

УДК 616–06, 616.1
EDN: QQSCME
<https://doi.org/10.15275/ssmj21020161>

Оригинальная статья

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Д. А. Деришева¹, Д. А. Яхонтов¹, В. Л. Лукинов², Э. Ф. Аглетдинов³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ФГБУН «Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

POLYMORPHISMS OF HEMOSTASIS AND FOLATE CYCLE GENES AS PREDICTORS OF COVID-19 SEVERITY

D. A. Derisheva¹, D. A. Yakhontov¹, V. L. Lukinov², E. F. Agletdinov³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

Для цитирования: Деришева Д. А., Яхонтов Д. А., Лукинов В. Л., Аглетдинов Э. Ф. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла как предиктор тяжести течения COVID-19. Саратовский научно-медицинский журнал. 2025; 21 (2): 161–167. EDN: QQSCME. <https://doi.org/10.15275/ssmj21020161>

Аннотация. Цель: выявить частоту встречаемости однонуклеотидного полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 в острый период. **Материал и методы.** Обследованы 416 больных ИБС, перенесших COVID-19 давностью более 12 нед. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты с легкой ($n=203$), во 2-ю — со среднетяжелой ($n=213$) степенями тяжести течения инфекционного заболевания. В перечень проведенных методов исследования была включена оценка генетических вариантов генов: 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, 807 C>T гена *ITGA2*, 10976 G>A гена *F7*, 1298A>C гена *MTHFR*, 66 A>G гена *MTRR*, 2756 A>G гена *MTR*, 677 C>T гена *MTHFR*, 455 G>A гена *FGB*, 103 G>T гена *F13A1*, 6755G>4G гена *SERPINE1* (*PAI1*), 1565 T>C гена *ITGB3*, которые, вероятно, способствуют более тяжелому течению COVID-19 у пациентов с ИБС. **Результаты.** Предрасполагающими факторами развития более тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с ИБС может являться наличие гетерозиготного полиморфизма гена *FGB*: 455 G>A, генотипа CC гена *ITGB3*: 1565 T>C. В свою очередь, генотип CC гена *ITGA2*: 807 C>T в анализируемой выборке был связан с легким течением COVID-19. **Заключение.** Однонуклеотидный полиморфизм гена *FGB*: 455 G>A и гена *ITGB3*: 1565 T>C (*rs5918*) могут быть использованы в качестве маркеров для выявления и прогнозирования более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постковидный период, COVID-19, полиморфизм, гены гемостаза, гены фолатного цикла

For citation: Derisheva DA, Yakhontov DA, Lukinov VL, Agletdinov EF. Polymorphisms of hemostasis and folate cycle genes as predictors of COVID-19 severity. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2025; 21 (2): 161–167. (In Russ.) EDN: QQSCME. <https://doi.org/10.15275/ssmj21020161>

Abstract. Objective: to reveal the frequency of hemostasis and folate cycle gene polymorphisms in stable coronary heart disease (CHD) patients based on the severity of COVID-19 during the acute phase. **Material and methods.** During the study, 416 patients with stable CHD who had previously experienced COVID-19 with documented severity were examined for hemostasis and folate cycle gene polymorphisms. The severity of COVID-19 was used to categorize patients into two groups: the first group included patients with mild cases ($n=203$), while the second group comprised patients with moderate severity ($n=213$). The evaluation included the following genetic variants: 20210 G>A of the *F2* gene, 1691 G>A of the *F5* gene, 807 C>T of the *ITGA2* gene, 10976 G>A of the *F7* gene, 1298 A>C of the *MTHFR* gene, 66 A>G of the *MTRR* gene, 2756 A>G of the *MTR* gene, 677 C>T of the *MTHFR* gene, 455 G>A of the *FGB* gene, 103 G>T of the *F13A1* gene, 6755G>4G of the *SERPINE1* (*PAI-1*) gene, and 1565 T>C of the *ITGB3* gene. These polymorphisms likely contribute to a more severe course of COVID-19 in patients with CHD. **Results.** The presence of the heterozygous *FGB*: 455 G>A polymorphism and the *ITGB3*: 1565 T>C CC genotype may contribute to more severe COVID-19 progression in patients with CHD. Conversely, the CC genotype of the 807 C>T polymorphism of the *ITGA2* gene was associated with protection against more severe forms of the disease in the analyzed sample. **Conclusion.** Polymorphisms 455 G>A of the *FGB* gene and 1565 T>C of the *ITGB3* gene can be considered potential markers for detecting and predicting a more severe course of COVID-19 in patients with CHD.

