1-го (АТ 1) и 2-го (АТ 2) типов у больных, госпитализированных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), и их связи с тяжестью течения болезни, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Всем больным идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs4762 гена АТГ, rs1799752 гена АПФ 1, rs5186 гена АТ 1 и rs1403543 гена АТ 2. Частоты каждого полиморфизма сопоставляли с популяционными. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. В обследованной когорте выявлена более высокая частота D-аллеля АПФ 1 rs1799752, чем в популяции. В rs1799752 в зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 у 44 (44%) пациентов установлено тяжелое течение, у 56 (56%) – среднетяжелое. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, факторам сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологии. В группах с тяжелым и среднетяжелым течением выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей АТГ rs4762, АТ 2 rs1403543 и АПФ 1 rs1799752. Для I/D аллелей гена АПФ 1 rs1799752 обнаружено достоверное отклонение от популяционных показателей в группах тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19. В группе с тяжелым течением заболевания выявлена более высокая частота мутантного С-аллеля гена АТ 1 rs5186. В этой же группе обнаружено отклонение частотного соотношения А-аллеля и С-аллеля АТ 1 rs5186 от равновесия Харди–Вайнберга. При расчете риска тяжелого течения COVID-19 при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем получено отношение шансов 2,092 (95% доверительный интервал 1,066–4,108).

Заключение. Приведенные данные позволяют предположить, что полиморфизм генов – компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а именно D-аллель АПФ 1 rs1799752 и С-аллель АТ 1 rs5186, может позволить выделить группы пациентов, предрасположенных к развитию более тяжелой COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, полиморфизм генов, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент 1-го типа, ангиотензин II 1-го типа, ангиотензин II 2-го типа, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Огибенина Е.С., Фомин А.С., Подзолков В.И. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения. Терапевтический архив. 2024;96(9):872–878. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202849

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

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 [1]. Известна связь летальности и тяжести течения COVID-19 с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Исходя из результатов метаанализов, выполненных Z. Dessie и соавт. [2], A. Degagege и соавт. [3], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) могут рассматриваться в качестве факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19.

Вероятное объяснение кроется в патогенезе самой COVID-19. Основным путем проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ 2). Роль АПФ 2 в организме заключается в расщеплении ангиотензина (АТ) II (1-8) с образованием АТ (1-7), который выполняет функцию вазодилатора и представляет собой антагонист АТ II [4]. Снижение активности АПФ 2 вследствие различных причин приводит к активации других звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов [4].

Описаны генетическая гетерогенность компонентов РААС, наличие различных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ангиотензиногена (АТГ), АПФ 1-го типа (АПФ 1) и рецепторов к ангиотензи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: anna.bragina@mail.ru

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Огибенина Екатерина Сергеевна – зав. приемным отделением Университетской клинической больницы №4

Фомин Александр Сергеевич – студент

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

✉Anna E. Bragina. E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Yulia N. Rodionova. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Ekaterina S. Ogibenina. ORCID: 0000-0002-2129-818X

Alexander S. Fomin. ORCID: 0009-0003-6833-295X

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course

Anna E. Bragina[✉], Yulia N. Rodionova, Ekaterina S. Ogibenina, Alexander S. Fomin, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of genes polymorphisms frequencies of angiotensinogen (AGT), angiotensin converting enzyme type 1 (ACE1) and angiotensin II receptors type 1 (AGTR1) and type 2 (AGTR2) in patients admitted with coronavirus disease (COVID-19) and its association the severity of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Materials and methods. The study included 100 patients admitted to the hospital with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19. All patients were identified with alleles and genotypes of polymorphic markers rs4762 of the AGT gene, rs1799752 of the ACE1 gene, rs5186 of the AGTR1 gene and rs1403543 of the AGTR2 gene. The frequencies of each polymorphisms were compared with population. Statistical processing was performed using the Statistica 8.0 software package.

