

Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции

Козик В.А.¹, Шпагина Л.А.¹, Шпагин И.С.¹, Минних С.В.^{1,2}, Локтина К.Е.¹, Максимов В.Н.^{1,2}

Цель. Оценить частоту обнаружения генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs1799752 гена *ACE* у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. Всего в исследование было включено 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин, госпитализированных с диагнозом ОКС и указанием на перенесённую COVID-19 в анамнезе. Для всех пациентов проводились оценка степени тяжести перенесённой COVID-19 и вида штамма (Альфа, Дельта, Омикрон). При поступлении всем пациентам проводилась диагностика согласно протоколу обследования больных с ОКС, операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием, генетическое исследование rs1799752 гена *ACE* методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. В нашем исследовании чаще встречались пациенты, переболевшие штаммом Омикрон (87 пациентов, 73,7%). Тяжёлая степень тяжести перенесённой COVID-19 чаще регистрировалась при штамме Дельта — 7 человек (5,93%). При сравнении частот носительства генотипов rs1799752 гена *ACE* у больных с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19, получены статистически значимые различия ($p=0,043$). Носительство гетерозиготного генотипа ID регистрировалось чаще всего как среди амбулаторно лечившихся, так и среди госпитализированных пациентов. При разделении по полу, среди амбулаторно лечившихся мужчин и женщин, гетерозиготный вариант ID снова встречался чаще, так же как и среди женщин, госпитализированных с COVID-19.

Заключение. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вариант нуклеотидной последовательности, ген *ACE*, генетические маркеры, rs1799752.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт терапии

и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 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. — ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, м.н.с., ORCID: 0000-0002-2472-181X, Локтина К.Е. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0855-6308, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики и биологии; профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiya90@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, *ACE* — ген ангиотензинпревращающего фермента, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 15.08.2025

Рецензия получена 08.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Минних С.В., Локтина К.Е., Максимов В.Н. Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6550. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6550. EDN: BZNCAP

Search for novel genetic markers in patients with acute coronary syndrome depending on the severity of prior coronavirus infection 2019

Kozik V.A.¹, Shpagina L.A.¹, Shpagin I.S.¹, Minnikh S.V.^{1,2}, Loktina K.E.¹, Maksimov V.N.^{1,2}

Aim. To assess the detection rate of genotypes of *ACE* rs1799752 nucleotide sequence variants in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. A total of 100 patients (50 men and 50 women) hospitalized with a diagnosis of ACS and prior COVID-19 were included in the study. COVID-19 severity and variant (Alpha, Delta, or Omicron) were assessed for all patients. Upon admission, all patients underwent diagnostic testing according to the ACS examination protocol, percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, and genetic testing of the *ACE* rs1799752 using polymerase chain reaction.

Results. In our study, patients with the Omicron variant were more frequently encountered ($n=87$, 73,7%). Severe COVID-19 was more often recorded with the Delta variant — 7 patients (5,93%). When comparing the carrier frequencies of the *ACE* rs1799752 genotype in patients with ACS depending on COVID-19 severity, significant differences were found ($p=0,043$). Carriage of the heterozygous ID genotype was recorded most frequently among both out- and inpatients. When sepa-

rated by sex, the heterozygous ID variant was again more common among outpatients, both men and women, as well as among women hospitalized with COVID-19.

Conclusion. The *ACE* rs1799752 (I/D) nucleotide sequence variant is associated with ACS in patients depending on COVID-19 severity.

Keywords: acute coronary syndrome, coronavirus disease 2019, COVID-19, nucleotide sequence variant, *ACE* gene, genetic markers, rs1799752.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute for Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, 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, Loktina K. E. ORCID: 0000-0002-0855-6308, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: valiuta90@mail.ru

Received: 15.08.2025 Revision Received: 08.09.2025 Accepted: 16.09.2025

For citation: Kozik V. A., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Minnikh S. V., Loktina K. E., Maksimov V. N. Search for novel genetic markers in patients with acute coronary syndrome depending on the severity of prior coronavirus infection 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6550. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6550. EDN: BZNCAP

Ключевые моменты

- Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) чаще всего переносили новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) штамма Омикрон (2022г), а тяжелая степень тяжести COVID-19 чаще регистрировалась у пациентов, перенесших штамм Дельта.
- Вариант нуклеотидной последовательности ID rs1799752 гена *ACE* ассоциирован с риском развития ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19.
- Генетические маркеры могут являться предикторами развития ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19.

