

Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

В.А. Козик¹, Л.А. Шпагина¹, И.С. Шпагин¹, С.В. Максимова^{1,2}, Н.Г. Ложкина³,
В.Н. Максимов^{1,2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире. С конца 2019 – начала 2020 г. планету охватила пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая внесла свой вклад в развитие и течение ССЗ. Поэтому стали рассматривать молекулярно-генетические маркеры как факторы, потенциально влияющие на ССЗ, их развитие и тяжесть течения. Цель исследования – оценить ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом (ОКС) у пациентов, перенесших НКИ. **Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов (женщин – 50, мужчин – 50) с ОКС и перенесенной НКИ, которые отбирались на основе положительного ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 в анамнезе, госпитализированных в региональный сосудистый центр № 7 Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. Возраст женщин составил $59,5 \pm 7,2$ года, мужчин – $53,5 \pm 9,3$ года. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. Пациентам проводились клинико-инструментальное обследование, коронароангиография со стентированием, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями. У пациентов определяли вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* с помощью ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без перенесенной НКИ (нет положительного ПЦР-теста, нет антител к SARS-CoV-2). **Результаты.** Носительство генотипов СС, СТ, ТТ rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциировано с повышенным риском развития ОКС у пациентов, перенесших НКИ. При сравнении частот генотипов rs12329760 гена *TMPRSS2* в группах с ОКС и НКИ и ОКС без НКИ не получено статистически значимых различий. В группе с ОКС и НКИ чаще встречается носительство гомозиготного генотипа СС. **Заключение.** Вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, вариант нуклеотидной последовательности, ген *TMPRSS2*, генетические маркеры, rs12329760.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Козик В.А., e-mail valiyya90@mail.ru

Для цитирования: Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Максимова С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. 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

Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection

V.A. Kozik¹, L.A. Shpagina¹, I.S. Shpagin¹, S.V. Maksimova^{1, 2}, N.G. Lozhkina³, V.N. Maksimov^{1, 2}

¹ Novosibirsk State Medical University of Mivzdrav of Russia
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) rank first in terms of morbidity and mortality not only in the Russian Federation but throughout the world. Since the end of 2019 a pandemic of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or new coronavirus infection (NCI) has spread throughout the world, which contributed to the development and course of CVD. Therefore, genetic markers began to be considered as factors potentially influencing CVD, its development and severity. **Objective:** To evaluate the association of the nucleotide sequence variant rs12329760 of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who have had a new coronavirus infection. **Material and methods.** The study included 100 patients (women – 50, men – 50) with ACS and previous NCI, who were selected on the basis of a positive PCR test for the presence of SARS-CoV-2 in the anamnesis, hospitalized at the regional vascular center No. 7 of the City Clinical Hospital No. 2 of the city of Novosibirsk. Women age was 59.5 ± 7.2 years, men age was 53.5 ± 9.3 years. The diagnosis of ACS was established according to a set of criteria proposed and established by the Russian Society of Cardiology and in accordance with the updated clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation of 2020. Patients underwent clinical and instrumental examination, coronary angiography with possible stenting, as provided for in the standards of medical care and clinical guidelines. The nucleotide sequence variant rs12329760 of the *TMPRSS2* gene was determined in patients using PCR with further analysis of restriction fragment length polymorphism. The comparison group consisted of 200 patients with ACS without previous NCI (no positive PCR test, no positive antibodies). **Results.** Carriage of CC, CT, TT, genotype variants of the nucleotide sequence rs12329760 of the *TMPRSS2* gene are not associated with an increased risk of developing ACS in patients with previous NCI. When comparing the frequencies of the rs12329760 genotypes of the *TMPRSS2* gene in groups with ACS with NCI and ACS without NCI, no statistically significant differences were obtained. In the group with ACS with NCI, carriage of the homozygous genotype was more common ($p = 0.011$). **Conclusions.** Variants of the nucleotide sequence rs12329760 of the *TMPRSS2* gene are not associated with ACS with previous NCI.

