

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е. *, Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р.

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

Цель. Оценить взаимосвязь артериальной жесткости и полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 100 пациентов (средний возраст $58,1 \pm 11,98$ лет; 51% женщин, 49% мужчин). В исследование включались пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступившие в Университетскую клинику. Всем пациентам оценена артериальная жесткость с помощью кардио-лодыжечного индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) методом сфигмоманометрии и идентифицированы аллели и генотипы полиморфных маркеров *rs4762* гена ангиотензиногена (АГТ), *rs1799752* гена ангиотензинпревращающего фермента 1 типа (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. Сравнивались распределения аллелей и генотипов в группах с нормальным и повышенной артериальной жесткостью (CAVI $\geq 9,5$).

Результаты. Повышенная артериальная жесткость (CAVI $\geq 9,5$) выявлена у 29% пациентов. У лиц с нормальным уровнем CAVI выявлена статистически значимо более высокая частота генотипов 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 CAVI $\geq 9,5$ ($\chi^2 = 3,907$ $p=0,049$). У пациентов с повышенной жесткостью выявлялась статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих D-аллель (DD и ID): 95,0% по сравнению с 81,3% в группе с нормальной жесткостью ($\chi^2 2 = 9,280$, $p < 0,003$), а также статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих А-аллель: 68,7% и 31,3% по сравнению с 55,0% и 45,0% у лиц с нормальной артериальной жесткостью ($\chi^2 = 4,160$, $p=0,042$). В результате, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем CAVI $\geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 *rs1799752*, С/С генотипа АТР1 *rs5186*, А/А генотипа и А-аллеля АТР2 *rs1403543*.

Заключение. Наличие определенных неблагоприятных генотипов АПФ1, АТР1 и АТР2 может способствовать формированию более высокой артериальной жесткости при COVID-19 и рассматриваться в качестве немодифицируемого фактора риска повышения жесткости сосудистой стенки наряду с таким значимым фактором, как возраст.

Ключевые слова: COVID-19, кардио-лодыжечный индекс, CAVI, артериальная жесткость, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, РАС, ген АПФ1, ген ангиотензиногена, ген рецептора ангиотензина II 1 типа, ген рецептора ангиотензина II 2 типа.



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):525-531. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3114. EDN MKVZDY

Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and cardio-ankle vascular index in patients with COVID-19

Podzolkov V. I., Bragina A. E. *, Ogibeniina E. S., Shvedov I. I., Komelkova A. R.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To assess the relationship between arterial stiffness and renin-angiotensin system (RAS) gene polymorphism in patients with COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19).

Material and methods: 100 patients (mean age of 58.1 ± 11.98 years; 51% women, 49% men) were included in the cross-sectional study. This study included adult patients with laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 admitted to the University Hospital. All patients were evaluated for arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI) by sphygmomanometry. Also alleles and genotypes of several polymorphic markers were identified by real-time polymerase chain reaction in human DNA preparations: *rs4762* of angiotensinogen (AGT) gene, *rs1799752* of angiotensin-converting enzyme type 1 gene (ACE1), *rs5186* of angiotensin II type 1 receptor gene (ATP1), and *rs1403543* of angiotensin II type 2 receptor gene (ATP2). The distributions of alleles and genotypes in groups with normal and elevated arterial stiffness (CAVI ≥ 9.5) were compared.

Results. Elevated arterial stiffness (CAVI ≥ 9.5) was found in 29%. A significantly higher frequency of ATP1 *rs5186* genotypes including the A allele, i.e., A/A+C versus C/C, was found in subjects with normal CAVI: 95.0% and 5.0% compared with 87.5% and 12.5% in those with CAVI ≥ 9.5 ($\chi^2=3.907$, $p=0.049$). A significantly higher frequency of genotypes involving the D allele (DD and ID) was detected in patients with increased stiffness: 95.0% compared to 81.3% in the group with normal stiffness ($\chi^2=9.280$, $p<0.003$), and a significantly higher frequency of genotypes including the A-allele: 68.7% and 31.3% compared to 55.0% and 45.0% in individuals with normal arterial stiffness ($\chi^2=4.160$, $p=0.042$). As a result, in patients hospitalized with COVID-19, the presence of increased arterial stiffness with a CAVI level ≥ 9.5 was associated with a higher frequency of adverse D/D genotype of ACE1 *rs1799752*, C/C genotype of ATP1 *rs5186*, A/A genotype and A allele of ATP2 *rs1403543*.

