



## Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н.

**Цель.** Оценить частоты генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs2285666 гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*) и его ассоциацию с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин, перенесших COVID-19 в анамнезе, госпитализированных с диагнозом ОКС. Диагноз COVID-19 у всех 100 пациентов был подтвержден с помощью положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам при поступлении были проведены: операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием, стандартное клинико-инструментальное обследование и генетическое исследование rs2285666 гена *ACE2* методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без COVID-19 в анамнезе, подтвержденного мазком ПЦР или титром антител.

**Результаты.** При сопоставлении частот генотипов rs2285666 гена *ACE2* в группе пациентов с ОКС, перенесших COVID-19, и группе сравнения статистически значимые различия получены по генотипу AA, носительство которого среди пациентов мужского пола с ОКС и перенесённой COVID-19 встречалось в 2,5 раз реже, чем у мужчин контрольной группы (отношение шансов = 0,391, 95% доверительный интервал: 0,167-0,917;  $p=0,028$ ). С другой стороны, было показано, что носительство генотипа GA rs2285666 гена *ACE2* не ассоциировано с повышенным риском развития ОКС у женщин, перенесших COVID-19. Статистически значимых различий по частотам генотипов в группе женщин и в общей группе (без разделения по полу) не выявлено.

**Заключение.** Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* для лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне перенесённой COVID-19. Представленные результаты являются первым шагом на пути построения прогностической модели для расчета риска развития ОКС у больных, перенесших COVID-19, что позволит снизить заболеваемость и летальность у этой когорты пациентов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, вариант нуклеотидной последовательности, ген *ACE2*, генетические маркеры, rs2285666.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт те-

рапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия.

Козик В. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3446-8018, Шпагин И. С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Минних С. В. — м.н.с., ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-2472-181X, Ложкина Н. Г. — д.м.н., профессор, руководитель группы "Клиническая и экспериментальная кардиология", ORCID: 0000-0002-4832-3197, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiyta90@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВМП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиограмма, *ACE2* — ген ангиотензинпревращающего фермента 2, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 14.05.2024

Рецензия получена 09.08.2024

Принята к публикации 13.08.2024



**Для цитирования:** Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5953. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953. EDN JUNTTA

## Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019

Kozik V. A., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Minnikh S. V., Lozhkina N. G., Maksimov V. N.

**Aim.** To assess the rs2285666 nucleotide sequence of the angiotensin-converting enzyme 2 (*ACE2*) gene and its association with acute coronary syndrome (ACS) in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** The study included 100 patients after COVID-19, including 50 men and 50 women, hospitalized with a diagnosis of ACS. The diagnosis of COVID-19 in all 100 patients was confirmed by a positive polymerase chain reaction (PCR) smear. All patients underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, standard clinical and paraclinical examination, and genetic testing of the rs2285666 *ACE2* gene by PCR followed by restriction fragment length polymorphism analysis. The comparison group consisted of 200 patients with ACS after COVID-19, confirmed by a PCR smear or antibody titer.

**Results.** Statistically significant differences were obtained for the AA genotype, carriage of which among male patients with ACS after COVID-19 was 2.5 times less common than in men in the control group (OR = 0.391, 95% CI: 0.167-0.917;  $p=0.028$ ). On the other hand, carriage of the rs2285666 GA genotype of the *ACE2* gene is not associated with an increased risk of ACS in women after COVID-19. There were no significant differences in genotype frequencies in the group of women and in the general group (without division by sex).

**Conclusion.** The data obtained may indicate a protective role of the rs2285666 AA genotype of the *ACE2* gene for males regarding ACS development after COVID-19. These results are the first steps towards building a prognostic model to estimate the ACS risk in patients after COVID-19, which will reduce morbidity and mortality for this group of patients.

**Keywords:** acute coronary syndrome, coronavirus disease 2019, nucleotide sequence variant, *ACE2* gene, genetic markers, rs2285666.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>2</sup>Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; <sup>3</sup>Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia.