Keywords: coronary heart disease, post-COVID-19, COVID-19, polymorphisms, hemostasis genes, folate cycle genes

Введение. Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 — SARS-CoV-2), оказала значительное влияние на мировое здравоохранение [1]. Клинические проявления COVID-19 варьируются от бессимптомной инфекции до тяжелого и крайне тяжелого состояния. Тяжелые формы COVID-19 с усугублением состояния пациента и его госпитализацией в отделение интенсивной терапии во время 1-й волны пандемии составляли в среднем до 15% всех случаев заболевания, что, в свою очередь, сопровождалось значительным риском летального исхода [2].

Несмотря на то что у большинства пациентов прогнозы заболевания чаще положительные, данные статистики указывают на уязвимые демографические группы. Это больные пожилого возраста, люди, страдающие ожирением, а также пациенты с уже имеющимися заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярные, и особенно сердечно-сосудистые, заболевания. Все эти категории могут иметь менее благоприятные прогнозы течения заболевания [3].

Среди неинфекционных хронических заболеваний, являющихся ведущими причинами высокой смертности в России, ключевая роль принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям [4]. Предыдущие исследования показали, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) более подвержены заражению COVID-19, так как инфекция SARS-CoV-2 еще больше увеличивает вероятность острых сердечно-сосудистых инцидентов, способствуя увеличению тяжести заболевания. Одновременно с этим у пациентов с ИБС наблюдаются худшие исходы инфекции, включая респираторные заболевания, а также усиливается неблагоприятный прогноз витальности [5]. Аритмии, сердечная недостаточность и кардиомиопатия являются детерминантами плохого прогноза у пациентов с COVID-19. Ранее существовавшая ИБС также связана с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 [6]. Однако прогностические последствия COVID-19 для пациентов со стабильной ИБС остаются в значительной степени неопределенными и ограниченными.

Кроме того, ИБС сопровождается клинически важными проявлениями хронического патоморфологического процесса в интима коронарных артерий в результате взаимодействия генетических и экологических факторов. На клеточном уровне атеросклероз включает в себя сложный процесс, который в основном проявляется дисфункцией эндотелия сосудов, накоплением липидов, миграцией и заменой циркулирующих клеток крови, пролиферацией гладких мышц, кальцификацией, воспалением и в итоге — образованием тромбов [7]. Протромботические и сердечно-сосудистые осложнения — наиболее распространенные нежелательные явления у пациентов, страдающих COVID-19. Эти осложнения связаны с плохим прогнозом течения заболевания и более высокими показателями смертности [8]. Тем не менее тяжелые исходы наблюдались не только у пожилых пациентов с коморбидным фоном, но и у пациентов более молодого возраста.

Это позволяет предположить, что восприимчивость к развитию серьезных осложнений инфекции индивидуальна и, вероятно, является результатом сложного взаимодействия нескольких факторов, включая генетическую предрасположенность [4, 5].

Прогнозирование тяжести COVID-19 является весьма сложным процессом, требующим интеграции факторов риска и защиты, ни один из которых не служит универсально надежным предиктором. Кроме того, COVID-19 может быстро ухудшаться, что обуславливает необходимость частой переоценки и постоянного совершенствования прогностических моделей в клинической практике. Несмотря на продолжающиеся усилия, вопросы прогнозирования тяжелых случаев COVID-19 остаются сложной задачей из-за многофакторной природы заболевания [9].