Conclusion. Thus, the presence of certain unfavorable genotypes of ACE1, ATP1 and ATP2 may contribute to the formation of higher arterial stiffness in COVID-19 and be considered as a non-modifiable risk factor for increased vascular wall stiffness along with such a significant factor as age.

Keywords: COVID-19, cardio-ankle vascular index, CAVI, arterial stiffness, gene polymorphism, renin-angiotensin system, RAS, ACE1 gene, angiotensinogen gene, angiotensin II type 1 receptor gene, angiotensin II type 2 receptor gene.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Komelkova A.R. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and cardio-ankle vascular index in patients with COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):525-531. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3114. EDN MKVZDY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anna.bragina@mail.ru

Received/Поступила: 16.09.2024

Review received/Рецензия получена: 19.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуется поражением различных органов и тканей, в основе которого во многом лежит повреждение сосудистой стенки [1-2]. Для этого заболевания описано развитие системного эндотелиита с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы комплемента и склонностью к повышенному тромбообразованию. 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, а также сахарным диабетом, ожирением и хронической болезнью почек (ХБП) [3-4]. Это определяет наличие у пациентов еще до развития COVID-19 предшествующей эндотелиальной дисфункции, как основополагающего компонента сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, само действие SARS-CoV-2 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 [5].

Еще одним важным механизмом вовлечения сосудистого русла в патогенез COVID-19 является дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС). SARS-CoV-2 для проникновения внутрь клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего 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 (AT II) в ангиотензин 1-7, что сопровождается смещением активности РАС в сторону синтеза AT II и усиления его эффектов [6]. Активность РАС, во-многом, определяется полиморфными вариантами генов, кодирующих ангиотензиноген (АГТ), ангиотензинпревращающего фермент

1 типа (АПФ1), а также рецепторы к ангиотензину II 1 типа (ATP1) и 2 типа (ATP2) [7].

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 [8]. Одним из важных патогенетических механизмов формирования артериальной жесткости является активация РАС [9]. В ряде работ показано, что для пациентов с COVID-19 характерны статистически значимо более высокие уровни артериальной жесткости [10-16]. Этот процесс, по-видимому, обусловлен не только наличием сопутствующей кардиальной патологии, но и самим инфекционным процессом, поскольку описана связь артериальной жесткости с маркерами воспаления [17] и тромбообразования при COVID-19 [18], что может быть обусловлено и индивидуальными особенностями функционирования РАС.

Цель исследования — оценить взаимосвязь артериальной жесткости и полиморфизма генов РАС у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 100 пациентов европеоидной расы, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол 02-23 от 26.01.2023).

Критериями включения в исследование были: возраст пациента >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, гиперкалиемия, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значения CAVI

