

Генетический полиморфизм постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

С.А. Суханов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

О.В. Занозина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

В.Н. Лагонская², vlagonskay2@mail.ru

М.В. Кобалава², mery.mery@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Долгосрочные последствия COVID-19 остаются недостаточно изученными в настоящее время. Все авторы сходятся в одном: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) потенциально могут стать ценным инструментом для прогнозирования долгосрочного клинического исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Так, было показано, что *SNP ACE2 rs2106809* является функциональным маркером изменения мозга и его потенциальное участие в длительном COVID требует дальнейшего изучения. Недавние исследования связывают ген *FOXP4* с тяжестью течения COVID-19 и риском длительного течения COVID-19. *SNP rs9367106*, вероятно, связан с развитием долгосрочных симптоматических отклонений в легких и головном мозге, наблюдаемых после выздоровления от COVID-19. Было выявлено, что нарушение обоняния и вкуса является не только патогномичным признаком острой формы COVID-19, но и синдрома постковидной хронической усталости и определено ведущим однонуклеотидным полиморфизмом *rs10893121*. Также при хроническом ковиде статистически чаще встречались генотипы *CC* гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Можно предположить, что некоторые варианты нуклеотидных последовательностей, принимавших участие как в генезе сахарного диабета (СД) и его осложнений, в формировании коморбидности пациентов, так и в развитии COVID, могут потенциально принимать участие в формировании постковидного синдрома (ПКС) у больных СД. Показана ассоциация с ПКС однонуклеотидных полиморфизмов следующих генов: *FABP2*, *NOS3*, *COMT*, *PAI-1*. В последующем будут сформированы фенотипы ПКС у пациентов с СД 2-го типа с учетом генетической детерминанты, определен прогноз течения постковидного периода у данной категории больных и, следовательно, в перспективе: разработка персонализированного лечения пациентов с учетом совокупности патологических аллелей плейотропных генов.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм генов, сахарный диабет 2-го типа, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, COVID-19

Для цитирования: Суханов СА, Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Лагонская ВН, Кобалава МВ. Генетический полиморфизм постковидного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2026;20(9):76–85. <https://doi.org/10.21518/ms2026-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic polymorphism of post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus

Sergey A. Sukhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Olga V. Zanozina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Veronika N. Lagonskaya², vlagonskay2@mail.ru

Meri V. Kobalava², mery.mery@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

The long-term consequences of COVID-19 remain poorly understood. All authors agree on one thing: single nucleotide polymorphisms (SNPs) have the potential to become a valuable tool for predicting long-term clinical outcome in patients infected with SARS-CoV-2. Thus, the *ACE2 rs2106809 SNP* has been shown to be a functional marker of brain changes, and its potential involvement in long-term COVID-19 requires further study. Recent studies have linked the *FOXP4* gene to the severity of COVID-19 and the risk of long-term COVID-19. *SNP rs9367106* is likely associated with the development of long-term

symptomatic abnormalities in the lungs and brain observed after recovery from COVID-19. Olfactory and gustatory impairment has been identified as a pathognomonic feature not only of acute COVID-19 but also of post-COVID chronic fatigue syndrome, and is determined by the leading single nucleotide polymorphism *rs10893121*. Also, CC genotypes of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene were statistically more common in chronic COVID-19. It can be assumed that some variants of nucleotide sequences involved in the genesis of diabetes and its complications, in the formation of patient comorbidity, and in the development of COVID, may potentially participate in the formation of PCS in patients with diabetes. We have demonstrated an association with post-COVID syndrome of single nucleotide polymorphisms in the following genes: *FABP2*, *NOS3*, *COMT*, and *PAI-1*. Subsequently, phenotypes of post-COVID syndrome will be developed in patients with type 2 diabetes, taking into account genetic determinants. A prognosis for the post-COVID period in this category of patients will be determined. Consequently, personalized treatment for patients will be developed, taking into account the combination of pathological alleles of pleiotropic genes.

Keywords: single nucleotide polymorphism of genes, type 2 diabetes mellitus, new coronavirus infection, post-COVID syndrome, COVID-19

For citation: Sukhanov SA, Zanozina OV, Sorokina YuA, Lagonskaya VN, Kobalava MV. Genetic polymorphism of post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(9):76–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-196>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Генетическая предрасположенность хозяина была признана решающим фактором риска для COVID-19, что подтверждается большим количеством исследований ассоциаций по всему геному, секвенированием всего экзона и исследованиями генов-кандидатов, проведенными различными консорциумами [1].

Цитокиновый шторм связан с тяжелым течением COVID-19. Семь вариантов *IL-6* (*rs140764737*, *rs142164099*, *rs2069849*, *rs142759801*, *rs190436077*, *rs148171375*, *rs13306435*) и пять вариантов *IL-6R* (*rs2228144*, *rs2229237*, *rs2228145*, *rs28730735*, *rs143810642*) могут быть связаны с патогенезом и тяжестью COVID-19 [2]. У пациентов без анамнеза тяжелой инфекции может развиться опасная для жизни пневмония COVID-19 из-за врожденных дефектов иммунитета к *IFN I* типа [3]. Вариант *rs2236757* субъединицы 2 рецептора интерферона-альфа и -бета был связан с критическим течением COVID-19 [4].

Геномное ассоциативное исследование GenOMICC (Генетика смертности в отделениях интенсивной терапии), в котором приняли участие 2244 пациента с COVID-19 в критическом состоянии из 208 отделений интенсивной терапии Соединенного Королевства, подтвердило значимость хромосом 12q24.13 (*rs10735079*), 19p13.2 (*rs74956615*), 21q22.1 (*rs2236757*) [5].