Хорошо известно, что генетический полиморфизм хозяина играют ключевую роль в восприимчивости или устойчивости к различным вирусным инфекциям. В настоящее время проведено множество исследований по связи между генетическими полиморфизмами как ИБС, так и COVID-19 [10]. В некоторых исследованиях выявлено, что полиморфизм C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) принимает участие в заболеваемости и тяжести COVID-19 [11, 12]. В исследовании G. Ponti и соавт. продемонстрировано, что генотип 5G/5G гена *SERPINE1* (–6755G/4G) может быть маркером более легкого течения COVID-19, тогда как генотип 4G/4G — более тяжелого [13]. Выявлены различия между фибринолитическими факторами и интерлейкином-1 β в генотипах полиморфизма 4G/5G, но не 43 G>A PAI [14]. Эндотелиальная дисфункция, вызванная воспалением, в сочетании с чрезмерной активацией фибринолитической системы является фактором риска для пациентов с генотипом 5G5G [15]. Несмотря на невысокий уровень доказательности научных данных по этому вопросу, исследования выявили связь между ИБС и инфекцией SARS-CoV-2. На данный момент выдвинуто несколько гипотез для выяснения связи между указанной инфекцией и повышенным риском ишемических событий [16]. Обострение воспаления, иммобилизация, гипоксемия и в некоторых случаях синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, особенно в сочетании друг с другом, могут привести к протромботическому состоянию, играющему важную роль в возникновении и развитии ИБС [17, 18]. Определение генетического риска тромботических событий приобрело большое научное и практическое значение, так как иммунотромбоз/тромбовоспалительный синдром является ведущим звеном патогенеза тяжелого течения COVID-19. Однако роль носительства протромбогенного полиморфизма при COVID-19 остается неясной.

Выявление полиморфизма генов, связанных с ИБС и тяжестью течения COVID-19, позволит разработать более эффективные стратегии лечения, а также поможет выявить субъектов, находящихся в группе риска, тем самым способствуя введению ранних профилактических мер. Таким образом, многие исследовательские усилия продолжают быть направлены на выявление приобретенных и наследственных факторов риска этого сложного заболевания.

Цель — выявить частоту встречаемости однонуклеотидного полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла у больных стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 в острый период.

Ответственный автор — Дарья Александровна Деришева
Corresponding author — Daria A. Derisheva
E-mail: one.d@mail.ru

Материал и методы. В рамках исследования по выявлению генов-кандидатов различной степени тяжести COVID-19 было проведено изучение частоты встречаемости однонуклеотидного полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла у 416 пациентов с ИБС, перенесших COVID-19 давностью более 12 нед, получавших лечение на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2020 по 2022 г. Исследование носило проспективный характер и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №149 от 20.12.2022. Исследование проведено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации (редакция от 2024 г.). Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Степень тяжести COVID-19 в острый период определяли согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (15 версия от 22.02.2022). Исходя из степени тяжести инфекционного заболевания все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты с легкой ($n=203$), во 2-ю — со среднетяжелой ($n=213$) степенью тяжести COVID-19, из них 132 (65,3%)/132 (62,0%) мужского и 71 (34,7%)/81 (38,0%) женского пола в 1-й и 2-й группах соответственно. Медианный и интерквартильный возраст больных составил 61,00 [55,00; 66,00] года — в 1-й и 62,00 [57,00; 66,00] года — во 2-й группе ($p=0,54$). Показатели основных анамнестических и клинических характеристик были сопоставимы, что позволило проводить дальнейшее сравнение групп.

Для диагностических целей использовали ДНК венозной крови. Полиморфизм генов определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Вектор Бэст» (г. Новосибирск, Россия).

Статистические методы. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди — Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Нормальность непрерывных распределений исследовали посредством критерия Шапиро — Уилка. Показатели описывали следующими статистическими методами расчета данных: медиана [первый квартиль; третий квартиль] ($Me [Q_1; Q_3]$), среднее $\pm$ стандартное отклонение ($сред\pm CO$), максимальное и минимальное значения (мин — макс); для бинарных показателей рассчитывалось количество событий и частота с 95% доверительным интервалом по формуле Вильсона ($n, \% [95\% \text{ ДИ}]$); для категориальных показателей — число пациентов и частота в каждой категории.

Вследствие отсутствия нормальности распределения у большинства (98%) исследуемых показателей для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовали U -критерий Манна — Уитни. Бинарные и категориальные показатели сравнивали с применением точного критерия Фишера. Связи между тяжестью течения COVID-19 и полиморфизмами генов оценивали путем расчета бисериального коэффициента корреляции.

Все критерии сравнения были двусторонними. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$, то есть различие считалось статистически значимым при $p\leq 0,05$. Статистическую обработку результатов производили в IDE Rstudio (версия 2023.09.1 Build 494) на языке R (версия 4.1.3, дополнительные пакеты: dplyr версии 1.0.8, binom версии 1.1–1.1, ggplot версии 3.3.6).

Результаты. Для более полного описания характеристики сравниваемых групп анализировали демографические, клинические и лечебно-диагностические параметры пациентов (табл. 1).