Key messages

- Patients with acute coronary syndrome (ACS) were most likely to have Omicron (2022) coronavirus disease 2019 (COVID-19), while severe COVID-19 was more often observed in Delta variant.
- The *ACE* rs1799752 nucleotide sequence variant is associated with the risk of ACS in patients depending on the severity of their COVID-19.
- Genetic markers may be predictors of ACS in patients depending on COVID-19 severity.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая РНК-вирусом SARS-CoV-2, клинически может проявляться целым спектром симптомов — от высокой температуры тела и слабости до тяжелых респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, а также полиорганной недостаточности, приводящих к летальному исходу [1]. Несмотря на то, что для преобладающего числа больных COVID-19 проходит без видимых последствий, у ряда пациентов после перенесенной COVID-19 регистрируют появление различных симптомов (нарастание одышки, астенический синдром (слабость), бессонница, учащенное сердцебиение и повышение артериального давления), сохраняющихся на протяжении длительного периода времени [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения после острой фазы COVID-19 у 10-20% пациентов развивается постковидный синдром — сохраняющиеся или впервые выявленные симптомы, наблюдаемые в течение нескольких месяцев и более [2, 3]. Следует отметить, что высокий риск госпитализации и летального исхода у лиц, перенесших COVID-19, связан с наличием артериальной гипертензии или других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 4, 5]. Более того, в скором времени ожидается рост числа впервые выявленных ССЗ у таких больных, что окажет негативное влияние не только на уровень заболеваемости и распространенности болезней системы кровообращения, но и на экономические прогнозы [1].

Острый коронарный синдром (ОКС) является одним из самых грозных сердечно-сосудистых событий,

приводящих к летальному исходу [6]. Недостаточная изученность особенностей клинического течения ОКС у больных, перенесших COVID-19, диктует необходимость поиска возможных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза у таких пациентов. На наш взгляд, одними из самых перспективных маркеров (предикторов) являются генетические. Ряд из них мы описали в наших предыдущих работах [7-9].

Поскольку одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19 играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, где ангиотензинпревращающий фермент катализирует синтез ангиотензина II из ангиотензина I, который, в свою очередь, связываясь с рецептором AT1, вызывает вазоконстрикцию, фиброз, воспаление и тромбоз, факторы, влияющие на экспрессию и функции компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут помочь спрогнозировать риск развития неблагоприятных событий у пациентов, перенесших COVID-19 [10].

В литературе описаны полиморфизмы гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), связанные с высоким риском развития артериальной гипертензии, ССЗ, почечной недостаточности и заболеваний лёгких [11]. Так, у лиц с генотипом D/D наблюдались самые высокие уровни *ACE* в крови. Такая повышенная экспрессия может объяснить более высокий риск ССЗ и респираторных заболеваний у лиц, гомозиготных по делеции (D) [11].

В одной из своих предыдущих работ мы выявили взаимосвязь между наличием варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена *ACE* и развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19 [7].

Таблица 1

Варианты штаммов перенесённой COVID-19 у пациентов с ОКС

Вариант штамма	n	%	p
Альфа	8	6,8	0,0001
Дельта	23	19,5	0,0009
Омикрон	87	73,7	0,0002

Таблица 2

Тяжесть течения COVID-19 в анамнезе у пациентов с ОКС

Вариант штамма	Легкая степень тяжести	%	Средняя степень тяжести	%	Тяжелая степень тяжести	%
Альфа	4	3,4	4	3,4	–	–
Дельта	–	–	16	13,6	7	5,9
Омикрон	86	72,9	1	0,85	–	–

Целью нашего нового исследования стало оценить частоту обнаружения генотипов ВНП rs1799752 гена *ACE* у пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19.

Материал и методы

Клинико-анамнестические характеристики

Дизайн исследования был разработан на основе дизайна, представленного в нашей ранее опубликованной работе [7], и адаптирован для текущей цели.

Исследуемая выборка включает 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин. Средний возраст мужчин составил $54,1 \pm 8,2$ лет, женщин — $58,7 \pm 5,2$ лет.