D. Ellinghaus et al. обнаружили, что локус 3p21.31 (*rs11385942*) связан с тяжелым течением COVID-19 и дыхательной недостаточностью в исследовании GWAS [6]. Также было обнаружено, что второй локус 9q34.2 (*rs657152*), перекрывающийся с локусом ABO, в значительной степени связан с тяжелым течением COVID-19 [6].

В доступной литературе представлены результаты 3 метаанализов ассоциаций на уровне всего генома, охватывающих до 49 562 пациентов с COVID-19 из 46 исследований в 19 странах. Выявлено 13 локусов, значимых на уровне всего генома, которые связаны с инфекцией SARS-CoV-2 или тяжелыми проявлениями COVID-19 [7].

Было отмечено, что гомозиготный генотип *ApoE e4e4* повышает риск тяжелого течения COVID-19 независимо от наличия у пациента деменции, сердечно-сосудистых заболеваний или диабета 2-го типа [8].

Наличие полиморфизмов рецептора ACE2 может изменить взаимодействие связывания с SARS-CoV-2, а затем восприимчивость к заболеванию COVID-19 [9]. Исследования на разных популяциях выявили связь между полиморфизмами отдельных нуклеотидов в гене рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 и гипертонией, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [10, 11]. Сообщалось, что варианты *ACE2 rs2285666*, *rs879922*, *rs4646188*, *rs2106809*, *rs4240157*, *rs4830542*, *rs2158083*, *rs879922*, *rs1514283*, *rs2074192*, *rs4646155*, *rs4646176*, *rs4646174* и *rs233575* связаны с первичной гипертонией, тогда как *rs2106809*, *rs2074192*, *rs4646156*, *rs879922*, *rs4240157* и *rs233575* связаны с гипертрофией левого желудочка [12]. Относительно же связи вариантов гена *ACE2* с риском и тяжестью заболевания COVID-19 были получены противоречивые результаты. Другими авторами было показано, что *ACE1-I/D* может влиять на тяжесть COVID-19, но этот эффект зависит от наличия гипертонии [13].

Исследования, проведенные на турецком, итальянском и испанском населении, показали, что полиморфизмы гена рецептора *ACE2 rs2106809* и *rs2285666* не были связаны с тяжестью инфекции COVID-19, в то время как для *ACE2 rs2285666* (аллель AA) и *ACE2 rs2074192* (аллель TT), а также для *ACE2 rs4646174* (аллель GG), *ACE2 rs4646156* (аллель TT) и *ACE2 rs2158083* (аллель TT) наиболее значимая корреляция с COVID-19 в польской популяции [14]. В другом исследовании C. Cafiero et al. [15] сообщили о связи с Covid-19 с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) *rs2074192 AGE2*, *rs1799752* в *AGE1* (*rs699*), определен механизм взаимодействия [16, 17]. Таким образом, наличие определенных однонуклеотидных полиморфизмов потенциально может стать ценным инструментом для прогнозирования клинического исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И COVID-19

Известно, что лица с диабетом 2-го типа (СД2) переносят COVID-19 с большей тяжестью, смертность значительно выше по сравнению со здоровыми людьми.

К.С.Н. Wu et al. [18] попытались найти общие генетические детерминанты между СД2 и COVID-19. Они проанализировали ключевые пути, которые являются общими для СД2 и COVID-19, чтобы определить общие пути для двух заболеваний.

Также были выявлены 2 общих SNP (*rs505922* и *rs3924604*) между СД2 и COVID-19, наличие которых может приводить к усилению гипервоспаления у пациентов с СД2, инфицированных COVID-19 [19].

Кроме того, было обнаружено 15 путей, общих для СД2 и COVID-19. Согласно проведенному анализу, 394 гена были связаны с СД2, а 58 генов – с COVID-19. После сравнения важных генов, связанных с СД2 COVID-19, было обнаружено 5 общих генов для СД2 и COVID-19: *PTPRD*, *CSMD1*, *MAGI1*, *ASIC2* и *DAB1* [19].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Длительное, или постковидное, течение COVID-19 – это состояние, при котором совокупность симптомов сохраняется после выздоровления от COVID-19. Исследование GWAS выявило генетическую заинтересованность нескольких однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) / генов в различных этнических группах. В афроамериканской популяции 2 SN: *rs10999901* (C > T, $p = 3,6E-08$, OR = 1,39) и *rs1868001* (G > A, $p = 6,7E-09$, OR = 1,40), а в латиноамериканской популяции *rs3759084* (A > C, $p = 9,7E-09$, OR = 1,56) тесно связаны с хроническим COVID-19 [20].

Было показано, что SNP *ACE2 rs2106809* является функциональным маркером изменения мозга и его потенциальное участие в длительном COVID требует дальнейшего изучения [21].

Проведенное общегеномное ассоциативное исследование для длительной COVID, включающее до 6 450 случаев длительной новой коронавирусной инфекции и 1 093 995 контрольных групп населения из 24 исследований в 16 странах, обнаружило ассоциацию *FOXP4* с хроническим COVID, независимо от его ранее выявленной ассоциации с тяжелой формой COVID-19. Учитывая роль фактора транскрипции *FOXP4* в физиологии и патологии легких, кишечника и центральной нервной системы, найденная связь очень значима в объяснении формирования постковидного синдрома [22].

Было показано, что *FoxP4* регулирует экспрессию ряда классических генов бурого и бежевого жира и влияет на потребление кислорода в изолированных адипоцитах. Данные впервые демонстрируют новую роль *FoxP4* в регуляции термогенной функции адипоцитов [23].