Группы пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания статистически значимо отличались по индексу массы тела, который составил

Таблица 1

Общая характеристика пациентов анализируемых групп

Показатель	Группа		p
	1-я $n=203$	2-я $n=213$	
Мужчины	132, 65,3% [58,6%; 71,6%]	132, 62,0% [55,3%; 68,2%]	>0,999
Возраст, лет	61,00 [55,00; 66,00]	62,00 [57,00; 66,00]	0,540
Индекс массы тела, кг/м ²	29,06 [25,97; 32,08]	31,56 [27,36; 35,00]	0,010
Ожирение, абс. (%):			
I степень	62 (30,5)	74 (35,1)	0,347
II степень	26 (12,8)	50 (23,7)	0,005
Лечение в острый период COVID-19, абс. (%):			
в стационаре	3 (1,5)	175 (82,2)	0,001
амбулаторно	200 (98,5)	38 (17,8)	
Функциональный класс ИБС, абс. (%):			
I	54 (26,6)	40 (18,7)	0,044
II	100 (49,3)	93 (43,7)	0,280
III	48 (23,6)	77 (36,2)	0,006
Длительность стенокардии, лет	2,00 [1,00; 6,00]	3,00 [1,00; 8,00]	0,133

Показатель	Группа		p
	1-я n=203	2-я n=213	
Впервые выявленная ИБС в постковидный период, абс. (%)	105 (55,3)	89 (41,8)	0,007
Ухудшение течения ИБС в постковидный период, абс. (%)	96 (49,7)	125 (58,7)	0,073
Неконтролируемая АГ, абс. (%)	131 (64,5)	104 (48,8)	0,147

в 1-й группе 29,06 [25,97; 32,08] кг/м², во 2-й группе — 31,56 [27,36; 35,00] кг/м² ($p=0,01$), режиму лечения — в 1-й группе большая доля (98,5%) пациентов получили медицинскую помощь амбулаторно, тогда как во 2-й группе (82,2%) пациентов получали стационарное лечение ($p=0,001$). Функциональный класс I стенокардии напряжения наблюдался значимо чаще у пациентов 1-й группы, тогда как функциональный класс III встречался чаще у больных со среднетяжелым течением COVID-19 ($p=0,006$). Дебют ИБС был выявлен после перенесенной COVID-19 у 105 (55,3%) пациентов 1-й группы и у 89 (41,8%) пациентов — 2-й группы ($p=0,007$). Артериальная гипертензия (АГ) имела у подавляющего числа пациентов 1-й и 2-й групп (97,5 и 98,1% соответственно), но более длительный гипертонический анамнез был присущ больным 2-й группы (8,1±6,9 и 13,8±10,8 года; $p=0,024$). Неконтролируемая АГ при поступлении в стационар имела у 131 (64,5%) пациентов 1-й и у 104 (48,8%) 2-й групп, более длительный гипертонический анамнез был присущ больным 2-й группы (8,1±6,9 и 13,8±10,8 года; $p=0,024$). Необходимо уточнить, что метаболические нарушения, такие как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия, оказывают негативное влияние на течение COVID-19 и прогноз пациентов. В группе больных среднетяжелого течения COVID-19 значимо чаще выявлялся сахарный диабет 2-го типа (38,9%) в сравнении с пациентами 1-й группы (28,1%; $p=0,031$). В рамках исследования было проведено определение полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла (табл. 2).

Распределение полиморфных локусов большей доли изучаемых генов у больных соответствовало теоретически ожидаемому при равновесии Харди — Вайнберга.

Пациенты в группах имели схожую частоту встречаемости полиморфизма гена *F2*: 20210 G/A, *F5*: 1691 G/A, *F7*: 10976 G/A, *MTHFR*: 1298 A/C и *MTHFR*: 677 C/T, *MTR*: 2756 A/G, *F13A1*: с. 103 G/T, а также *PAI-1*: — 6755G/4G.