Kozik V.A.\* ORCID: 0000-0001-7128-7887, Shpagina L.A. ORCID: 0000-0003-3446-8018, Shpagin I.S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Minnikh S.V. ORCID:

0000-0002-2472-181X, Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

\*Corresponding author:  
valiyta90@mail.ru

**Received:** 14.05.2024 **Revision Received:** 09.08.2024 **Accepted:** 13.08.2024

**For citation:** Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Minnikh S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5953. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953. EDN JUNTUA

### Ключевые моменты

- Острый коронарный синдром (ОКС) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) чаще всего протекает с большим количеством осложнений: кардиалгия, ранний тромбоз стента, нарушения ритма, повторный инфаркт миокарда. В группе больных с ОКС и COVID-19 в анамнезе статистически значимо чаще регистрировался кардиогенный шок.
- Носительство генотипа AA в группе мужчин с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесённой COVID-19 в анамнезе.
- В настоящее время поиск генетических предикторов развития острых коронарных событий у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследования.

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой особую группу жизнеугрожающих состояний, которая стоит на первом месте по уровню летальности как в Российской Федерации, так и во всём мире. Однако, несмотря на уже достигнутые успехи в лечении (проведение тромболитической терапии в первые часы, проведение спасительных операций в кратчайшие сроки, льготное обеспечение лекарственными препаратами, кардиореабилитация), проблема выживаемости таких пациентов и улучшение качества их жизни остается актуальной задачей медицины [1, 2].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) внесла особенности в развитие ОКС, тяжесть его течения и развитие осложнений [1]. У большинства пациентов после перенесённой COVID-19 отмечается обострение хронических заболеваний: нарушение ритма, декомпенсация сердечной недостаточности, некорректируемые цифры артериального давления, что требует поиска новых подходов к терапии для данной когорты пациентов [3].

### Key messages

- Acute coronary syndrome (ACS) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) most often occurs with a large number of complications, such as cardialgia, early stent thrombosis, arrhythmias, recurrent myocardial infarction. In the group of patients with ACS and prior COVID-19, cardiogenic shock was significantly more often recorded.
- The carriage of the AA genotype in the group of men with ACS after COVID-19 is 2,5 times less compared to the group of men with ACS without COVID-19.
- Currently, the search for genetic predictors of acute coronary events in patients after COVID-19 is a promising area of research.

В настоящее время генетические маркеры рассматриваются как факторы, влияющие на предрасположенность к развитию множества заболеваний [4]. Поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследований [4]. Более того, переход к персонализированной и предиктивной медицине является приоритетом и перспективой научно-технического развития Российской Федерации, что утверждено Указом Президента от 28 февраля 2024г.

Особый интерес в этом направлении представляет изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*) [5]. В литературе описаны ассоциации полиморфизма гена *ACE* с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19. Так, было показано, что вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с развитием ОКС у пациентов с COVID-19 в анамнезе [6].

Результаты недавних исследований показали, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2 явля-

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика больных основной группы

Показатель	Мужчины (n=50)		Женщины (n=50)	
	n	%	n	%
Средний возраст, (M±s)	54,1±8,2	—	58,7±5,2	—
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	39/11	78/22	43/7	86/14
Тромболизис	9	18	4	8
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	23	46	17	34
ОИМ в анамнезе	5	10	5	10
ЧКВ в анамнезе	3	6	1	2
Операция АКШ в анамнезе	—	—	—	—
Однососудистое поражение по КАГ	13	26	8	16
Многососудистое поражение по КАГ	37	74	12	24
Артериальная гипертензия	46	92	31	62
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	3	6	5	10
Курение	11	22	7	14
Смерть родственников от сердечно-сосудистых заболеваний	18	36	21	42
Дислипидемия в анамнезе	9	18	11	22
Жизнеугрожающие нарушения ритма	3	6	—	—
Killip >II	4	8	2	4

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ется ведущим маркером спайкового гликопротеина клетки-хозяина, ответственного за восприимчивость к инфекции [7]. АПФ 2 представляет собой трансмембранную металлокарбоксипептидазу I типа, гомологичную АПФ, играющему ключевую роль в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7]. Ген, кодирующий АПФ 2, — *ACE2* экспрессируется в тканях легких, почках, желудочно-кишечном тракте, кровеносных сосудах, в эндотелиальных клетках сосудов, эпителии почечных канальцев и в клетках Лейдига. Эксперименты показали, что генотип AA rs2285666 повышает экспрессию этого гена на 50% по сравнению с генотипом GG, и, следовательно, может играть роль в восприимчивости к SARS-CoV-2 [7].