Параметр	Группа в целом (n=100)	CAVI <9,5 (n=71)	CAVI ≥9,5 (n=29)	p*
Возраст, годы	58,1±11,9	52,7±11,1	67,8±9,4	<0,0001
Пол, муж/жен, n (%)	49 (49)/51 (51)	32 (45,1)/39 (54,9)	10 (34,5)/19 (65,5)	0,289
Койко-день, дни	11,0 [9,0; 14,0]	11,00 [9,00; 14,00]	13,00 [9,00; 15,50]	0,191
АГ, n (%)	68 (68)	42 (59,2)	26 (89,7)	0,001
СД 2 типа, n (%)	4 (4)	2 (2,8)	2 (6,9)	0,195
ИБС, n (%)	9 (9)	4 (5,6)	5 (17,2)	0,015
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (3,0)	1 (1,4)	2 (6,9)	0,089
ИМТ, кг/м ²	27,34 [24,84; 32,49]	28,38 [26,39; 31,74]	25,88 [23,06; 31,13]	0,093
САД при поступлении, мм рт.ст.	125,0 [120,0; 134,0]	121,0 [120,0; 130,0]	130,0 [120,0; 137,5]	0,100
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	80 [74; 85]	80,00 [70,50; 80,00]	79,00 [70,00; 84,00]	0,744
ЧСС, уд. в мин.	80 [75; 88,5]	86,00 [78,50; 90,00]	79,00 [72,00; 83,00]	0,058
SpO ₂ , %	94 [92; 96]	94,00 [93,00; 95,00]	95,00 [92,00; 97,00]	0,530
СОЭ, мм/ч	30,0 [26,0; 34,0]	30,00 [26,00; 33,50]	29,50 [23,50; 30,00]	0,253
СРБ, мг/л	19,8 [7,0; 50,55]	19,10 [9,25; 34,00]	21,65 [6,40; 40,95]	0,949
КТ тяжесть 1/2/3/4, %	39/50/9/2	40/48/10/2	38/56/6/0	0,300
CAVI	8,65 [7,30; 9,70]	7,95 [7,15; 8,75]	10,30 [9,88; 10,53]	0,000
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	75,80 [64,50; 84,60]	77,05 [66,00; 78,50]	69,50 [56,20; 79,55]	0,016
ХБП (CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (16,0)	8 (11,3)	8 (27,6)	0,003

Данные представлены как Ме [Q25; Q75], если не указано иное

* — различия между группами CAVI <9,5 и CAVI ≥9,5

АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, КТ — компьютерная томография, СКФ (CKD-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент включения пациентов временными методическими рекомендациями Минздрава России. Лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [19].

Всем пациентам проводилась оценка артериальной жесткости с помощью кардио-лодыжечного индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) методом сфигмоманометрии на аппарате Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Для выделения группы с повышенной артериальной жесткостью у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI между правой и левой руками. Повышенным считали значение CAVI ≥9,5 [20].

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров *rs4762* гена АГТ, *rs1799752* гена АПФ1, *rs5186* гена АТР1 и *rs1403543* гена 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-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов ДНК–ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ "Синтол"). В результате для полиморфного маркера *rs4762* гена АГТ идентифицированы аллели С и Т, генотипы С/С, Т/Т, С/Т; для полиморфного маркера *rs1799752* гена АПФ1

идентифицированы аллели I и D, генотипы I/I, D/D, D/I; для полиморфного маркера *rs5186* гена АТР1 идентифицированы аллели А и С, генотипы А/А, С/С, А/С; для полиморфного маркера *rs1403543* гена АТР2 идентифицированы аллели G и A, генотипы G/G, A/A, G/A.

Статистический анализ проведен для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и степенью тяжести течения COVID-19. Частоты аллелей (%) рассчитывались на основании подсчета генов и генотипов. Частоты каждого полиморфизма сопоставлялись с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные — в виде абсолютных и относительных частот. При сравнении данных использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных характеристик — критерий χ² Пирсона. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. На основании результатов проведенной сфигмоманометрии пациенты были разделены

Таблица 2. Распределение генотипов/аллелей генов АГТ *rs4762*, АПФ1 *rs1799752*, АТР1 *rs5186* и АТР2 *rs1403543* в зависимости от артериальной жесткости у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Ген	Оцениваемые параметры	Варианты	Нормальная артериальная жесткость CAVI <9,5	Повышенная артериальная жесткость CAVI ≥9,5	Значение χ2 и p
АГТ <i>rs4762</i>	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	
PXB, p			0,7453	0,1531	
АПФ1 <i>rs1799752</i>	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	
PXB, p			<0,0001	<0,0001	
АТР1 <i>rs5186</i>	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	
PXB, p			0,3949	0,0002	
АТР2 <i>rs1403543</i>	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	
PXB, p			0,0001	<0,0001	
АГТ – ангиотензиноген, АПФ1 – ангиотензинпревращающий фермент 1 типа, АТР1 – рецептор к ангиотензину II 1 типа, АТР2 – рецептор к ангиотензину II 2 типа, PXB – равновесие Харди-Вайнберга, CAVI – сердечно-лодыжечный индекс					