Keywords: acute coronary syndrome, new coronavirus infection (NCI), nucleotide sequence variant (NSV), *TMPRSS2*, genetic markers, rs12329760.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The molecular genetic fragment of the study was carried out within the framework of the budget topic reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Kozik V.A., e-mail valiya90@mail.ru

Citation: Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Maksimova S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection. *Atherosclerоз*, 2024; 20 (1): 35–41. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

Введение

Как в Российской Федерации, так и во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности [1]. Новые лекарственные препараты, новые технологии лечения внесли значительный вклад в течение острого коронарного синдрома (ОКС) и прогноз для пациентов,

но, несмотря на это, смертность от ССЗ остается крайне высокой [2]. Свой вклад в развитие данной патологии внесла новая коронавирусная инфекция (НКИ), что обуславливает актуальность данной проблемы [3]. Уже известно, что НКИ поражает сердечную мышцу, активирует гиперкоагуляцию и способствует микротромбозам, вызывая тем самым как в госпитальном, так и в постгоспитальном периоде ОКС, мио-

кардит, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST [4]. Особое внимание ученые всего мира уделяют молекулярно-генетическим маркерам как факторам, потенциально влияющим на ССЗ, их развитие, тяжесть течения. Так, например, определенные пациенты лучше реагируют на лечение и кардиореабилитацию, а у кого-то чаще случаются осложнения.

Ген трансмембранной сериновой протеазы-2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) кодирует одноименный белок из семейства сериновых протеаз [5], широко распространенных в природе и составляющих около трети всех известных протеолитических ферментов, которые участвуют в различных процессах, таких как пищеварение, оплодотворение, активация комплемента, апоптоз, иммунный ответ [6]. Ген *TMPRSS2* ассоциирован с раком простаты и повышенным риском инфицирования коронавирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2. В результатах большого количества исследований определяются ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs12329760 гена *TMPRSS2* с различными ССЗ [7]. Целью настоящего исследования стала оценка ассоциации ВНП rs12329760 гена *TMPS2* с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Материал и методы

Дизайн исследования: сравнительное описательное исследование двух параллельных групп с ретроспективным компонентом. Основную группу составили 100 больных с ОКС и перенесенной НКИ (наличие положительного ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 в анамнезе, повышенное содержание IgG в крови), 50 женщин (возраст $59,5 \pm 7,2$ года) и 50 мужчин (возраст $53,5 \pm 9,3$ года). В группу сравнения вошли 200 пациентов с ОКС без перенесенной НКИ в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту, она была набрана на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска и включала больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, последовательно поступавших в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра № 1. Больные основной группы (с НКИ в анамнезе) поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г.

Из исследования исключались пациенты с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулинзависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом, токсикоманией, ВИЧ. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями ВОЗ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023).

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи, а затем – дежурная служба регионального сосудистого центра. При выполнении настоящего исследования по ЭКГ, которую регистрировали в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Siemens-Elema AB, Германия), определяли динамику, локализацию и стадию ОКС. Селективную коронарографию выполняли на 1–3-и сутки от развития симптомов острого ИМ на ангиографической установке Optima IGS 330 (General Electric, США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролимус BioMime (Meril Life Sciences, Индия), система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподдатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента. Всем пациентам с ОКС и НКИ в анамнезе при поступлении были проведены холтеровское мониторирование ЭКГ и все остальные лабораторные исследования согласно стандарту обследования ОКС.

ДНК из образцов венозной крови выделялась с помощью фенол-хлороформного метода. Всем исследуемым пациентам определяли ВНП rs12329760 гена *TMPRSS2* с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для амплификации использовали праймеры: 5'-ctacggacaaacttcaccttcg-3'(F) и 5'-gtctgtactgtcactcggcggt-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,0 мМ MgCl_2 , 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 Msp I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37 °С в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 160 п.н. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 160 п.н., при генотипе СС – продукты 137 п.н. и 23 п.н., при гетерозиготном генотипе все перечисленные продукты: 160 п.н., 137 п.н., 23 п.н.

При выполнении статистического анализа рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (*M*) и их стандартное отклонение (*SD*). Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , количественных – с помощью критерия Стьюдента. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ) для каждой переменной.

Результаты

Всем пациентам определяли ВВП rs12329760 гена трансмембранной сериновой протеазы-2 с помощью полимеразной цепной реакции, по результатам которого в группе с ОКС и НКИ генотип ТТ выявлен у 9 (9 %) пациентов, генотип СТ – у 38 (38 %), генотип СС – у 53 (53 %). В группе сравнения: генотип ТТ – у 13 (6,5 %) пациентов, генотип СТ – у 60 (30 %), генотип СС – у 127 (63,5 %) пациентов соответственно. Частоты генотипов представлены в табл. 1.