Кроме того, носительство генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* влечет за собой развитие более тяжёлых случаев сердечно-сосудистых катастроф у больных, перенесших COVID-19 [7].

Таким образом, целью нашего исследования было оценить ассоциацию ВНП rs2285666 гена *ACE2* с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

### Материал и методы

#### Клинико-anamnestические характеристики

Дизайн исследования: сравнительное описательное исследование двух параллельных групп с ретроспективным компонентом. В основную группу вошли 100 пациентов (50 мужчин и 50 женщин), последовательно поступавших посредством скорой медицинской помощи. Минувя приёмный покой, пациенты поднимались в рентген-операционную для

проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием. У всех в анамнезе была перенесённая COVID-19 (доказан с помощью повышенного Ig G, наличия положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) материала мазка из носоглотки в анамнезе). Средний возраст мужчин составил 54,1±8,2 лет, женщин — 58,7±5,2 лет. Клинико-anamnestическая характеристика больных основной группы представлена в таблице 1. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения. Диагноз COVID-19 устанавливался согласно временным клиническим рекомендациям "профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 18 (26.10.2023), одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации. Диагноз ОКС устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020г "острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST кардиограммы", одобренными Министерством Здравоохранения Российской Федерации.

Из исследования исключались пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, в алкогольном делирии, с психическими расстройствами, терминальные пациенты, с онкопатологией III-IV стадий, наркоманией, инфекцией вирусом иммунодефицита человека.

Таблица 2

Клинико-anamнестическая характеристика больных группы сравнения

Показатель	Мужчины (n=113)		Женщины (n=87)	
	n	%	n	%
Средний возраст, (M±s)	55,5±9,5	—	57,5±9,1	—
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	85/28	75,2/24,8	76/11	87,3/12,6
Тромболизис	13	11,5	6	6,9
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	33	29,2	17	19,5
ОИМ в анамнезе	5	4,4	2	2,3
ЧКВ в анамнезе	5	4,4	2	2,3
Операция АКШ в анамнезе	1	0,9	—	—
Однососудистое поражение по КАГ	22	19,4	8	9,2
Многососудистое поражение по КАГ	47	41,6	15	17,2
Артериальная гипертензия	62	54,9	34	39,1
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	21	18,6	13	14,9
Курение	44	38,9	15	17,2
Смерть родственников от сердечно-сосудистых заболеваний	18	15,9	24	27,6
Дислипидемия в анамнезе	17	15,0	11	12,6
Жизнеугрожающие нарушения ритма	5	4,4	—	—
Killip >II	6	5,3	2	2,3

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Первую запись электрокардиографии (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент приезда, а затем, при поступлении в региональный сосудистый центр, запись ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Elema AB, Германия) и по Слопаку. Осмотр пациента проводился врачом-кардиологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом, врачом-сосудистым хирургом. Минуту приёмный покой, пациент транспортировался в рентген-операционную для проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1-3 сут. от развития симптомов острого инфаркта миокарда (ИМ) на ангиографической установке "CAS-10" фирмы General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролimusом фирмы Meril Biomimi, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента.

Также согласно стандарту обследования ОКС, всем пациентам были проведены: суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, функциональные пробы, клинико-инструментальное обследование.

ДНК из образцов венозной крови выделялась с помощью фенол-хлороформного метода. Всем исследуемым пациентам определяли ВВП rs2285666

в гене ACE2 с помощью ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для амплификации использовали праймеры: 5'- gtttgtaaccagataatcc -3'(F) и 5'- gttgaacacacatatctgc -3'(R) [8]. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,0 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 2,0 мкл каждого праймера, 0,5 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 с, отжиг праймеров 60° С 30 с и элонгацию 72° С 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Alu I ("СибЭнзим", Новосибирск) при 37° С в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 130 п.н. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе GG детектировался продукт 130 п.н., при генотипе AA — продукты 78 п.н. и 52 п.н., при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 130 п.н., 78 п.н., 52 п.н. [8].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия χ<sup>2</sup>. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждой переменной.