Results. In evaluated cohort there was higher frequency of D-allele ACE1 rs1799752 compared to population. Depending on the availability of criteria for the severity of coronavirus infection, 44 (44%) patients were diagnosed with severe, 56 (56%) with moderate course. The groups did not significantly differ in age, gender, cardiovascular risk factors and comorbid pathology. In the groups with severe and moderate course, the same distribution of genotypes and alleles of AGT rs4762, AGTR2 rs1403543 and ACE1 rs1799752 was revealed. For the I/D alleles of the ACE1 rs1799752 gene, a significant deviation from the population was found in both the group of severe and moderate COVID-19. In the group with a severe course of the disease, a higher frequency of the mutant C-allele of the AGTR1 rs5186 gene was detected. In the same group, a deviation in the frequency ratio of A and C of the AGTR1 rs5186 alleles from Hardy–Weinberg Equilibrium was found. When calculating the risk of severe COVID-19 in the presence of the C-allele compared with the A-allele, an odds ratio 2.092 (95% confidence interval 1.066–4.108) was obtained. **Conclusion.** The data obtained suggest that the genes polymorphisms of the components of renin-angiotensin-aldosterone system, namely D-allele of ACE1 rs1799752 and C-allele of AGTR1 rs5186, may make it possible to identify groups of patients predisposed to the development of more severe COVID-19.

Keywords: coronavirus disease, gene polymorphism, angiotensinogen, angiotensin converting enzyme type 1, angiotensin II receptors type 1, angiotensin II receptors type 2, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Bragina AE, Rodionova YuN, Ogibenina ES, Fomin AS, Podzolkov VA. Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):872–878. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202849

ну II 1-го (AT 1) и 2-го (AT 2) типов, что характеризуется различной предрасположенностью к ССЗ и АГ. Наиболее изученным с данной точки зрения является I/D полиморфизм АПФ 1 rs1799752, для которого показана существенная связь с распространенностью и тяжестью течения ССЗ, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ и СД [5]. Имеются данные о связи с АГ различных вариантов полиморфизма гена АТГ [6, 7] и рецептора АТ 1 [8, 9].

Учитывая роль системы РААС 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.

Цель исследования – оценить частоты полиморфизма генов АТГ, АПФ 1 и рецепторов АТ 1 и 2 у больных, госпитализированных с COVID-19, и их связи с тяжестью течения SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включены 100 пациентов европейской расы, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование: возраст пациента >18 лет, согласие на участие.

Критерии не включения: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени

или почек, гиперкалиемия, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания.

Пациентам проводили лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент их включения Временными методическими рекомендациями (ВМР) Минздрава России. Степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с ВМР: к критериям тяжелого COVID-19 относили частоту дыхательных движений (ЧДД) >30/мин, уровень насыщения крови кислородом или сатурацию (SpO₂) ≤93%, признаки нестабильной гемодинамики с систолическим артериальным давлением (САД) <90 и/или диастолическим АД (ДАД) <60 мм рт. ст. [10].

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs4762 гена АТГ, rs1799752 гена АПФ 1, rs5186 гена рецептора к АТ 1 и rs1403543 гена рецептора к АТ 2 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-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовали комплект реагентов ДНК – ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ «Синтол»).

В результате идентифицированы: для полиморфного маркера rs4762 гена АТГ – аллели С и Т, генотипы С/С, Т/Т, С/Т; для полиморфного маркера rs1799752 гена АПФ 1 – аллели I и D, генотипы I/I, D/D, D/I; для полиморфного маркера rs5186 гена АТ 1 – аллели А и С, генотипы А/А, С/С, А/С; для полиморфного маркера rs1403543 гена АТ 2 – аллели G и A, генотипы G/G, A/A, G/A.