Генетические факторы риска, связанные с уже существующим протромботическим состоянием, по-видимому, играют ключевую роль в определении индивидуальной восприимчивости как к инфекции SARS-CoV-2, так и к клиническому течению заболевания. При этом у пациентов 1-й группы в нашем случае была отмечена более высокая частота носительства генотипов CC полиморфизма кодирующего белок интегрин α -2 гена *ITGA2*: 807 C/T — у 71 (52,2%) пациентов против 39 (28,3%) пациентов 2-й группы ($p<0,001$) и GG полиморфизма фибриногена *FGB*: — 455 G/A — у 77 (68,8%) пациентов против 60 (51,7%) пациентов 2-й группы ($p=0,01$). При этом среди пациентов 2-й группы значимо чаще встречалось носительство генотипа TT полиморфизма гена *ITGA2*: 807 C/T — у 37 (26,8%) обследованных против 15 (11,0%) пациентов в 1-й группе ($p=0,001$),

генотипа GA полиморфизма гена *FGB*: — 455 G/A — у 52 (44,8%) пациентов против 34 (30,4%) пациентов 1-й группы ($p=0,029$), генотипа CC полиморфизма гена *ITGB3*: 1565 T/C — у 15 (10,9%) пациентов против 1 (0,7%) пациента 1-й группы ($p<0,001$).

Кроме того, были выявлены корреляционные связи между степенью тяжести течения COVID-19 и полиморфизмом гена *ITGA2* 807 C>T ($r=0,37$; $p=0,04$), а также полиморфизмом гена *ITGB3* 1565 T/C ($r=0,31$; $p=0,03$).

Обсуждение. Согласно полученным данным, полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла *F2*: 20210 G/A, *F5*: 1691 G/A, *F7*: 10976 G/A, *MTHFR*: 1298 A/C и *MTHFR*: 677 C/T, *MTR*: 2756 A/G, *F13A1*: с. 103 G/T, а также *PAI-1*: — 6755G/4G у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой степенях, не влияли на степень тяжести в острый период.

Генетический анализ позволил выявить пациентов с генотипами, предрасполагающими к более тяжелому и осложненному течению COVID-19. Так, гены *ITGB3* (гликопротеин-рецептор тромбоцитов для фибриногена) и *ITGA2* (ген рецептора коллагена тромбоцитов) кодируют субъединицы комплекса гликопротеина IIb/IIIa интегрин тромбоцитов (GPIIb/IIIa), который отвечает за адгезию и активацию тромбоцитов, что указывает на его участие в патогенезе протромботических осложнений. Аллель C гена *ITGB3* вызывает повышенную адгезию тромбоцитов и увеличивает риск развития ОКС. Полученные данные о более высокой частоте встречаемости генотипа TT гена *ITGA2*: 807 C/T и генотипа CC гена *ITGB3*: 1565 T/C в когорте пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 могут говорить о наличии связи между полиморфизмом в этих генах и более высокой степенью тяжести течения заболевания в острый период.

Полиморфизм гена *G-455A* локализован в моторной области гена β -фибриногена, — 455GA, что связано с повышенным уровнем фибриногена в плазме крови, системными артериальными и венозными тромбозами. Частота гомо- и гетерозиготных мутаций в общей популяции составляет 2,7 и 24,7% соответственно. Генотип AA полиморфизма гена *FGB*: — 455 G/A действует как индивидуальный фактор риска острых коронарных синдромов, заболеваний периферических артерий. Наличие генотипа AA гена *FGB* (rs1800790) у больных COVID-19 ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, тогда как у пациентов со среднетяжелой формой заболевания COVID-19 в нашем исследовании выявлена более высокая частота генотипа GA полиморфизма гена *FGB*: — 455 G/A. Поскольку этот полиморфизм связан с повышенными уровнями в плазме острофазового белка фибриногена, он считается независимым предиктором ИБС, играющим роль в повышении восприимчивости к развитию