на лиц с нормальной артериальной жесткостью (CAVI <9,5) и с повышенной артериальной жесткостью (CAVI ≥9,5). Повышенная артериальная жесткость выявлена у 29% обследованных пациентов. Лица с повышенной артериальной жесткостью (CAVI ≥9,5) были старше, чаще в анамнезе имели АГ, ХБП и ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Антигипертензивную терапию получал 31 пациент с нормальной артериальной жесткостью (43,7%) и 19 пациентов с повышенной артериальной жесткостью (65,5%), в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) 11,3 и 37,9%, блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1 типа 8,5 и 27,6%, бета-адреноблокаторы 18,3 и 55,2%, диуретики 7,1 и 20,7%, антагонисты кальция 4,2 и 17,2%, соответственно.

Сопоставление распределения полиморфизмов изученных четырех генов РАС в зависимости от наличия артериальной жесткости представлено в табл. 2.

Различия распространенности полиморфных вариантов АГТ *rs4762* отсутствовали. Вместе с тем, выявлены статистически значимые 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 CAVI выявлена ста-

тистически значимо более высокая частота генотипов АТР1 *rs5186*, включающих A-аллель, то есть A/A+ A/C по сравнению с C/C: 95,0% и 5,0% по сравнению с 87,5% и 12,5% у лиц с CAVI ≥9,5 (χ^2 3,907 $p=0,049$). Тем не менее, отсутствовали различия в частотах отдельных аллелей A и C гена АТР1 *rs5186*.

У пациентов с COVID-19 и повышенной артериальной жесткостью статистически значимо чаще выявлялся DD генотип *rs1799752* (χ^2 20,560, $p<0,001$) и D-аллель АПФ1 (χ^2 14,587, $p<0,001$). У лиц с нормальной артериальной жесткостью отмечалась более высокая частота генотипов, включающих I-аллель (II и ID): 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 выявлялась более высокая частота генотипов, включающих D-аллель (DD и ID): 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 статистически значимо более высокая частота A/A генотипа АТР2 *rs1403543*: 43,8% по сравнению с 27,5% у лиц с нормальным CAVI (χ^2 6,311, $p=0,013$). У больных с COVID-19 и CAVI ≥9,5 выявляется статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих A-аллель, то