Всемирный консорциум «Инициатива по генетике долгоживущих носителей COVID-19» (Long COVID-19 HGI) выявил однонуклеотидный полиморфизм *rs9367106* (G > C,

$p = 1,76 \times 10^{-10}$, OR = 1,63, 95% ДИ 1,40–1,89), связанный с развитием различных фенотипов ПКС [24].

Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) типа «случай-контроль» 3 недавно разработанных шкал PCS (тяжесть симптомов) у 2247 участников исследования COVIDOM, проспективного многоцентрового когортного исследования лиц, инфицированных SARS-CoV-2, проведено в Германии [25]. Авторы связывают однонуклеотидный полиморфизм *rs10893121* в позиции chr11:123,854,744; $p = 2,5 \times 10^{-6}$ с наличием патогномического признака как острой формы COVID-19, так и хронического ковида – нарушением обоняния и вкуса [25].

Три другие ассоциации генотип-фенотип указывают на возможную этиологическую роль клеточной вирусной репрессии (регион гена *CHD6*), активации макрофагов (*SLC7A2*) и высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток (*ARHGAP44*) в развитии синдрома хронической усталости (PCS) [25].

Другие авторы генотипировали 10 функциональных полиморфизмов, расположенных в генах, связанных с тромбофилией и иммунным ответом. Среди них с большей частотой среди пациентов с хроническим ковидом встречался генотип AA гена интерферона гамма (*IFNG*) (60%; $p = 0,033$). Также при хроническом ковиде статистически чаще встречались генотипы CC гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) (49%; $p = 0,045$) [26]. Данные результаты являются первыми, дающими предварительные сведения о связи нарушения метаболизма одного углерода, опосредованного фолатом, с длительным течением COVID-19 [26].

По данным Норвежского когортного исследования коронавируса, 3 *CpG* – *cg22399236*, *cg03607951* и *cg09829636* – были значительно гипометилированы ($FDR < 0,05$) у людей, перенесших ковид. *cg03607951* расположен в *IFI44L*, который участвует во врожденном ответе на вирусную инфекцию и несколько системных аутоиммунных заболеваний. *cg09829636* расположен в *ANKRD9* – гене, вовлеченном в широкий спектр клеточных процессов, включая деградацию *IMPDH2*. Связь между *ANKRD9* и *IMPDH2* поразительна, учитывая, что *IMPDH* считаются терапевтическими мишенями для COVID-19. Кроме того, анализ онтологии генов выявил пути, участвующие в ответе на вирусы [27].

С другой стороны, никаких различий в симптомах хронического COVID в зависимости от провоспалительных генотипов *IL-6 rs1800796*, *IL-10 rs1800896*, *TNF-α rs1800629* и *IFITM3 rs12252* не наблюдалось [28].

Вместе с тем было показано, что некоторые гены, с которыми были ассоциированы выраженность и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, не показали своей заинтересованности в формировании хронического ковида. В исследование были включены 293 человека. Изучались следующие полиморфизмы: *ACE2 (rs2285666)*, *ACE2 (rs2074192)*, *TMPRSS2 (rs12329760)*, *TMPRSS2 (rs2070788)*. Четыре оцененных SNP, хотя ранее ассоциировались с тяжестью COVID-19, не предрасполагают к развитию длительных симптомов COVID-19 у людей, которые ранее были госпитализированы из-за COVID-19 во время первой волны пандемии [29].

За последние 4 года важные открытия углубили понимание взаимосвязи между генетическими факторами и инфекцией SARS-CoV-2. Многочисленные гены, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, указывают на потенциальную генетическую предрасположенность, что может помочь объяснить, почему у некоторых людей развиваются более серьезные заболевания. Появляющиеся данные подчеркивают роль генов, участвующих в легочном иммунитете, таких как белок P4 (*FOXP4*), повышенная экспрессия которого в легочной ткани связана с более тяжелым течением заболевания. Другие гены – трансмембранная протеаза серин-2 (*TMPRSS2*), фактор транскрипции лейциновой молнии-1 (*LZTFL1*), член 20 семейства переносчиков растворенных веществ 6 (*SLC6A20*), тирозинкиназа-2 (*TYK2*), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – также связаны с тяжестью течения COVID-19. Напротив, некоторые генетические варианты, такие как *T-аллель rs12329760* в гене *TMPRSS2* и *rs35705950-T* в гене *муцина-5B (MUC5B)*, могут обеспечивать защиту от тяжелого течения заболевания [30].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В настоящее время доказано, что воспаление и тромбоз – тесно связанные процессы. Учитывая уже имеющиеся у пациентов с СД2 микро- и макроангиопатии, следует ожидать аддитивный эффект гипервоспаления, тромбофилии и прогрессирования атеросклероза.

Можно предположить, что некоторые варианты нуклеотидных последовательностей, принимавших участие как в генезе СД и его осложнений, в формировании коморбидности пациентов, так и в развитии covid, могут потенциально принимать участие в формировании ПКС у пациентов с СД (таблица).

Генетический полиморфизм, ассоциированный с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией

Ген протеина-2, связывающий жирные кислоты (*FABP2*), играет ключевую роль в возникновении СД2. Кодированный этим геном белок принимает участие в транспорте длинноцепочечных жирных кислот через мембрану кишечной стенки и внутриклеточном метаболизме. Замена нуклеотида G на A полиморфизма *rs1799883* гена *FABP2* приводит к замене аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2. Треонин-содержащий белок обладает в несколько раз большей аффинностью к длинноцепочечным жирным кислотам, чем белок, содержащий аланин.