Таблица 3

Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения

ACE2, rs2285666	ОКС и COVID-19		Группа сравнения ОКС		p
	n	%	n	%	
Генотип GG	74	74	125	62,5	p=0,411
Генотип GA	14	14	34	17	p=0,217
Генотип AA	12	12	41	20,5	p=0,105
Всего	100	100,0	200	100,0	

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ACE2 — ген ангиотензинпревращающего фермента 2, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 4

Конечные точки госпитального периода у пациентов с ОКС и COVID-19

Осложнение	ОКС и COVID-19, n=100, n/%	Группа сравнения с ОКС, n=200, n/%	p
Ранний тромбоз стента	5/6	4/2	p=0,152
Постинфарктная стенокардия	5/6	6/3	p=0,385
Кардиогенный шок	9/9	4/2	p=0,005*
Нарушения ритма	9/9	8/4	p=0,078
Постинфарктный перикардит	2/2	10/5	p=0,212
Повторный инфаркт миокарда	3/3	5/2,5	p=0,800
Кардиалгия	1/1	—	p=0,157
Госпитальная летальность	4/4	3/1,5	p=0,177

Примечание: \* — p<0,05.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023г, г. Новосибирск).

Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без COVID-19 в анамнезе, подтвержденного мазком ПЦР или титром антител, из них 113 мужчин и 87 женщин. Клинико-анамнестическая характеристика больных группы сравнения представлена в таблице 2.

### Результаты

При определении ВВП rs2285666 гена ACE2 с помощью ПЦР в группе больных с ОКС и перенесённой COVID-19 выявлены генотипы: GG — у 74 (74%) пациентов, GA — у 14 (14%), AA — у 12 (12%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 125 (62,5%) пациентов, генотип GA — у 34 (17%), генотип AA — у 41 (20,5%), соответственно. Частоты генотипов представлены в таблице 3.

В группе исследования у мужчин частота генотипа GG ВВП rs2285666 гена ACE2 составила 42 (84%) случаев, генотип AA — у 8 (16%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 78 (67,8%) мужчин, генотип AA — у 37 (32,2%). Вероятность обнаружить носителя генотипа AA в группе ОКС и перенесённой COVID-19 была в 2,5 раза меньше по сравнению с группой сравнения (ОШ =0,391, 95% ДИ: 0,167-0,917; p=0,028). У женщин частота генотипа GG в группе ОКС с перенесённой COVID-19 составила 32 (64%) случая, генотипа GA — 14 (28%),

генотипа AA — 4 (8%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 47 (55,3%) женщин, генотип GA — у 34 (40%), генотип AA — у 4 (4,7%). Статистически значимых различий по частотам генотипов в группе женщин и в общей группе (без разделения по полу) выявлено не было. Имеются разнонаправленные тенденции в накоплении генотипов в изучаемых группах между мужчинами и женщинами. У женщин в группе с перенесённой COVID-19 частота генотипа AA больше, чем в группе сравнения (8% vs 4,7%, соответственно). У мужчин, наоборот, в группе с перенесённой COVID-19 частота генотипа AA меньше, чем в группе сравнения (16% vs 32,2%, соответственно).

У всех пациентов с ОКС и перенесённой COVID-19 были оценены "конечные точки" госпитального периода (табл. 4): ранний тромбоз стента отмечался у 5 (5%) больных (3 мужчин и 2 женщины), постинфарктная стенокардия выявлена у 5 (5%) больных (2 мужчин и 3 женщины), у 9 (9%) отмечались нарушения ритма, постинфарктный перикардит развился у 2 (2%) больных (1 мужчина и 1 женщина), повторный ИМ отмечался у 3 (3%) мужчин. Кардиалгия отмечалась только у пациентов мужского пола. Госпитальная летальность зарегистрирована у 4 (4%) человек, из них 3 мужчин и 1 женщина.

Таким образом, у пациентов с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе, статистически значимо чаще развивался кардиогенный шок (p=0,005).

Кроме того, у мужчин чаще регистрировались кардиалгия, повторный ИМ и ранний тромбоз стента.

### Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось наличие генотипа GG ВНП rs2285666 гена *ACE2* как в исследуемой группе, так и в группе сравнения. Это сопоставимо с результатами исследования других научных групп. Так, например, в иранской популяции ученые выявили, что люди с генотипом GG имеют более высокую вероятность прогрессирования тяжёлых жизнеугрожающих состояний, а пациенты с другими генотипами, наоборот, имеют устойчивость как к развитию тяжёлых заболеваний, так и к более тяжёлым формам COVID-19 [8].