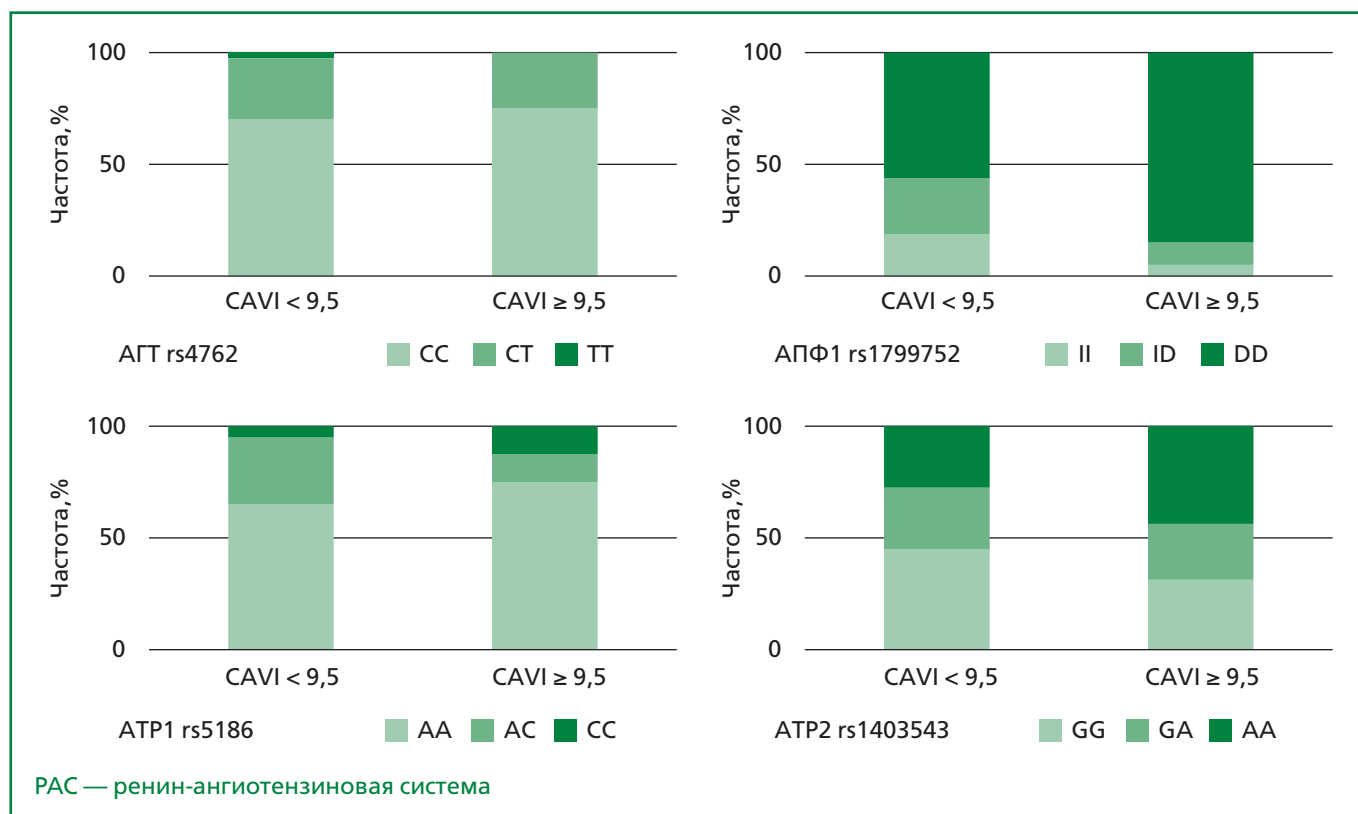


Рисунок 1. Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от артериальной жесткости

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, $p=0,042$).

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем CAVI $\geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 rs1799752, C/C генотипа ATP1 rs5186, A/A генотипа и A-аллеля ATP2 rs1403543 (рис. 1).

Обсуждение

Артериальная жесткость представляет собой важный предиктор сердечно-сосудистых событий [21]. Повышение ее маркеров, в том числе скорости пульсовой волны, CAVI, 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 артериальной стенки, предшествующее атеросклеротическим процессам.

Повышение артериальной жесткости у пациентов с COVID-19 продемонстрировано в ряде работ [10–16]. В работе R. Szeghy и соавт. [10] и S. Ratchford и соавт. [11] выявлено повышение ее маркеров (соответственно аортального индекса аугментации и скорости пульсовой волны) у молодых пациентов

с COVID-19 без сопутствующих ССЗ. В исследованиях S. Schnaubelt и соавт. [12] и D. Faria и соавт. [13] зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели скорости пульсовой волны у пациентов с COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом и АГ. Эти данные, полученные в небольших выборках, подтверждены и в больших группах в работах K. Stamatelopoulos и соавт. [14], E. Aydin и соавт. [15] и V. Podzolkov и соавт. [16]. Подтверждена независимая от других факторов связь между повышением CAVI и COVID-19, что свидетельствует о значимости COVID-19 для артериальной жесткости, которая является прогностическим фактором ССЗ [16].

Классическая ось РАС (АПФ — АТ II — АТР1) является важным компонентом поражения сосудистой стенки при ССЗ [22]. АТ II представляет собой мощный провоспалительный и профибротический агент, реализующий свои эффекты в сосудистой стенке посредством моноцитарного белка-хемоаттрактанта 1, фактора некроза опухоли α , интерлейкина β и ряда других биологически активных веществ [23]. Активность и биодоступность АТ II во многом определяется полиморфизмом генов АГТ, АПФ1, АТ1 и АТ2. Так, полиморфизм гена АПФ1 rs1799752, проявляющийся делецией Alu-повтора, сопровождается существенным повышением концентрации АПФ1 в организме [24], которое происходит уже при гетерозиготном статусе (I/D) и наиболее высоким является у лиц с гомозиготным

D/D генотипом rs1799752, при котором концентрация ACE1 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 [25-26], гипертрофией левого желудочка и АГ [27], ХБП и болезнью Альцгеймера. Имеются данные о большей частоте генотипов A/C или C/C гена ATR1 rs5186, T-аллеля гена APT rs4762, G/A и A/A генотипов ATR2 rs1403543 у лиц с АГ, ИБС и у беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми людьми [28-30].