Статистический анализ проведен для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и степенью тяжести течения COVID-19. Частоты аллелей (%) рассчитывали на основании подсчета генов и генотипов. Со-

Таблица 1. Основные клинические и демографические характеристики обследованных групп
Table 1. The main clinical and demographic characteristics of the examined groups

	Общая группа (n=100)	Тяжелое течение (n=44)	Среднетяжелое 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., абс. (%)	49 (49)	21 (47,7)	28 (50)	0,778
САД, мм рт. ст.	125 [120; 134]	129,5 [120; 14,5]	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 в 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	19,8 [7,0; 50,55]	32,6 [19,1; 80,8]	11,7 [4,9; 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
D-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
Сопутствующие заболевания, абс. (%)				
АГ	69 (69)	30 (68,2)	39 (69,6)	0,760
Дислипидемия	49 (49)	24 (54,6)	25 (44,6)	0,158
Ожирение	43 (43)	21 (47,7)	22 (39,3)	0,200
СД	4 (4)	2 (4,5)	2 (3,6)	0,734
ИБС	12 (12)	6 (13,6)	6 (10,7)	0,522
Хроническая болезнь почек (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²)	16 (16)	9 (20,5)	7 (12,6)	0,133
Хроническая сердечная недостаточность	11 (11)	4 (9,1)	7 (12,5)	0,367

Примечание. p – при сравнении групп тяжелого и среднетяжелого течения, КТ – компьютерная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов РААС у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и в популяции, %

Table 2. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of polymorphisms of RAAS genes in patients hospitalized with COVID-19 and in population, %

Полиморфизм		Частота генотипов			Частота аллелей	
АТГ rs4762	Когорта N 100	CC 76	CT 21	TT 3	C 86,5	T 13,5
	Европа [11]	–	–	–	C 87	T 13
	Когорта N 100	II 9	ID 15	DD 76	I 16,5	D 83,5
АПФ 1 rs1799752	Италия [13]	II 14,55	ID 45,2	DD 40,25*	I 37,15	D 62,85*
	Россия [14]	II 18,69	ID 32,5	DD 48,7*	I 34,9	D 65,1*
АТ 1 rs5186	Когорта N 100	AA 62	AC 31	CC 7	A 77,5	C 22,5
	Европа [11]	–	–	–	A 73	C 27
АТ 2 rs1403543	Когорта N 100	GG 37	GA 26	AA 37	G 50	A 50
	Европа [11]	–	–	–	G 44	A 56

*p<0,05 по сравнению с частотами генотипов и аллелей в обследованной когорте больных COVID-19.

поставление частот полиморфизмов генов, изученных в нашем исследовании, проводили с аллельной распространенностью, полученной из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation) и Genome Aggregation Database v3.1 (GnomAD) [11, 12]. В случае I/D полиморфизма гена АПФ 1 rs1799752, данные по распространенности которого отсутствуют в каталоге, использовали результаты исследования 825 пациентов в

Италии [13] и 123 в России [14]. Частоты каждого ОНП сопоставляли с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга (РХВ).
Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные – в виде процентов от

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей изученных ОНП у пациентов с тяжелым и среднетяжелым COVID-19

Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of the studied single nucleotide polymorphisms in patients with severe and moderate COVID-19

			Тяжелое течение (n=44)	Средне- тяжелое течение (n=56)	Значе- ние χ^2 и p
ATT rs4762	Генотипы, %	C/C	72,7	78,6	2,251
		C/T	22,8	19,7	0,333
		T/T	4,5	1,7	
	Аллели, %	C	84,2	88,4	0,375
		T	15,8	11,6	0,421
	PXB, p		0,182	0,683	
АПФ 1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	11,3	7,1	1,258
		I/D	15,9	14,4	0,534
		D/D	72,8	78,5	
	Аллели, %	I	19,4	14,2	0,580
		D	80,6	85,8	0,343
	PXB, p		<0,001	<0,001	
AT 1 rs5186	Генотипы, %	A/A	52,4	69,6	9,342
		A/C	36,4	26,8	0,009
		C/C	11,3	3,6	
	Аллели, %	A	70,4	83,0	4,106
		C	29,6	17,0	0,032
	PXB, p		0,469	0,775	
AT 2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	36,4	37,5	1,323
		G/A	29,5	23,2	0,518
		A/A	34,1	39,3	
	Аллели, %	G	51,2	49,1	0,031
		A	48,8	50,9	0,777
	PXB, p		<0,001	<0,001	