Ассоциация мутантного аллеля A с нарушениями углеводного обмена и дислипидемией была описана во многих исследованиях [31]. Отмечена ассоциация данного аллеля с риском ишемического инсульта [32], тромбоэмболией легочной артерии [33].

Было проведено клиническое исследование кишечного белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), как биомаркера инфекции SARS-CoV-2 [34]. Было показано, что почти

у 65% пациентов с COVID-19 наблюдалось аномальное присутствие кишечных микробов в кровотоке, уровни плазменных маркеров кишечной проницаемости значимо повышены, а это значит, что дисбиоз кишечника способствует ухудшению исходов и пролонгированию COVID-19 [35].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Проведенное комплексное 2-летнее продольное когортное исследование госпитализированных пациентов, выживших после болезни COVID, показало ассоциации AGT с развитием кардиомиопатии в постковидном периоде [36]. Ранее убедительно доказана связь однонуклеотидного полиморфизма *rs699 (AGT)* с повышенным риском тяжелого / критического течения COVID-19 [37].

Однофакторный дисперсионный анализ подтвердил, что полиморфизм гена *AGT (704T>C)* связан с повышением систолического и диастолического АД [38], риском сердечно-сосудистых заболеваний у пенджабской популяции Пакистана [39]. Полиморфизм аллеля T в гене *AGT* можно рассматривать как генетический фактор риска развития

● **Таблица.** Варианты однонуклеотидного полиморфизма плейотропных генов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию

● **Table.** Pleiotropic single nucleotide polymorphisms in patients with type 2 diabetes who have had novel coronavirus infection

Генетический полиморфизм, ассоциированный с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией				
№	Ген	Локус	SNP ID	Замена
1	<i>FABP2</i>	4q28-31	rs1799883	Ala54 > Thr
Генетический полиморфизм, ассоциированный с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы				
1	<i>AGT</i>	1q42q42	rs699	704T > C (Met235Thr)
2	<i>AGTR1</i>	3q21q25	rs5186	1166A > C
Генетический полиморфизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией и тромбофилией				
1	<i>NOS3</i>	7q35q36	rs2070744	786C>T
2	<i>END</i>	6p23-23	rs5370	9272G>T (Lys198Asn)
3	<i>PAI-1</i>	7q21.3-q22	rs1799768	5G-675/4G
Генетический полиморфизм, ассоциированный с воспалением				
1	<i>1607insG MMP-1</i>		rs1799750	1G/2G,
2	<i>CRP</i>	1q21-1q23.	Rs1130864	1444C > T
Генетический полиморфизм, ассоциированный с тревогой и усталостью				
1	<i>COMT</i>	22q11.2	rs4680	Val > Met
Генетический полиморфизм, ассоциированный с антиоксидантным стрессом				
1	<i>SOD2</i>		rs 4880	T58C

нефропатии при сахарном диабете [40]. Ранее была доказана связь гена *AGT* с чувствительностью к инсулину у людей белой расы [41].

Найдены ассоциации между полиморфизмами *ACE* (*rs4343* и *rs1799752*), *AGTR1* (*rs5186*) и *PAI-1* (*rs2227631*) человека и тяжестью инфекции COVID-19 [42]. Определена взаимосвязь с наличием и прогрессированием диабетической нефропатии [43, 44]. У мужчин выявлена ассоциация между возрастом первого инфаркта миокарда и носительством генотипов *AGTR1 rs5186*С/С* ($p = 0,016$; ОШ 2,58; 95% ДИ 1,13–5,89) [45].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с тромбофилией, эндотелиальной дисфункцией

PAI-1 – это белок-ингибитор сериновой протеазы, кодируемый геном *SERPINE1*, который играет важную роль в регуляции фибринолиза и тромбоза путем ингибирования активности тканевого активатора плазминогена и урокиназного активатора плазминогена [46]. Классические исследования подтвердили, что высокие уровни *PAI-1* в плазме связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [47]. На сегодняшний день идентифицировано несколько полиморфизмов *SERPINE1*, из которых вариант *SERPINE1 rs1799889–4G/5G* с инсерцией-делецией наиболее последовательно связан с уровнем *PAI-1* в плазме и модулирует его количество [48]. Кроме того, гомозиготные носители аллеля *4G/4G* обычно имеют более высокие уровни *PAI-1* и могут предрасполагать пациентов к фиброзу [48].

Наблюдается более выраженное повышение концентрации *PAI-1* у носителей аллеля *4G* по сравнению с гомозиготами *5G/5G*. В отличие от аллеля *5G*, который связывает белок-репрессор транскрипции, что приводит к низкой экспрессии *PAI-1*, аллель *4G* не связывает белок-репрессор транскрипции, тем самым придавая аллелю характер «высокого экспрессора *PAI-1*» [49].

Ген ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI1*) имеет сильные ассоциации с кардиометаболическими заболеваниями [50, 51]. Полиморфизмы *rs2227631* и *rs1799889* гена *PAI-1* могут служить генетическими биомаркерами атеросклеротических заболеваний [52].

Существует значительное распределение генотипа / аллеля *PAI-1 4G/4G* между случаями СД2 и здоровыми лицами контрольной группы. Более того, генотип *5G/5G* (OR = 2,139, ДИ 95% 1,171–3,907, $p = 0,013$) увеличивал риск развития СД2 в 2 раза у больных по сравнению со здоровыми контрольными лицами [53].