Таблица 2

**Распределение генотипа и аллелей генов гемостаза и фолатного цикла у пациентов ИБС
после перенесенного COVID-19**

Группы (n)		Генотип, абс. (%)			Аллель, абс. (%)		PXB $\chi^2_{\text{крит}}=3,841$
20210 G>A (rs1799963) гена F2							
1-я (n=112)	GA 1 (0,9)	GG 111 (99,1)	— —	G 223 (99,55)	A 1 (0,45)	0,0023 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	2 (1,7)	114 (98,3)	—	230 (99,14)	2 (0,86)	0,0088 $p \geq 0,05$	
1691 G>A (мутация Leiden, rs6025) гена F5							
1-я (n=112)	GA 5 (4,5)	GG 107 (95,5)	— —	G 219 (97,77)	A 5 (2,23)	0,0584 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	3 (2,6)	113 (97,4)	—	229 (98,71)	3 (1,29)	0,0199 $p \geq 0,05$	
807 C>T (rs1126643) гена ITGA2							
1-я (n=136)	CC* 71 (52,2)	CT 50 (36,8)	TT* 15 (11,0)	C 192 (70,59)	T* 80 (29,41)	1,899 $p \geq 0,05$	
2-я (n=138)	39 (28,3)	62 (44,9)	37 (26,8)	140 (50,72)	136 (49,28)	1,415 $p \geq 0,05$	
10976 G>A (rs6046) гена F7							
1-я (n=112)	GG 85 (75,9)	GA 26 (23,2)	AA 1 (0,9)	G 196 (87,5)	A 28 (12,5)	0,4198 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	86 (74,1)	27 (23,3)	3 (2,6)	199 (85,78)	33 (14,22)	0,247 $p \geq 0,05$	
1298A>C (rs1801131) гена MTHFR							
1-я (n=112)	AA 53 (47,3)	AC 45 (40,2)	CC 14 (12,5)	C 73 (32,59)	A 151 (67,41)	0,8197 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	58 (50,0)	49 (42,2)	9 (7,8)	67 (28,88)	165 (71,12)	0,093 $p \geq 0,05$	
66 A>G (rs1801394) гена MTRR							
1-я (n=112)	AA 60 (53,6)	AG 34 (30,4)	GG 18 (16,1)	G 70 (31,25)	A 154 (68,75)	9,648 $p < 0,05$	
2-я (n=116)	59 (50,9)	33 (28,4)	24 (20,7)	81 (34,91)	151 (65,09)	16,229 $p < 0,05$	
2756 A>G (rs1805087) гена MTR							
1-я (n=112)	AA 58 (51,8)	AG 49 (43,8)	GG 5 (4,5)	G 59 (26,34)	A 165 (73,66)	1,8201 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	74 (63,8)	36 (31,0)	6 (5,2)	46 (20)	184 (80)	0,3426 $p \geq 0,05$	
677 C>T (rs1801133) гена MTHFR							
1-я (n=112)	CC 59 (52,7)	CT 48 (42,9)	TT 5 (4,5)	C 166 (74,11)	T 58 (25,89)	1,5264 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	57 (49,1)	47 (40,5)	12 (10,3)	161 (69,4)	71 (30,6)	0,2466 $p \geq 0,05$	
455 G>A (rs1800790) гена FGB							
1-я (n=112)	AA 1 (0,9)	GA* 34 (30,4)	GG* 77 (68,8)	G 188 (83,93)	A* 36 (16,07)	1,758 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	4 (3,4)	52 (44,8)	60 (51,7)	172 (74,14)	60 (25,86)	3,3128 $p \geq 0,05$	
103 G>T (rs5985) гена F13A1							
1-я (n=112)	GG 59 (52,7)	GT 46 (41,1)	TT 7 (6,2)	G 164 (73,21)	T 60 (26,79)	0,249 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	59 (50,9)	52 (44,8)	5 (4,3)	170 (73,28)	62 (26,72)	2,425 $p \geq 0,05$	
6755G>4G (rs1799768) гена SERPINE1 (PAI1)							
1-я (n=112)	4G/4G 27 (24,1)	5G/4G 56 (50,0)	5G/5G 29 (25,9)	5G 114 (50,89)	4G 110 (49,11)	0,00 $p \geq 0,05$	
2-я (n=116)	25 (21,6)	64 (55,2)	27 (23,3)	118 (50,86)	114 (49,14)	1,2493 $p \geq 0,05$	

Группы (n)	Генотип, абс. (%)			Аллель, абс. (%)		PXB $\chi^2_{\text{крит}}=3,841$
1565 T>C (rs5918) гена <i>ITGB3</i>						
	CC*	TC	TT	C	T	
1-я (n=112)	1 (0,7)	43 (31,6)	92 (67,6)	45 (16,54)	227 (83,46)	2,8587 $p\geq0,05$
2-я (n=116)	15 (10,9)	37 (26,8)	86 (62,3)	67 (24,28)	209 (75,72)	10,1145 $p<0,05$

Примечание. PXB — равновесие Харди — Вайнберга. * $p < 0,05$ — уровень отличия достоверен.