общей группы. При сравнении данных использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи рассчитали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 (ЧДД, SpO₂ и гемодинамической нестабильности) выделены группа с тяжелым (n=44) и группа со среднетяжелым (n=56) течением COVID-19. Основные клинические и демографические характеристики групп представлены в **табл. 1**. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, уровням САД, ДАД и частоте сердечных сокращений. Имелись значимые различия ЧДД и SpO₂, что обусловлено критериями отбора в данные группы. Разделение обследованных пациентов по степени тяжести COVID-19 нашло отражение в достовер-

ности различий маркеров выраженности воспалительного синдрома и степени поражения легочной ткани. Так, в группе тяжелого течения COVID-19 выявлена достоверно более высокая концентрация С-реактивного белка, ферритина и D-димера. При анализе сопутствующей патологии обращала на себя внимание высокая частота АГ, ожирения и дислипидемии в обеих группах. Достоверных различий частоты коморбидной патологии не выявлено. Лечение COVID-19 проводили в соответствии с действующими ВМР, а сопутствующей патологии – согласно имеющимся национальным рекомендациям.

Всем включенным в исследование пациентам проведено генетическое исследование полиморфизма 4 генов РААС. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП в обследованной когорте и в популяционных данных приведено в **табл. 2**. Частоты генотипов АТГ rs4762, АТ 1 rs5186 и АТ 2 rs1403543 в открытых каталогах [11–14] отсутствуют, в связи с чем проводили сравнение только распределения аллелей. При сопоставлении с популяционными данными [11–14] выявлено достоверное отклонение частоты АПФ 1 rs1799752 с преобладанием D-аллеля и DD-генотипа в обследованной когорте больных COVID-19.

Далее сопоставили частоты различных генотипов и аллелей изученных генов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (**табл. 3**). Выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей ОНП АТГ rs4762 и АТ 2 rs1403543. Для аллелей I/D гена АПФ 1 rs1799752 и АТ 2 rs1403543 обнаружено достоверное отклонение от PXB как в группе тяжелого, так и в группе среднетяжелого течения COVID-19. При этом группы с тяжелым и среднетяжелым течением по частоте аллелей обоих генов достоверно не различались. Значимые различия распределения аллелей и генотипов в зависимости от степени тяжести COVID-19 получены в отношении гена АТ 1 rs5186. Более высокая частота мутантного С-аллеля выявлена в группе с тяжелым течением заболевания.

При расчете риска тяжелого течения COVID-19 при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем ОШ составило 2,092 (95% ДИ 1,066–4,108).

Обсуждение

Нами изучены генетические полиморфизмы генов АТГ rs4762, АПФ 1 rs1799752, АТ 1 rs5186 и АТ 2 rs1403543 в когорте 100 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19. С целью выявления связей между частотой ОНП и клиническим течением COVID-19 сформированы 2 группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 44 пациента с тяжелым и 56 больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Нами показана достоверно более высокая частота I/D, D/D генотипов и D-аллеля гена АПФ 1 rs1799752 среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, по сравнению с европейской и российской популяциями. Полиморфизм гена АПФ 1 rs1799752, проявляющийся делецией Alu-повтора, сопровождается существенным повышением экспрессии гена АПФ 1 и повышением концентрации АПФ 1 в организме [13]. Имеются данные о том, что повышение уровня АПФ 1 происходит уже при гетерозиготном статусе (I/D), а наиболее высокий выявлен у лиц с гомозиготным D/D генотипом rs1799752, при котором концентрация АПФ 1 в 2 раза выше, чем при I/I генотипе. Показана связь D/D генотипа с широким спектром ССЗ, в том числе с ИБС, инфарктом миокарда [15, 16], гипертрофией левого желудочка, гипертонической болезнью [14], хронической болезнью почек и болезнью Альцгеймера.