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 [31], большей толщиной комплекса интима-медиа бедренной артерии [32], а также C/C генотипа ATR1 rs5186 с повышением скорости пульсовой волны [33-34], в том числе по данным проспективного исследования [35].

Нами обследована выборка пациентов, госпитализированных по поводу лабораторно подтвержденного COVID-19. При разделении на подгруппы в зависимости от уровня артериальной жесткости, выявлена сопоставимая тяжесть COVID-19 как по данным компьютерной томографии, так и лабораторным признакам. Вместе с тем имелась некоторая диспропорция по возрастному фактору, который является одним из наиболее значимых факторов повышения артериальной жесткости. Помимо этого, отмечены определенные различия в частоте АГ, ИБС и ХБП, которая закономерно возрастает с возрастом. При этом пациенты имели сопоставимые показатели систолического и диастолического артериального давления, что свидетельствует о контролируемом характере АГ в обеих группах на фоне проводимой стандартной антигипертензивной терапии. Адекватная терапия сопутствующих ССЗ позволяет полагать, что повышенная жесткость в данной выборке обусловлена не только имеющимися коморбидностями, но и непосредственно COVID-19 и особенностями полиморфизмов изученных генотипов.

В нашей работе у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, независимо от уровня CAVI выявлена статистически значимо 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 [36]. Подобная высокая распространенность неблагоприятных генотипов

АПФ1 у пациентов с COVID-19 описана и в других работах [37]. В нашей выборке у лиц с повышенной артериальной жесткостью выявлена статистически значимо более высокая частота неблагоприятных с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза DD генотипа АПФ1 rs1799752, генотипов ATR1 rs5186, включающих A-аллель, и A/A генотипа ATR2 rs1403543. Эти генетические особенности могут быть одним из механизмов формирования более высокой артериальной жесткости у пациентов с COVID-19, 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 [38-39], что требует длительного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, с целью оценки состояния сосудистой стенки.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования — одномоментный характер и отсутствие контрольной группы, что может быть основой для дальнейшего продолжения данной работы с целью оценки динамики показателей артериальной жесткости.

Заключение

Таким образом, наличие определенных неблагоприятных генотипов АПФ1, ATR1 и ATR2 может способствовать формированию более высокой артериальной жесткости при COVID-19, которая представляет собой предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Вероятно, наличие D/D генотипа АПФ1, A-аллеля гена ATR1 и A/A генотипа ATR2 в сочетании с COVID-19 можно рассматривать в качестве немодифицируемого фактора риска повышения жесткости сосудистой стенки наряду с таким значимым фактором, как возраст.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding. The study was performed with the support of Sechenov University.

References / Литература

1. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:785738. DOI:10.3389/fcvm.2021.785738.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/nejmoa2015432.
3. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):825-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
4. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational*

- Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):4-10 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):4-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
5. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;41(19):1798-800. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa231.
6. 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.
7. Markel AL. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):133-9 (In Russ.) [Маркель А.Л. Гипертензивная болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):133-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
8. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. Vascu Pharmacol. 2016;77:1-7. DOI:10.1016/j.vph.2015.11.083.
9. Sakuma K, Shimoda A, Shiratori H, et al. Angiotensin II acutely increases arterial stiffness as monitored by cardio-ankle vascular index (CAVI) in anesthetized rabbits. J Pharmacol Sci. 2019;140(2):205-9. DOI:10.1016/j.jphs.2019.06.004.
10. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. Exp Physiol. 2022;107(7):694-707. DOI:10.1113/EP089481.
11. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021;320(1):H404-H410. DOI:10.1152/ajpheart.00897.2020.
12. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. J Intern Med. 2021;290(2):437-43. DOI:10.1111/joim.13275.
13. Faria D, Moll-Bernardes RJ, Testa L, et al. Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. Hypertension. 2023;80(2):470-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19958.
14. Stamatiopoulos K, Georgiopoulos G, Baker KF, et al; Pisa COVID-19 Research Group; Newcastel COVID-19 Research Group. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. Sci Rep. 2021;11(1):20239. DOI:10.1038/s41598-021-99050-0.
15. Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. Rev Assoc Med Bras (1992). 2022;68(1):73-6. DOI:10.1590/1806-9282.202010781.
16. Podzolkov V, Bragina A, Tarzimanova A, et al. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI). Curr Hypertens Rev. 2024;20(1):44-51. DOI:10.2174/015734021279173240110095037.
17. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Vanina DD, Safronova TA. The Relationship Between Resistin with Vascular Stiffness and Severity of Novel Coronavirus Infection COVID-19 in Patients with Different Body Mass Index. Lechebnoe delo. 2023;(1):72-80 (In Russ.) [Подзолков В.И., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Сафронова Т.А. Взаимосвязь резистина с сосудистой жесткостью и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела. Лечебное дело. 2023;(1):72-80]. DOI:10.24412/2071-5315-2023-12953.
18. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19. Terapevticheskiy arkhiv. 2023;95(7):548-53 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):548-53]. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202292.
19. Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
20. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al; CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) investigators. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e020103. DOI:10.1161/JAHA.120.020103.
21. Saz-Lara A, Bruno RM, Cavero-Redondo I, et al. Association Between Arterial Stiffness and Blood Pressure Progression With Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:798934. DOI:10.3389/fcvm.2022.798934.
22. Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, et al. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(7):e108-e116. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311282.
23. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):H958-H970. DOI:10.1152/ajpheart.00723.2018.
24. 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.
25. Rebrova TYu, Muslimova EF, Panova NV, et al. I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patients of different age and gender. Russian Journal of Cardiology. 2014;(10):77-81 (In Russ.) [Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. Российский кардиологический журнал. 2014;(10):77-81]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-77-81.
26. Sayigitov 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 Russ.) [Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малигина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(8):34-41].
27. Atamanchuk 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 Russ.) [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]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977.
28. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al; Million Veteran Program; Michaëlsson K, Burgess S. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2020;41(35):3304-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa193.
29. 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.
30. 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):147032031668877. DOI:10.1177/1470320316688774.
31. Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, et al. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. Kardiologiia. 2021;61(3):57-65 (In Russ.) [Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д. и др. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021;61(3):57-65]. DOI:10.18087/cardio.2021.3.n1212.
32. Balkestein EJ, Wang JG, Struijker-Boudier HA, et al. Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population. J Hypertens. 2002;20(8):1551-61. DOI:10.1097/00004872-200208000-00018.
33. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. Circulation. 1996;94(4):698-703. DOI:10.1161/01.cir.94.4.698.
34. Mayer O Jr, Filipovsky J, Pesta M, et al. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness. J Hum Hypertens. 2008;22(2):111-8. DOI:10.1038/sj.jhh.1002279.
35. Benetos A, Giron A, Joly L, et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study. Am J Hypertens. 2013;26(12):1421-7. DOI:10.1093/ajh/hpt141.
36. Bragina AE, Rodionova YuN, Ogibennina ES, et al. Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course. Terapevticheskiy Arkhiv. 2024;96(9):872-8. (In Russ.) [Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Огибенина Е.С. и др. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения. Терапевтический архив. 2024;96(9):872-8]. DOI:10.26442/00403660.2024.09.202849.
37. Gemmati D, Tisato V. Genetic hypothesis and pharmacogenetics side of renin-angiotensin-system in COVID-19. Genes (Basel). 2020;11(9):1044. DOI:10.3390/genes11091044.
38. Szeghy RE, Stute NL, Province VM, et al. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. J Appl Physiol (1985). 2022;132(5):1297-1309. DOI:10.1152/jappphysiol.00793.2021.
39. Zanolli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, et al; Methuselah Study Group. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. Circ Res. 2022;130(9):1276-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.320460.

Сведения об Авторах/About the Authors

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610

Огибенина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ogibennina]
ORCID 0000-0002-2129-818X

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

Комелькова Анастасия Романовна [Anastasiia R. Komelkova]
ORCID 0009-0007-9789-4221