гипервоспалительного состояния, что является одним из признаков более тяжелого течения COVID-19 [19, 20]. Полиморфизм интегрин β -3 (*ITGB3*) гена *PIA1/A2* и однонуклеотидный полиморфизм в гене β -фибриногена демонстрируют значительную роль в повышении риска тяжелого течения у пациентов после COVID-19. Таким образом, нами установлены специфические генетические факторы, которые могут служить биомаркерами для оценки риска осложнений в контексте взаимодействия ИБС и перенесенного COVID-19. Эти данные открывают новые перспективы для разработки индивидуализированных стратегий лечения и профилактики.

Заключение. Среди широкого спектра изученных генетических полиморфизмов выявлены ассоциации гена *ITGA2807* C>T (rs1126643), гена *FGB* 455 G>A (rs1800790) и гена *ITGB3* 1565 T>C (rs5918) у пациентов со стабильной ИБС с перенесенным в сроки более 12 нед COVID-19. В то же время полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла *F2*: 20210 G/A, *F5*: 1691 G/A, *F7*: 10976 G/A, *MTHFR*: 1298 A/C и *MTHFR*: 677 C/T, *MTR*: 2756 A/G, *F13A1*: с. 103 G/T, а также *PAI-1*: — 6755G/4G у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19, не влияли на степень тяжести инфекции в острый период.

Генетические факторы риска, связанные с уже существующим протромботическим состоянием, по-видимому, играют ключевую роль в определении индивидуальной восприимчивости как к инфекции SARS-CoV-2, так и к клиническому течению заболевания. Анализ генотипов и аллелей позволил обнаружить, что генотип CC гена *ITGA2807* C>T и генотип GA гена *FGB* 455 G>A связан с повышенным риском более тяжелого течения COVID-19, в то время как генотип TT гена *ITGA2807* C>T был обнаружен у пациентов с более легким течением COVID-19.

Поскольку полиморфизм CC гена *ITGB3* 1565 T>C связан с повышенными уровнями в плазме острофазового белка фибриногена, он считается независимым предиктором ИБС, играющим роль в повышении восприимчивости к развитию провоспалительного состояния, что является одним из признаков более тяжелого течения COVID-19. Полученные результаты указывают на увеличение риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИБС — носителей генотипа CC гена *ITGB3* 1565 T>C.

Ограничения исследования. Одним из ограничений является отсутствие контрольной группы пациентов со стабильной ИБС, не болевших COVID-19. Следует отметить также ограниченность выборки по географическому признаку, что может не отражать всего спектра генетического разнообразия в более широкой популяции. В свете изложенных ограничений планируемые дополнительные исследования позволят более полно понять роль генетических факторов гемостаза и фолатного цикла в развитии и прогрессировании ИБС у пациентов после

перенесенного COVID-19 и способствовать разработке целенаправленных терапевтических стратегий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Список источников)

- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009–16. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215314
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):497. DOI:10.21037/atm.2020.03.157
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–20. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138577
- Liu H, Wang Z, Sun H, et al. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: Current understanding and implications for antithrombotic treatment in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:599334. DOI:10.3389/fcvm.2020.599334
- Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, et al. Severe COVID-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021;372:n436. DOI:10.1136/bmj.n436
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601–15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Ilaria BL, Prosperi S, Sara M, et al. Follow-up of hospitalized COVID-19 survivors: Assessment OF short and long-term cardiovascular sequelae after SARS-CoV-2 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):2157. DOI:10.1016/S0735-1097(22)03148-5
- Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(13):e148980. DOI:10.1172/jci.insight.148980
- Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1125–6. DOI:10.1515/cclm-2020-0425
- 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
- Deng H, Yan X, Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):344. DOI:10.1038/s41392-021-00736-8
- Wang W, Zhang W, Zhang J, et al. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA*. 2020;96(2):194–6. DOI:10.1111/tan.13941
- Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene prevalence. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(7):e23798. DOI:10.1002/jcla.23798
- Zhang Q, Jin Y, Li X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism — A meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020;49(2):141–6. DOI:10.1024/0301-1526/a000839
- Yatsenko T, Rios R, Nogueira T, et al. The influence of 4G/5G polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 promoter on COVID-19 severity and endothelial dysfunction. *Front Immunol*. 2024;15:1445294. DOI:10.3389/fimmu.2024.1445294