Недавние исследования показали, что инсерционно-делеционный вариант *4G/5G* гена *SERPINE1* (*rs1799889*) тесно связан с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Последовательными результатами влияния аллеля *5G* варианта *rs1799889* на липидный обмен было выявлено значительное снижение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности. Интересно, что значимое влияние варианта *rs1799889* на уровни ЛПНП-ХС наблюдалось преимущественно у азиатской популяции. Однако значимое влияние варианта *rs1799889* на уровни липопротеинов высокой плотности было выявлено только у женщин. Вариант *rs1799889* гена

SERPINE1 является защитным генетическим фактором против ИБС; у азиатской популяции с аллелем *5G* варианта *rs1799889* может быть снижен риск развития ИБС [54]. Полиморфизм *4G* гена *SERPINE1 rs1799889* может выступать в качестве генетического синергического фактора в общей популяции пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией, что особенно важно для лиц азиатского происхождения [55].

SERPIN A проявил себя как сильный прогностический биомаркер тяжести заболевания COVID-19. Уровень *SERPIN A* в сыворотке крови в сочетании с маркером коагуляции D-димером служит прогностическим индикатором клинических исходов COVID-19 [56].

Удалось выявить ассоциацию гена фибринолитического звена гемостаза *SERPINE1* (*rs1799889 5G/4G*) с течением COVID-19. Предиктивным генетическим маркером более легкого клинического течения COVID-19 является генотип *5G/5G* (*rs1799889*) гена *SERPINE1*. Наличие генотипа *4G/4G* (*rs1799889*) гена *SERPINE1* является маркером более тяжелого течения COVID-19 [57]. Другими авторами было доказано, что ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) связан с тромбозом и эндотелиальной дисфункцией при тяжелом течении COVID-19 [58].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом, гипертензией

Мутация в 5'-концевой области (786T>C) приводит к значительному снижению активности промотора гена *NOS3* и, как правило, к активизации окислительного стресса [59], развитию сахарного диабета [60], сердечно-сосудистой патологии, определяя прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования [61].

Была доказана роль однонуклеотидных полиморфизмов *NOS3-rs1799983* и *NOS3-rs2070744* в возникновении аваскулярного некроза (ABN) как осложнения COVID-19 в постковидном периоде [62].

Следующий белок, ответственный за эндотелиальную дисфункцию, – эндотелин 1. Ген человека, кодирующий информацию о предшественнике эндотелина-1 (*EDN1*), локализован в коротком плече 6-й хромосомы (6p23-23) [63]. На данный момент одним из изученных полиморфизмов гена *EDN1* является *rs5370*, представляющий собой однонуклеотидную замену гуанина на тимин (G>T) в 5665-м нуклеотиде 5 экзона, что приводит к замене лизина на аспарагин (Lys → Asn) в 198 кодоне аминокислотной последовательности. Опубликована связь *rs5370* с многочисленными заболеваниями и фенотипами, включая СД2 и его осложнения, однако, информация противоречивая. H. Li et al. в 2008 г. признали мутантный аллель полиморфизма *rs5370* предполагаемым фактором риска позднего начала СД2 и диабетической ретинопатии у пациентов китайской линии [64]. Данные других исследователей показали, что *rs5370* не связан с СД2 и его осложнениями, однако, определена значительная связь между продолжительностью диабета и появлением рецессивного аллеля для *rs5370* [65]. Была доказана ассоциация *rs5370* с гипертензией и коронарным атеросклерозом [66].

Другие исследования связывают полиморфизм гена *EDN1* (*rs5370*) с ранним развитием ИБС у китайского населения [67]. По данным Yu.O. Smiianova et al., носители минорного аллеля (*Asn/Asn*) имеют риск развития артериальной гипертензии в 1,7, а гомозиготы *Asn/Asn* в 3,9 раза выше, чем люди с генотипом *Lys/Lys*. Кроме того, курящие пациенты с генотипами *Lys/Asn* и *Asn/Asn* имеют риск развития артериальной гипертензии в 2,6, а гомозиготы минорного аллеля (*Asn/Asn*) в 7,3 раза выше, чем гомозиготы *Lys/Lys* [68]. Определена связь с церебральным атеросклерозом: у носителей генотипа *Asn/Asn rs5370* риск развития ишемического инсульта в 4 раза выше, чем у гомозигот по доминирующему аллелю [69].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с антиоксидантным стрессом

Российскими исследователями было показано, что носительство минорного аллеля *rs4880* гена *SOD2* является генетическим маркером повышенного риска развития микрососудистых осложнений [70]. По мнению одних ученых, данный полиморфизм значим в развитии СД2 [71], по данным других исследователей – важное значение имеет этническая принадлежность [72] и коморбидная патология [73].

ПКС включает в себя стойкие поведенческие и когнитивные дефициты, влияющие на качество жизни. Нейровоспаление играет ключевую роль в этих изменениях, причем на восприимчивость влияют генетические факторы. Однонуклеотидный полиморфизм *MnSOD Val16Ala* связан с нейровоспалением и когнитивной дисфункцией, но его роль остается неясной. Изучалась связь между полиморфизмом *SOD2 Val16Ala* и нейрокогнитивными изменениями у молодых взрослых после инфекции SARS-CoV-2. У носителей аллеля *Val* (*Val/Ala* и *Val/Val*) наблюдался повышенный уровень провоспалительных цитокинов по сравнению с носителями *Ala/Ala*, что указывает на генетический компонент неврологической дисфункции [74]. В эксперименте было доказано, что инфекция SARS-CoV-2 усугубляет цереброваскулярную патологию у мышей с дефицитом эндотелиальной синтазы оксида азота [75]. Кроме того, другими авторами было показано, что аллель *SOD2*Val* был связан с повышенным уровнем фибриногена ($p = 0,040$) и ферритина ($p = 0,033$) [76]. Это особенно важно для больных сахарным диабетом, где окислительный стресс играет ключевую роль в его развитии и прогрессировании, а также в развитии его осложнений, и полиморфизм *Ala16Val* гена супероксиддисмутазы 2 очень важен в данном процессе [77].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с тревогой и усталостью

Ген *COMT* (catechol-O-methyltransferase, катехол-О-метилтрансфераза), расположенный на хромосоме 22q11.1-q11.2, оказывает огромное влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию, ассоциирован с депрессией [78], с метилированием эстрогенов [79].