В другое исследование вошли 129 человек, где было показано, что восприимчивость к инфекции ассоциирована с носительством генотипа GG, возрастом и коморбидностью пациентов [9].

В крупном метаанализе тайских ученых было подтверждено, что носители генотипа GG rs2285666 *ACE2* имели более высокий риск развития тяжелого течения ОКС, что совпадает с результатами нашего исследования [10].

В российской популяции было выявлено, что более тяжёлое течение кардиоваскулярной патологии у пациентов связано с носительством генотипа *ACE2* rs2285666 [11]. В исследовании было показано, что пациенты с перенесённой COVID-19 имеют патологические изменения в системе органов кровообращения как на фоне COVID-19, так и после него [9].

### Литература/References

1. Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who have suffered a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*. 2024;20(1):35-41. (In Russ.) Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С. и др. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2024;20(1):35-41. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41.
2. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. *Clinical recommendations 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Shpagina LA, Kozik VA, Shpagin IS, et al. Features of the phenotype and endotype of the course of acute coronary syndrome in medical workers who have suffered a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*. 2023;19(2):107-14. (In Russ.) Шпагина Л. А., Козик В. А., Шпагин И. С. и др. Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2023;19(2):107-14. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-2-107-114.
4. Kryuchkova NM, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. Association of gene polymorphisms *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* with the development of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5507. (In Russ.) Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А. и др. Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоэмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507.
5. Gintoni I, Adamopoulou M, Yapijakis C. The impact of ACE and ACE2 gene polymorphisms in pulmonary diseases including COVID-19. *InVivo*. 2022;36(1):13-29. doi:10.21873/invivo.12672.
6. Shpagina LA, Kozik VA, Maksimov VN, et al. Assessment of the association of *ACE* gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5503. (In Russ.) Шпагина Л. А., Козик В. А., Максимов В. Н. и др. Оценка ассоциации полиморфизма гена *ACE* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503.
7. Srivastava A, Bandopadhyay A, Das D, et al. Genetic Association of *ACE2* rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. *Front Genet*. 2020;25(11):564741. doi:10.3389/fgene.2020.564741.
8. Van der Merwe L, Cloete R, Revera M, et al. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme 2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Genet*. 2008;124(1):57-61. doi:10.1007/s00439-008-0524-6.
9. Alimoradi N, Sharqi M, Firouzabadi D, et al. SNPs of ACE1 (rs4343) and ACE2 (rs2285666) genes are linked to SARS-CoV-2 infection but not with the severity of disease. *Viral J*. 2022;19(1):48. doi:10.1186/s12985-022-01782-6.
10. Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2323. doi:10.1002/rmv.2323.
11. Bogdanov DS, Cherkashin DV, Efimov SV, et al. Associations of polymorphisms of the *ACE* and *ACE2* genes with clinical manifestations and cardiovascular complications of the coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):145-54. (In Russ.) Богданов Д. С., Черкашин Д. В., Ефимов С. В. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов *ACE* и *ACE2* с клиническими проявлениями и кардиоваскулярными осложнениями коронавирусной инфекции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2023;25(1):145-54. doi:10.17816/brmma114802.

На сегодняшний день в литературе не представлены данные на больших выборках пациентов, нет сравнений между мужчинами и женщинами, сравнений с пациентами "доковидной эры". Подтверждение результатов, полученных в нашей работе, требует их реплицирования на более крупных по размеру выборках пациентов, что является областью интереса наших будущих исследований. Ген *ACE2* является перспективным для изучения и может быть полезен для стратификации рисков развития кардиоваскулярных заболеваний, их диагностики и лечения. Совместно с ранее опубликованными данными [6], представленные результаты являются первыми шагами на пути построения прогностической модели для расчета риска развития ОКС у больных, перенесших COVID-19, что позволит снизить заболеваемость и летальность.

### Заключение

Таким образом, отношение шансов обнаружить носителя генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* в группе мужчин с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесённой инфекции (ОШ = 0,391, 95% ДИ: 0,167-0,917; p=0,028). Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* для лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне перенесенной COVID-19.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.