16. Nikolaeva LI, Stuchinskaya MD, Dedova AV, et al. Association of polymorphic variants of hemostatic system genes with the course of COVID-19. *Problems of Virology*. 2023;68(5):445–53. (In Russ.) Николаева Л.И., Стучинская М.Д., Дедова А.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы гемостаза с течением COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(5):445–53. DOI:10.36233/0507-4088-197

17. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–13. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.037

18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is

blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052

19. Martiskainen M, Oksala N, Pohjasvaara T, et al. Beta-fibrinogen gene promoter A –455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. *BMC Neurol*. 2014;14:137. DOI:10.1186/1471-2377-14-137

20. Sypniewski M, Król ZJ, Szyda J, et al. Gene variants related to cardiovascular and pulmonary diseases may correlate with severe outcome of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8696. DOI:10.3390/ijms23158696

Статья поступила в редакцию 29.10.2024; одобрена после рецензирования 26.11.2024; принята к публикации 07.05.2025.
The article was submitted 29.10.2024; approved after reviewing 26.11.2024; accepted for publication 07.05.2025.

Информация об авторах:

Дарья Александровна Деришева — доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, кандидат медицинских наук, one.d@mail.ru, ORCID 0000-0002-5097-1855; **Давид Александрович Яхонтон** — профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, доктор медицинских наук, mich99@mail.ru, ORCID 0000-0003-4735-5178; **Виталий Леонидович Лукинов** — ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, кандидат физико-математических наук, vitaliy.lukinov@sscc.ru, ORCID 0000-0002-3411-508X; **Эдуард Феликсович Аглетдинов** — заместитель генерального директора по научной работе, доктор медицинских наук, agletdinov@vector-best.ru, ORCID 0000-0002-6256-2020.

Information about the authors:

Daria A. Derisheva — Assistant Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacy, PhD, one.d@mail.ru, ORCID 0000-0002-5097-1855; **David A. Yakhontov** — Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacy, DSc, mich99@mail.ru, ORCID 0000-0003-4735-5178; **Vitaliy L. Lukinov** — Leading Researcher of the Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, PhD, vitaliy.lukinov@sscc.ru, ORCID 0000-0002-3411-508X; **Eduard F. Agletdinov** — Deputy General Director for Scientific Work, DSc, agletdinov@vector-best.ru, ORCID 0000-0002-6256-2020.

УДК 616.12–008.1/.009.7–036.111+[616.98:578.834.1]–089

Оригинальная статья

EDN: UPPHLR

<https://doi.org/10.15275/ssmj2102167>

ОСОБЕННОСТИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

В. А. Козик, Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

CHARACTERISTICS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE POST-COVID PERIOD

V. A. Kozik, L. A. Shpagina, I. S. Shpagin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Для цитирования: Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С. Особенности реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в постковидный период. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2025; 21(2): 167–172. EDN: UPPHLR. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102167>

Аннотация. Цель: оценить особенности реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в постковидный период. **Материал и методы.** Исследованы 114 пациентов с ОКС и перенесенной новой коронавирусной инфекцией (НКИ) (1-я группа). Группа сравнения (2-я) — 111 пациентов с ОКС без НКИ в анамнезе. Всем пациентам в обеих группах в 1-е сутки проводили чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику со стентированием. **Результаты.** Достоверная разница между группами отмечена по частоте проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием с учетом возрастного аспекта: для пациентов возрастной группы старше 65 лет: $p=0,031$, относительный риск (ОР) 0,717 [95% доверительный интервал — ДИ 0,518–0,991]. ОКС в постковидный период был ассоциирован с поражением правой коронарной артерии ($p<0,001$, ОР 1,629 [95% ДИ 1,251–2,120]) и статистически значимо увеличивало риск развития реперфузионного синдрома, а именно появление кардиогенного шока на операционном столе ($p=0,023$, ОР 1,553 [95% ДИ 1,162–2,075]), атриовентрикулярных блокад ($p=0,034$, ОР 1,775 [95% ДИ 1,322–2,383]) и брадикардии ($p=0,021$, ОР 1,707 [95% ДИ 1,280–2,276]). **Заключение.** У пациентов с ОКС в постковидный период более часто отмечаются проявления реперфузионного синдрома после реваскуляризации по сравнению с пациентами без перенесенной НКИ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, параметры реваскуляризации, постковидный период, постковидный синдром, новая коронавирусная инфекция

For citation: Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S. Characteristics of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in the post-COVID period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2025; 21(2): 167–172. (In Russ.) EDN: UPPHLR. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102167>