Всем пациентам проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием. Вмешательство выполнялось на ангиографической установке "CAS-10" (General Electric optima igs 330, США) с фиксацией изображения на компьютере [7].

Наличие перенесенной COVID-19 подтверждали повышенным уровнем IgG в крови и указанием в карте пациента информации о подтверждении диагноза ранее перенесенной COVID-19 с помощью результата теста полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии исключения из исследования [7]: терминальные стадии печеночной и почечной недостаточности, психические расстройства, алкогольный делирий, наркомания, онкопатология III-IV стадий, наличие вируса иммунодефицита человека.

Методика генотипирования инсерционного полиморфизма также подробно представлена в нашей предыдущей работе [7]: через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена *ACE* методом ПЦР и анализ длины продуктов. Продукт ПЦР в виде фрагментов амплифицированной ДНК: 597 пар нуклеотидов (I аллель) и 319 пар нуклеотидов (D аллель) был визуализирован методом гель-электрофореза.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Сравнение по качественным параметрам проводили с использованием крите-

рия χ^2 . Оценивали отношение шансов с 95% доверительным интервалом для каждой переменной.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023, г. Новосибирск). От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения. Все диагнозы устанавливались в соответствии с критериями, представленными в действующих клинических рекомендациях.

Результаты

Первым этапом при тщательном сборе анамнеза были выявлены варианты штаммов COVID-19 у пациентов с ОКС: вариант Альфа (апрель-декабрь 2020г) — 8 пациентов (6,8%), вариант Дельта (2021г) — 23 пациента (19,5%), Омикрон (январь-апрель 2022г) — 87 пациентов (73,7%). Данные представлены в таблице 1. Таким образом, в нашем исследовании чаще встречались пациенты, переболевшие штаммом Омикрон.

Вторым этапом определялась степень тяжести перенесённой COVID-19 у пациентов с ОКС. Тяжёлая степень регистрировалась у штамма Дельта — 7 человек (5,93%); средняя степень тяжести регистрировалась у штамма Омикрон — 1 человек (0,85%), штамма Дельта 16 человек (13,6%), штамма Альфа — 4 человека (3,4%). Результаты показаны в таблице 2.

Третьим этапом всем пациентам определяли ВНП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР. Известно, что амбулаторно легкую и среднюю степень тяжести COVID-19 лечили 83 пациента, госпитализированы с тяжёлой и средней степенью тяжести были 17 пациентов с COVID-19. Данные представлены в таблице 3. По результатам генетического исследования, у пациентов с перенесённой COVID-19, кто лечились амбулаторно, генотип ID выявлен у 37 человек (44,6%), генотип II выявлен у 24 пациентов (28,9%), генотип DD выявлен у 22 пациентов (26,5%). Среди

Таблица 3

**Частоты генотипов ВНП rs1799752 гена ACE у пациентов с ОКС
в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19**

ACE, rs1799752	Частота ОКС и COVID-19, лечился амбулаторно	Процент (%)	Частота ОКС и COVID-19, госпитализирован	Процент (%)	Всего	Процент (%)
Генотип II	24	28,9	6	35,3	30	30,0
Генотип ID	37	44,6	7	41,2	44	44,0
Генотип DD	22	26,5	4	23,5	26	26,0
Всего	83	100,0	17	100,0	100	100

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

пациентов, кто был госпитализирован с COVID-19, генотип II выявлен у 6 пациентов (35,3%), генотип ID выявлен у 7 пациентов (41,2%), генотип DD выявлен у 4 пациентов (23,5%), соответственно. Таким образом, носительство гетерозиготного генотипа ID в общей группе среди амбулаторно лечившихся и госпитализированных пациентов было выше частот носительства гомозиготных генотипов II и DD.