Еще один ген, участвующий в формировании активности РААС, для которого выявлены различия в распределении своих полиморфных вариантов, – АТ 1 rs5186. Частота С-аллеля оказалась в нашей когорте достоверно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – 29,6%, тогда как в группе среднетяжелого течения заболевания – 17%. Ген АТ 1 кодирует рецепторы первого типа к АТ II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующие все основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II [17]. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм rs5186, который изучен в нашей работе. Он характеризуется заменой нуклеотида аденина на цитозин. Наличие мутантного аллеля С в данном полиморфизме приводит к повышенной чувствительности АТ 1 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 АТ 1 по сравнению со здоровыми людьми [18]. 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 РААС в формировании более тяжелого течения COVID-19.

Кроме того, нами изучены еще 2 ОНП, имеющих существенное значение для функционирования РААС: гены АТГ и АТ 2. Замена цитозина (С) на тимин (Т) в структуре гена АТГ приводит к изменению аминокислотной последовательности белковой структуры АТГ. По данным литературных источников, наличие Т-аллеля связано с более высоким уровнем экспрессии АТГ и развитием АГ [19]. У лиц с АГ старших возрастных групп С/Т генотип встречается примерно в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (КГ) без ССЗ. Наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития ИБС [6]. Ген рецептора к АТ 2 также имеет важное значение для функционирования РААС и сердечно-сосудистой заболеваемости. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1675 сопровождается изменением регуляции экспрессии гена. С одной стороны, аллель G связан с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества АТ 2, что приводит к эффектам, противоположным АТ II, а именно к вазодилатации, натриурезу, замедлению гипертрофии гладкомышечных клеток. С другой стороны, у носителей аллеля А (генотипов А/А и G/A) отмечается повышение риска развития АГ, осложнений беременности и ИБС за счет уменьшения экспрессии АТ 2 и смещения функциональной активности РААС в сторону АТ 1 [20]. В нашей работе частоты ОНП АТГ rs4762 и АТ 2 rs1403543 соответствовали РХВ и не различались между группами госпитализированных пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. С учетом возможного воздействия факта половой принадлежности на частоты АТ 2 rs1403543 проведена поправка на гендерный фактор, что не повлияло на окончательный результат.

Полиморфизм генов компонентов РААС при COVID-19 изучен в ряде работ. Некоторые авторы связывают различия частот полиморфных вариантов генов у пациентов с COVID-19 и КГ с симптомным и бессимптомным течением заболевания с различной распространенностью ССЗ в данных подгруппах, что может быть обусловлено, как описано ранее, определенным полиморфизмом генов АТГ, АПФ 1, АТ 1 и 2 [21]. Однако в нашей работе в группах госпитализированных пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 частота таких коморбидных состояний, как АГ, ИБС, СД, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность, не различалась.

Впервые значимость полиморфизма гена АПФ 1 rs1799752 при COVID-19 продемонстрирована в работе D. Gemmati и соавт. [22]. Ими выявлено, что D/D полиморфизм гена АПФ 1 сопровождался более тяжелым течением заболевания и более высокими показателями смертности среди пациентов европеоидной расы, что связывалось с гиперактивацией РААС. В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре и метаанализе K. Gupta и соавт. приведенные данные не нашли подтверждения, т.е. они не обнаружили связи полиморфизма АПФ 1 rs1799752 с тяжестью течения COVID-19 [23]. Однако следует отметить, что ограничением данного метаанализа стало включение исследований, в которых сравнивали тяжелое и не тяжелое течение заболевания. Вместе с тем отсутствовали исследования с включением групп с бессимптомным течением заболевания и КГ без COVID-19.