Функциональный полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), обозначенный *rs4680* или *Val158Met*, связан с тревожным поведением и так

называемым фенотипом «тревожного человека». Частота аллеля *Met* положительно коррелировала с распространенностью COVID-19 ($p = 0,527$, $p = 0,004$) и уровнем смертности ($p = 0,542$, $p = 0,003$) в разных странах. Различные показатели воздействия COVID-19 в каждой стране значительно коррелировали друг с другом следующим образом: распространенность и смертность ($p = 0,811$, $p < 0,001$), смертность и летальность ($p = 0,542$, $p = 0,004$). Значимой связи между распространенностью и летальностью не выявлено [80].

Данный полиморфизм может быть потенциальным генетическим маркером таких постковидных нарушений, как усталость, «мозговой туман», снижение когнитивных функций.

Генетический полиморфизм, ассоциированный с воспалением

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных кальций- и цинк-зависимых эндопептидаз, которые могут разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, что играет огромную роль в норме и при патологии. Уровень экспрессии ММП программируется определенным геном. Наличие 2G генотипа усиливает до 4 раз уровень транскрипции и обеспечивает механизм более агрессивной матричной деградации [81]. Было предположено, что различное влияние вариантов SARS-CoV-2 на тяжесть заболевания COVID-19 может быть частично объяснено уникальными изменениями в ММП [82], а легочный фиброз в постковидном периоде – уровнем ММП-1 [82]. Ранее было показано, что генотипы *MMP-1-1607 2G1G*, *-16071G/2G-1G/1G* и аллель *-1607 1G* ассоциировались с развитием нейрокогнитивных расстройств [83].

Уровень СРБ в сыворотке крови при хроническом воспалении показал значительную связь с постковидным синдромом [84, 85]. Предполагают, что базовые уровни СРБ зависят от полиморфизма гена, кодирующего данный белок. Было установлено, что аллель гена *СРБ +1444C>T* более значимо связана с изменением базовой концентрации белка в плазме крови [86]. Изучение взаимосвязи представляет большой практический интерес.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Авторами обследовано 260 пациентов, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ НО НОКБ имени Н.А. Семашко. В исследование вошли 225 пациентов с СД2. Критерием включения в исследование было наличие жалоб пациента на ухудшение самочувствия, появления и сохранения новых симптомов от 3 до 15 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Средний возраст составлял 59 лет, преобладали женщины (74%). Начало набора – октябрь 2021 г., конец набора – март 2022 г. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ НО НОКБ имени Н.А. Семашко (протокол заседания № 8 от 30 сентября 2021 г.). Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты с СД2 поступали в стационар с декомпенсацией углеводного обмена. Пациенты с СД2, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, обозначены как СД2+. Пациенты

с постковидным синдромом обозначены как СД2 + ПКС, пациенты с СД2 без ПКС обозначены как СД2 – ПКС.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе ГБУЗ НО НОКБ имени Н.А. Семашко. Для анализа были использованы образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс» с последующим анализом выделенной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, USA). Применялся набор реагентов (Литех, Москва) в соответствии с инструкцией.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Statistics 10. Для вычисления отношения шансов использовали сертифицированный калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» «Ген-Эксперт»¹. Для оценки значимости различий в частоте аллелей и генотипов между сравниваемыми группами и соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга применяли критерий χ^2 . Во всех случаях результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Генетический полиморфизм, ассоциированный с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией: FABP2. Полученные статистически значимые различия свидетельствуют об ассоциации мутантного аллеля А с СД2 и ПКС. При этом носительство мутантного аллеля А ассоциировано с увеличенным риском развития СД2 (OR = 1,44, 95% ДИ 1,04–1,98), а наличие генотипа GG связано с пониженным риском развития заболевания (OR = 0,70, 95% ДИ 0,50–0,96).

При сравнении 2 групп СД2 + ПКС и СД – ПКС нами получены следующие результаты: у пациентов при наличии генотипа AA риск постковидного синдрома увеличился в 10,3 раза (ДИ 95% 1,27–83,86, $\chi^2 = 4,05$, $p = 0,04$).

Генетический полиморфизм, ассоциированный с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При сравнении 2 групп СД2 + ПКС и СД – ПКС статистически достоверных различий получено не было.

Генетический полиморфизм, ассоциированный с воспалением. При сравнении 2 групп СД2 + ПКС и СД – ПКС статистически достоверных различий получено не было.