При разделении по полу, среди мужчин, лечившихся амбулаторно, генотип II встречался у 12 пациентов (27,9%), генотип ID у 22 пациентов (52,2%), генотип DD у 9 пациентов (20,9%). Среди госпитализированных мужчин с COVID-19, генотип II встретился у 1 пациента (14,3%), генотип ID был обнаружен у 2 пациентов (28,6%), генотип DD встретился у 4 пациентов (57,1%). Среди женщин, лечившихся амбулаторно с генотипом II было выявлено 12 пациенток (30,0%), с генотипом ID — 15 пациенток (37,5%), с генотипом DD — 13 пациенток (32,5%). В отношении женщин, госпитализированных в стационар с COVID-19, генотип II был выявлен у 5 (50,0%), генотип ID был выявлен у 5 (50,0%), генотипа DD выявлено не было. По гендерному признаку, среди амбулаторно лечившихся мужчин и женщин, гетерозиготный вариант также встречался чаще, так же как и среди женщин, госпитализированных с COVID-19.

Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,043$).

Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа ID rs1799752 гена ACE среди пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19. В российских исследованиях встречаются и другие ВНП среди пациентов с ОКС, ассоциируемые с перенесённой COVID-19 [8, 9].

Ученые других стран также исследовали ассоциацию ВНП с ССЗ. Так, мексиканскими исследователями в течение 2 лет проводилось многоцентровое перекрёстное исследование, целью которого было выявление взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19 и ССЗ [12]. У всех пациентов, включенных в исследование, была подтверждена перенесённая COVID-19 в анамнезе, а в числе сопутствующих заболеваний регистрировались артериальная гипер-

тензия и сахарный диабет 2 типа. Среди мужчин данной когорты пациентов была установлена связь между аллелем T rs2285666 гена ACE2 и тяжестью развития COVID-19, а именно тяжелой степенью и критически тяжелой степенью [12].

Немецкими учеными изучались ассоциации ВНП гена ACE2 с тяжестью COVID-19 [13]. Выявлено, что носители аллеля G rs2285666 гена ACE2 чаще имели либо летальный исход, либо тяжёлую степень течения COVID-19.

В других зарубежных исследованиях ВНП гена ACE показан ряд ассоциаций с различными гетерозиготами и гомозиготами в зависимости от тяжести течения COVID-19 [14].

С другой стороны, в исследовании PROGRESS ученые не увидели связи с развитием сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологии в зависимости от носительства различных генотипов гена ACE [15].

Как видно из обсуждения, результаты генетических исследований весьма неоднозначны и могут говорить о том, что в зависимости от численности исследуемых групп, расы, климатических условий, особенностей рабочей деятельности, результаты могут отличаться. Также стоит отметить важность изучения не только одного полиморфизма, но и генетической группы в целом. Возможно, именно тогда будут получены ответы на ключевые вопросы в диагностике и лечении пациентов с ОКС, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Заключение

Описана взаимосвязь носительства ВНП rs1799752 (I/D) гена ACE с развитием ОКС и степенью тяжести перенесённой COVID-19, в т.ч. с учетом штаммов COVID-19. Поиск генетических маркеров, способных спрогнозировать тяжесть течения и исходы ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, в долгосрочной перспективе поможет выявить группы риска, разработать персонализированные подходы к профилактике, лечению и реабилитации, а также улучшить прогнозирование исходов у таких пациентов.

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

Литература/References

- Shi S, Qin Mu, Shen Bo, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
- Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, et al. Acute coronary syndromes and Covid-19: exploring the uncertainties. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1683. doi:10.3390/jcm9061683.
- 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. EDN: TQNBPD.
- Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome development in patients who have had a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5953. (In Russ.) Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С. и др. 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: JUNTUA.
- 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.
- Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2000912. doi:10.1183/13993003.00912-2020.
- Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 2020;762:145102. doi:10.1016/j.gene.2020.145102.
- Martínez-Gómez LE, Herrera-López B, Martínez-Armenta C, et al. ACE and ACE2 Gene Variants Are Associated With Severe Outcomes of COVID-19 in Men. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:812940. doi:10.3389/fimmu.2022.812940.
- Möhlendick B, Schönfelder K, Breuckmann K, et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2021;31(8):165-71. doi:10.1097/FPC.0000000000000436.
- Molina M, Rocamora E, Bendicho A, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PloS one*. 2022;17(2). doi:10.1371/journal.pone.0263140.
- Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. for the PROGRESS Collaborative Group. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition. *Hypertension*. 2003;42:297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, Новосибирская область, 630091, Россия; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, Новосибирская область, 630089, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, Novosibirsk region, 630091, Russia; Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Bogatkova St., 175/1 B, Novosibirsk, Novosibirsk Region, 630089, Russia.