Наше исследование также не выявило различий частоты I/D полиморфизма гена АПФ 1 между группами тяжелого и среднетяжелого течения заболевания. Однако существенным результатом стало отклонение распределения частот генотипов АПФ 1 rs1799752 от РХВ и от популяционных показателей как в Италии, так и в России. Данный факт может быть связан с большей распространенностью D-аллеля гена АПФ 1 среди пациентов с COVID-19. Подтверждением этому являются результаты N. Yamamoto и соавт. (2020 г.) об отрицательной корреляции генотипа I/I АПФ 1 с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [24]. Сходные данные о достоверно большей частоте I/D и D/D генотипов среди симптомных больных COVID-19 по сравнению с бессимптомными получены в исследовании C. Saifero и соавт. (2021 г.) [25]. Важным моментом является географическая составляющая исследований, включенных в метаанализ K. Gupta и соавт. [23]. Следует подчеркнуть, что 6 из 13 входящих в метаанализ исследований выполнены в странах Ближнего Востока, в частности в 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 [11], что говорит о необходимости проведения аналогичных работ в нашей стране.

Оценка связи полиморфизма АТ 1 rs5186 с COVID-19 изучена в существенно меньшем количестве работ. В метаанализе K. Gupta и соавт. (2022 г.) с включением результатов 3 исследований из Ирана, Испании и Италии показано достоверное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 при сопоставлении А-аллеля и С-аллеля – ОШ 1,49 (95% ДИ 1,13–1,98; $p=0,005$) [23], что согласуется с полученными нами результатами.

Взаимосвязь активности РААС с вероятностью заражения SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19 может быть двусторонней. С одной стороны, снижение уровня АПФ 2 вследствие блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеазой 17 может способствовать снижению трансформации АТ I и II в ангиотензин 1-9 и 1-7 соответственно и смещению активности РААС в сторону синтеза АТ II и усиления его эффектов [4]. С другой стороны, как подтверждается данными I. Caputo и соавт. (2022 г.), АТ II, действуя на АТ 1, может существенно повышать уровень АПФ 2 посредством мРНК и, следовательно, потенцировать активность SARS-CoV-2 [26]. Таким образом, высокая экспрессия АТ 1 при наличии С-аллеля полиморфизма rs5186, особенно в условиях высокой концентрации АПФ 1 у пациентов с преобладанием D-аллеля гена АПФ 1 rs1799752, способна существенно повысить активность РААС при активной фазе COVID-19.

В нашем исследовании на примере госпитализированных пациентов с COVID-19 показана достоверно более высокая частота D-аллеля АПФ 1 rs1799752 по сравнению с ожидаемой в популяции. Наличие A-аллеля гена АТ 1 rs5186 у госпитализированных больных COVID-19 связано с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии различий частот коморбидных ССЗ. Определенными ограничениями нашей работы являются относительно небольшая выборка и отсутствие амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19.

Заключение

Поиск генетических маркеров социально значимых заболеваний, к которым относится и COVID-19, может занять свое место в современной стратегии раннего выявления и профилактики развития заболеваемости. Полученные нами данные позволяют предположить, что полиморфизм генов компонентов РААС, а именно D-аллель АПФ 1 rs1799752 и С-аллель АТ 1 rs5186, может использоваться для стратификации с целью выявления лиц, у которых возможно развитие более тяжелого COVID-19.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Статья написана в рамках диссертационной работы Е.С. Огигениной. Тема одобрена решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол 02-23 от 26.01.2023.

Ethics approval. The article was written as part of the dissertation work of E.S. Ogigenina. The topic was approved by the decision of the local ethics committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol 02-23 dated 26.01.2023.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АПФ 1 – ангиотензинпревращающий фермент 1-го типа
АТ 1 – ангиотензин II 1-го типа
АТ 2 – ангиотензин II 2-го типа
АТГ – ангиотензиноген
ВМР – Временные методические рекомендации
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КГ – контрольная группа
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОШ – отношение шансов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЧДД – частота дыхательных движений
COVID-19 – коронавирусная инфекция
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом или сатурация