С разделением по полу в исследуемой группе у мужчин частота генотипа ТТ составила 4 % (2 пациента), генотипа СТ – 36 % (18 па-

циентов), генотипа СС – 60 % (30 пациентов). В группе сравнения у мужчин частота генотипа ТТ составила 5,2 % (6 пациентов), частота генотипа СТ – 26,1 % (30 пациентов), частота генотипа СС – 68,7 % (79 пациентов). У женщин в группе с ОКС и НКИ частота генотипа ТТ составила 14 % (7 пациентов), частота генотипа СТ – 40 % (20 пациентов), частота генотипа СС – 46 % (23 пациента). В группе сравнения у женщин частота генотипа ТТ составила 8,2 % (7 пациентов), частота генотипа СТ – 35,3 % (30 пациентов), частота генотипа СС – 56,5 % (48 пациентов). Таким образом, носительство гомозигот как в исследуемой группе, так и в группе сравнения было существенно выше гетерозигот в процентном соотношении. Статистически значимых различий выявлено не было.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения представлена в табл. 2, из которой видно, что у больных ОКС с НКИ чаще, чем в отсутствие последней, наблюдались однососудистое поражение коронарных артерий, артериальная гипертензия, чрескожные коронарные вмешательства со стентированием, смерть родственников от ССЗ и дислипидемия в анамнезе (табл. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа СС гена *TMPRSS2* rs12329760. Не выявлено связи ВВП с развитием ОКС у пациентов, перенесших НКИ, в отличие от данных зарубежных работ, в которых ВВП изучались на больших выборках пациентов. Так, например, ученые Бразилии, включившие в исследование 402 пожилых пациента с подтвержденным COVID-19 [6], по-

Таблица 1

Частоты генотипов rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и группы сравнения

Table 1

Frequencies of rs12329760 genotypes of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who had a new coronavirus infection and comparison groups

TMPRSS2, rs12329760	ОКС и НКИ / ACS with NCI		Контрольная группа с ОКС / Control group with ACS		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Генотип ТТ / Genotype TT	9	9	13	6,5	<i>p</i> = 0,432
Генотип СТ / Genotype CT	38	38	60	30	<i>p</i> = 0,207
Генотип СС / Genotype CC	53	53	127	63,5	<i>p</i> = 0,104
Всего / Total	100	100,0	200	100,0	

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших НКИ, и группы сравнения

Table 2

Clinical and anamnestic characteristics of acute coronary syndrome in patients who suffered a new coronavirus infection and comparison group

Показатель / Characteristic	ОКС с НКИ / ACS with NCI (n = 100)	ОКС без НКИ / ACS without NCI (n = 200)	p	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Возраст, лет/ Age, years	55,5 ± 9,5	56,5 ± 7,2	0,933	—
Сроки поступления: до 2 ч /1 сут, n (%) / Timing of patient admission: up to 2 hours/1 day, n (%)	79/21 (79/21)	118/82 (59/41)	<0,001	2,614 [1,497; 4,566]
Тромболизис, n (%) / Thrombolysis, n (%)	8 (8)	14 (7)	0,755	1,155 [0,468; 2,853]
Предшествующая стенокардия напряжения, функциональный класс 2–3, n (%) / Previous angina pectoris, functional class 2–3, n (%)	23 (23)	56 (28)	0,4354	0,768 [0,439; 1,343]
Острый ИМ в анамнезе, n (%) / History of acute MI, n (%)	7 (7)	12 (6)	0,738	1,179 [0,449; 3,094]
Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе, n (%) / History of percutaneous coronary interventions, n (%)	9 (9)	6 (3)	0,025	3,198 [1,105; 9,254]
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%) / History of coronary artery bypass grafting, n (%)	1 (1)	4 (2)	0,524	0,495 [0,055; 4,488]
Однососудистое поражение по коронароангиографии, n (%) / Single-vessel lesion according to coronary angiography, n (%)	72 (72)	68 (34)	<0,001	4,992 [2,951; 8,442]
Многососудистое поражение по коронароангиографии, n (%) / Multivessel lesion according to coronary angiography, n (%)	28 (28)	51 (25,5)	0,644	1,136 [0,662; 1,950]
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	72 (72)	104 (52)	0,001	2,374 [1,415; 3,981]
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа, n (%) / Confirmed type 2 diabetes mellitus, n (%)	21 (21)	44 (22)	0,843	0,942 [0,524; 1,694]
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	34 (34)	77 (38,5)	0,447	0,823 [0,498; 1,360]
Смерть родственников от ССЗ, n (%) / Relatives death's from CVD, n (%)	20 (20)	72 (36)	0,005	0,444 [0,252; 0,785]
Дислипидемия в анамнезе, n (%) / History of dyslipidemia, n (%)	17 (17)	57 (28,5)	0,030	0,514 [0,280; 0,941]
Жизнеугрожающие нарушения ритма, n (%) / Life-threatening rhythm disturbances, n (%)	11 (11)	32 (16)	0,244	0,649 [0,312; 1,349]
Killip > II, n (%)	12 (12)	38 (19)	0,126	0,581 [0,289; 1,170]

казали, что выживаемость носителей генотипа GG была меньше по сравнению с больными с другими генотипами ($p = 0,009$). При многофакторном анализе генотип GG был фактором, независимо связанным с риском смерти у пожилых людей (относительный риск 4,03, 95 % ДИ 1,49–10,84). В исследовании иранских ученых, включавшем 251 пациента с НКИ, показано, что аллель T rs12329760 в гене *TMPRSS2* представляет собой аллель риска тяжелой формы заболевания [4], в отличие от большинства

предыдущих исследований этого варианта в популяциях европейского происхождения, которые предполагали, что носительство данного аллеля, наоборот, является защитным фактором от тяжелого течения НКИ. В украинской популяции изучался ген-кандидат rs12329760 гена *TMPRSS2* и его ассоциация с повышенным риском развития НКИ, а также смертностью [8]. Всего исследовали три группы больных: 62 человека без кислородной терапии, 92 с неинвазивной и 35 с инвазивной кисло-

родной терапией. Обращает на себя внимание преобладание носительства гомозигот (СС и ТТ) над гетерозиготой (СТ), что сопоставимо с результатами нашего исследования. В работе [9] доказана связь rs12329760 гена-кандидата *TMPRSS2* с повышением риска развития более тяжелых форм НКИ: при исследовании 693 пациентов с положительным исходом болезни (выздоровление) и 592 человек с негативным исходом (смерть) выявлено, что генотип СС rs12329760 *TMPRSS2* связан с повышенным уровнем смертности от COVID-19, т. е. представляет собой полиморфизм, связанный со значительно более высокой заболеваемостью и тяжелым течением НКИ.

Неоднородные результаты научных исследований еще раз доказывают, что влияние на тяжесть развития заболеваний оказывает не один полиморфизм гена, а множество. Существенно ограничивает интерпретацию результатов тот факт, что в подавляющем большинстве работ используется подход подбора отдельных генов-кандидатов. Возможно, в будущих исследованиях, где будут изучаться полиморфизмы всего генома (GWAS) у большей выборки людей, разных мест проживания, рас, возрастов, результаты будут более показательными.

Заключение

ВНП rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Список литературы/ References

- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsianskiy N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor A.V., Yakushin S.S. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ. J. Cardiol.*, 2021; 26 (4): 149–202. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449 [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алесян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26, (4): 149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449].
- Kozik V.A., Shpagin I.S., Shpagina L.A., Loktin E.M. Damage of the cardiovascular system in patients with a new coronavirus infection: current state of the problem. *Modern Probl. Sci. Educat.*, 2023; 4: 135. (In Russ). doi: 10.17513/spno.32651 [Козик В.А., Шпагин И.С., Шпагина Л.А., Локтин Е.М. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы. *Соврем. пробл. науки и образования*, 2023; 4: 135. doi: 10.17513/spno.32651].
- Pairo-Castineira E., Rawlik K., Bretherick A.D., Qi T., Wu Y., Nassiri I., McConkey G.A., Zechner M., Klaric L., Griffiths F., Oosthuyzen W., Kousathanas A., Richmond A., Millar J., Russell C.D., Malinauskas T., Thwaites R., Morrice K., Keating S., Maslove D., Nichol A., Semple M.G., Knight J., Shankar-Hari M., Summers C., Hinds C., Horby P., Ling L., McAuley D., Montgomery H., Openshaw P.J.M., Begg C., Walsh T., Tenesa A., Flores C., Riancho J.A., Rojas-Martinez A., Lapunzina P.; GenOMICC Investigators; SCOURGE Consortium; ISARICC Investigators; 23andMe COVID-19 Team; Yang J., Ponting C.P., Wilson J.F., Vitart V., Abedalthagafi M., Luchessi A.D., Parra E.J., Cruz R., Carracedo A., Fawkes A., Murphy L., Rowan K., Pereira A.C., Law A., Fairfax B., Hendry S.C., Baillie J.K. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*. 2023; 617 (7962): 764–768. doi: 10.1038/s41586-023-06034-3
- Yaghoobi A., Lord J.S., Rezaiezhadeh J.S., Yekaninejad M.S., Amini M., Izadi P. *TMPRSS2* polymorphism (rs12329760) and the severity of the COVID-19 in Iranian population. *PLoS One*, 2023; 18 (2): e0281750. doi: 10.1371/journal.pone.0281750
- Kozik V.A., Shpagin I.S., Zolotukhina E.V., Panacheva L.A., Shpagina L.A. Molecular genetic markers of cardiovascular pathology in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Modern Probl. Sci. Educat.*, 2023; 3: 98. (In Russ). doi: 10.17513/spno.32563 [Козик В.А., Шпагин И.С., Золотухина Е.В., Паначева Л.А., Шпагина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Соврем. пробл. науки и образования*, 2023; 3: 98. doi: 10.17513/spno.32563].
- Andrade C.C., Silva A.T.P., Vasconcelos L.R.S., Oliveira P.R.S., de Souza C.D.F., da Costa Armstrong A., do Carmo R.F. A Polymorphism in the *TMPRSS2* gene increases the risk of death in older patients hospitalized with COVID-19. *Viruses*, 2022; 14 (11): 2557. doi: 10.3390/v14112557
- Sekiya T., Ogura Y., Kai H., Kawaguchi A., Okawa S., Hirohama M., Kuroki T., Morii W., Hara A., Hiramatsu Y., Hitomi S., Kawakami Y., Arakawa Y., Maruo K., Chiba S., Suzuki H., Kojima H., Tachikawa H., Yamagata K. *TMPRSS2* gene polymorphism common in East Asians confers decreased COVID-19

- susceptibility. *Front. Microbiol.*, 2022; 13: 943877. doi: 10.3389/fmicb.2022.943877
8. Aidashev I., Izmailova O., Shlykova O., Kabaliev A., Vatsenko A., Ivashchenko D., Dudchenko M., Volianskiy A., Zelinsky G., Koval T., Dittmer U. Polymorphism of *tmprss2* (rs12329760) but not *ace2* (rs4240157), *tmprss11a* (rs353163) and *cd147* (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Acta Biomed.*, 2023; 94 (1): e2023030. doi: 10.23750/abm.v94i1.13543
9. Beheshti Shirazi S.S., Sakhaee F., Sotoodehnejadnematalahi F., Zamani M.S., Ahmadi I., Anvari E., Fateh A. rs12329760 Polymorphism in transmembrane serine protease 2 gene and risk of coronavirus disease 2019 mortality. *Biomed. Res. Int.*, 2022; 2022: 7841969. doi: 10.1155/2022/7841969

Сведения об авторах:

Валентина Александровна Козик, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiya90@mail.ru

Любовь Анатольевна Шпагина, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Илья Семенович Шпагин, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Софья Владимировна Максимова, ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, младший научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., рук. группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, проф. кафедры медицинской генетики и биологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Valentina A. Kozik, candidate of medical sciences, assistant at the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiya90@mail.ru

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, professor of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Sofya V. Maksimova, resident of the department of medical genetics and biology, junior researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of the clinical and experimental cardiology group, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, professor of the department of medical genetics and biology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 03.12.2023

После доработки 03.01.2024

Принята к печати 14.01.2024

Received 03.12.2023

Revision received 03.01.2024

Accepted 14.01.2024