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пашкова Л. Оперштаб сообщил о росте заболеваемости COVID-19 за неделю почти на 23%. Режим доступа: <https://www.rbc.ru/society/14/11/2023/655346449a79476f44a41463> Ссылка активна на 23.12.2023 [Pashkova L. O pershtab soobshchil o roste zaboлеваemosti COVID-19 za nedeliu pochi na 23%. Available at: <https://www.rbc.ru/society/14/11/2023/655346449a79476f44a41463>. Accessed: 23.12.2023 (in Russian)].
2. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. DOI:10.1186/s12879-021-06536-3
3. Degarege A, Naveed Z, Kabayundo J, Brett-Major D. Heterogeneity and Risk of Bias in Studies Examining Risk Factors for Severe Illness and Death in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022;11(5). DOI:10.3390/pathogens11050563
4. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
5. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):133-9 [Markel AL. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):133-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139
6. Мустафина О.Е., Насибуллин Т.Р., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с эссенциальной артериальной гипертензией у русских и татар из Башкортостана. *Молекулярная биология*. 2002;36(4):467-71 [Mustafina OE, Nasibullin TR, Khusnutdinova EK. Association of the T174M Polymorphism of the Angiotensinogen Gene with Essential Hypertension in Russians and Tatars from Bashkortostan. *Molecular Biology*. 2002;36(4):467-71 (in Russian)]. DOI:10.1023/a:1019835923458
7. Li X, Li Q, Wang Y, et al. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(4):354-9. DOI:10.1177/1470320312452029
8. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, et al. 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. *Am J Hum Genet*. 2007;81(2):405-13. DOI:10.1086/519979
9. Kobashi G, Hata A, Ohta K, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet*. 2004;49(4):182-6. DOI:10.1007/s10038-004-0129-4

10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 17. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf. Ссылка активна на 23.12.2023 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Versiia 17. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf. Accessed: 23.12.2023 (in Russian)].
11. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. DOI:10.1038/nature15393
12. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. DOI:10.1038/s41586-020-2308-7
13. Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study. *Pharmacogenomics*. 2014;15(2):147-55. DOI:10.2217/pgs.13.186
14. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(12):972-7 [Atamantchuk AA, Kuzmina LP, Khotuleva AG, Kolyaskina MM. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(12):972-7 (in Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
15. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Связь ID полиморфизма гена АПФ с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста. *Клиническая медицина*. 2002;(8):56 [Malygina NA, Kostomarova IV, Melent'ev IA. Association of ACE gene ID polymorphism with hereditary predisposition to myocardial infarction and prognosis of coronary heart disease in elderly patients. *Clinical Medicine*. 2002;(8):56 (in Russian)].
16. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(8):34-41 [Saygitov RT, Glezer MG, Sementsov DP, Malygina NA. ACE gene ID polymorphism in acute coronary syndrome patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(8):34-41 (in Russian)].
17. Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Миронов П.И., Хусаенова А.А. Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов. *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(4):293-99 [Nurimanshin AF, Bogdanov RR, Mironov PI, Khusaenova AA. Geneti C traits of Brachiocephalic Atherosclerosis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):293-99 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299
18. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3304-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa193
19. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):712-9. DOI:10.1177/1470320313516174
20. Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18(1):1470320316688774. DOI:10.1177/1470320316688774
21. Kouhpayeh HR, Tabasi F, Dehvari M, et al. 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. *Transl Med Commun*. 2021;6(1):26. DOI:10.1186/s41231-021-00106-0
22. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel)*. 2020;11(9). DOI:10.3390/genes11091044
23. Gupta K, Kaur G, Pathak T, Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene*. 2022;844:146790. DOI:10.1016/j.gene.2022.146790
24. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020;758:144944. DOI:10.1016/j.gene.2020.144944
25. Cafiero C, Rosapepe F, Palmirotta R, et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:621-9. DOI:10.2147/PGPM.S303666
26. Caputo I, Caroccia B, Frasson I, et al. Angiotensin II Promotes SARS-CoV-2 Infection via Upregulation of ACE2 in Human Bronchial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9). DOI:10.3390/ijms23095125

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2024



OMNIDOCUTOR.RU