Генетический полиморфизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией. При сравнении 2 групп СД2 + ПКС и СД – ПКС нами получены следующие результаты:

- при наличии аллели С гена *NOS3* риск развития ПКС увеличился в 3,4 раза (95% ДИ 1,08–10,70, $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,03$);
- при наличии аллели 4g в ОНП *PAI-1* риск развития ПКС увеличился в 2,7 раза (95% ДИ 1,12–6,51, $\chi^2 = 5,12$,

$p = 0,02$), наличие генотипа 4g/4g увеличивало вероятность развития хронического ковида в 4,7 раза (95% ДИ 1,42–15,52, $\chi^2 = 7,08$, $p = 0,008$).

Генетический полиморфизм, ассоциированный с тревогой и усталостью. Выявлена ассоциация аллеля А ОНП *COMT* с развитием ПКС у больных СД2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции (ОШ = 2,39, 95% ДИ 1,03–5,13, $\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$).

По результатам проведенного нами исследования можно говорить о том, ПКС у пациентов с СД2 имеет ассоциации со следующими ОНП: *FABP2*, *NOS3*, *PAI-1*, *COMT*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД2, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, являются особо уязвимыми при формировании постковидных нарушений, учитывая тот факт, что сахарный диабет представляет собой универсальную модель повреждения органов и тканей.

Можно предположить, что некоторые варианты нуклеотидных последовательностей, принимавших участие как в генезе СД и его осложнений, в формировании коморбидности пациентов, так и в развитии covid, могут потенциально принимать участие в формировании ПКС у больных СД. В качестве потенциальных генетических маркеров нами предложены следующие:

- *FABP2* (*rs1799883, Ala54>Thr*) – ген ассоциирован с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией,
- *NOS3* (*rs2070744, 786C>T*), *END* (*rs5370, 9272G>T*) (*Lys198Asn*), *PAI-1* (*rs1799768, 5G-675/4G*), ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, тромбофилией,
- *COMT* (*rs4680, Val>Met*), ассоциированный с тревогой и усталостью,
- *SOD2* (*rs 4880 T58C*), ассоциированный с антиоксидантным стрессом.

На сегодняшний день нами получены данные, свидетельствующие о подтверждении нашей гипотезы. Показано, что у больных с сахарным диабетом и ПКС ассоциированы ОНП следующих генов: *FABP2*, *NOS3*, *COMT*, *PAI-1*. В последующем будут сформированы фенотипы ПКС у пациентов с СД2 с учетом генетической детерминанты, определен прогноз течения постковидного периода у данной категории больных и, следовательно, в перспективе – разработка персонализированного лечения пациентов, с учетом совокупности патологических аллелей плейотропных генов.



Поступила / Received 01.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2026

Принята в печать / Accepted 10.04.2026

¹ Ген-Эксперт. Режим доступа: https://gen-exp.ru/calculator_or.php, <https://84.201.145.131/index.php>.

Список литературы / References

- Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, Augustin Y, Kremsner PG, Krishna S, Meyer CG. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*. 2021;72:103629. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103629>.
- Strafella C, Caputo V, Termine A, Barati S, Caltagirone C, Giardina E, Cascella R. Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. *Life*. 2020;10(12):351. <https://doi.org/10.3390/life10120351>.
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):92–98. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>.

6. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522–1534. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2020283>.
7. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472–477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>.
8. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, Melzer D. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231–2232. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>.
9. Möhlendick B, Schönfelder K, Breuckmann K, Elsner C, Babel N, Balfanz P et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenet Genomics*. 2021;31(8):165–171. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000436>.
10. Pan Y, Wang T, Li Y, Guan T, Lai Y, Shen Y et al. Association of ACE2 polymorphisms with susceptibility to essential hypertension and dyslipidemia in Xinjiang, China. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):241. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0890-6>.
11. Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study. *Medicine*. 2018;97(42):e12917. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012917>.
12. Lieb W, Graf J, Götz A, König IR, Mayer B, Fischer M et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. Results of the MONICA Augsburg echocardiographic substudy. *J Mol Med*. 2006;84(1):88–96. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0718-5>.
13. Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, López-Larrea C, Amado-Rodríguez L, Lopez-Alonso I et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 2020;762:145102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>.
14. Sienko J, Marczak I, Kotowski M, Bogacz A, Tejchman K, Sienko M, Kotfis K. Association of ACE2 Gene Variants with the Severity of COVID-19 Disease-A Prospective Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12622. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912622>.
15. Cafiero C, Rosapepe F, Palmirotta R, Re A, Ottaiano MP, Benincasa G et al. Angiotensin System Polymorphisms in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:621–629. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s303666>.
16. Martínez-Gómez LE, Herrera-López B, Martínez-Armenta C, Ortega-Peña S, Camacho-Rea MDC, Suarez-Ahedo C et al. ACE and ACE2 Gene Variants Are Associated With Severe Outcomes of COVID-19 in Men. *Front Immunol*. 2022;13:812940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812940>.
17. Pouladi N, Abdolahi S. Investigating the ACE2 polymorphisms in COVID-19 susceptibility: An in silico analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(6):e1672. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1672>.
18. Wu KCH, He Q, Bennett AN, Li J, Chan KHK. Shared genetic mechanism between type 2 diabetes and COVID-19 using pathway-based association analysis. *Front Genet*. 2022;13:1063519. <https://doi.org/10.3389/fgenet.2022.1063519>.
19. Nabi AHMN, Ebihara A, Shekhar HU. Impacts of SARS-CoV-2 on diabetes mellitus: A pre and post pandemic evaluation. *World J Virol*. 2023;12(3):151–171. <https://doi.org/10.5501/wjv.v12.i3.151>.
20. Maiti AK. Bioinformatic analysis predicts the regulatory function of non-coding SNPs associated with Long COVID-19 syndrome. *Immunogenetics*. 2024;76(5-6):279–290. <https://doi.org/10.1007/s00251-024-01348-6>.
21. Luo YS, Luo L, Li W, Chen Y, Wu GF, Chen F et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Front Genet*. 2022;13:931562. <https://doi.org/10.3389/fgenet.2022.931562>.
22. Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, Andrews SJ, Karjalainen J, Cortés B et al. Genome-wide association study of long COVID. *Nat Genet*. 2025;57(6):1402–1417. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02100-w>.
23. Perie L, Verma N, Mueller E. The forkhead box transcription factor FoxP4 regulates thermogenic programs in adipocytes. *J Lipid Res*. 2021;62:100102. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100102>.
24. Maiti AK. In Silico Analysis of Post-COVID-19 Condition (PCC) Associated SNP rs9367106 Predicts the Molecular Basis of Abnormalities in the Lungs and Brain Functions. *Int J Mol Sci*. 2025;26(14):6680. <https://doi.org/10.3390/ijms26146680>.
25. Ruß AK, Schreiber S, Lieb W, Vehreschild JJ, Heuschmann PU, Illig T et al. Genome-wide association study of post COVID-19 syndrome in a population-based cohort in Germany. *Sci Rep*. 2025;15(1):15791. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00945-z>.
26. da Silva R, de Sarges KML, Cantanhede MHD, da Costa FP, Dos Santos EF, Rodrigues FBB et al. Thrombophilia and Immune-Related Genetic Markers in Long COVID. *Viruses*. 2023;15(4):885. <https://doi.org/10.3390/v15040885>.
27. Lee Y, Riskedal E, Kalleberg KP, Istre M, Lind A, Lund-Johansen F et al. EWAS of post-COVID-19 patients shows methylation differences in the immune-response associated gene, IFI44L, three months after COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):11478. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15467-1>.
28. Fernández-de-Las-Peñas C, Díaz-Gil G, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM, Ambite-Quesada S, Torres-Macho J et al. Inflammatory Polymorphisms (IL-6 rs1800796, IL-10 rs1800896, TNF- α rs1800629, and IFITM3 rs12252) Are Not Associated with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Viruses*. 2024;16(2):275. <https://doi.org/10.3390/v16020275>.
29. Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gómez-Esquer F, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes*. 2022;13(11):1935. <https://doi.org/10.3390/genes13111935>.
30. Beuren T, Ferrari F, Franzoni LT, Goulart CDL, Val F, Cipriano G Jr, Stein R. Exploring the interplay between host genetics and acute and long COVID: A narrative review. *Clinics*. 2025;80:100708. <https://doi.org/10.1016/j.clinps.2025.100708>.
31. Валеева ФВ, Хасанова КБ, Валеева ЕВ, Киселева ТА, Созинова ЕА, Ахметов ИИ. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан. *Медицинский альманах*. 2018;(6):116–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/smfryx>.
32. Valeeva FV, Khasanova KB, Valeeva EV, Kiseleva TA, Sozinova EA, Akhmetov II. Association of rs1799883 polymorphism of the fabp2 gene with various carbohydrate metabolism disorders in residents of the republic of Tatarstan. *Medical Almanac*. 2018;(6):116–120. Available at: <https://elibrary.ru/smfryx>.
33. Cao M, Zhang Y, Chen D, Zhong J, Zhang X, Yang L et al. Polymorphism in genes encoding two fatty acid binding proteins increases risk of ischemic stroke in a Chinese Han population. *Front Genet*. 2023;14:1056186. <https://doi.org/10.3389/fgenet.2023.1056186>.
34. Zhang Z, Li H, Weng H, Zhou G, Chen H, Yang X et al. Genome-wide association analyses identified novel susceptibility loci for pulmonary embolism among Han Chinese population. *BMC Med*. 2023;21(1):153. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02844-4>.
35. Saia RS, Giusti H, Luis-Silva F, Pedrosa KJB, Auxiliadora-Martins M, Morejón KML et al. Clinical investigation of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis*. 2021;113:82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.051>.
36. Prasad R, Patton MJ, Floyd JL, Fortmann S, DuPont M, Harbour A et al. Plasma microbiome in COVID-19 subjects: an indicator of gut barrier defects and dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9141. <https://doi.org/10.3390/ijms23169141>.
37. Gu X, Wang S, Zhang W, Li C, Guo L, Wang Z et al. Probing long COVID through a proteomic lens: a comprehensive two-year longitudinal cohort study of hospitalised survivors. *EBioMedicine*. 2023;98:104851. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104851>.
38. Farias PCS, Cabral LP, Neves PAF, Januário CAB, Cordeiro BM, Silva Júnior WID et al. Genetic variant in the AGT gene (rs699-GG) is associated with severe COVID-19 in Brazilian patients. *An Acad Bras Cienc*. 2024;96(Suppl. 3):e20240274. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202402040274>.
39. Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(10):715–720. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114.
40. Hussain M, Khan HN, Abbas S, Ali A, Aslam MN, Awan FR. Tetra-ARMS-PCR assay development for genotyping of AGT rs699 T/C polymorphism, its comparison with PCR-RFLP and application in a case-control association study of cardiovascular disease patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2023;42(8):603–618. <https://doi.org/10.1080/15257770.2023.2181972>.
41. Shaikh R, Shahid SM, Mansoor Q, Ismail M, Azhar A. Genetic variants of ACE (Insertion/Deletion) and AGT (M268T) genes in patients with diabetes and nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(2):124–130. <https://doi.org/10.1177/1470320313512390>.
42. Underwood PC, Sun B, Williams JS, Pojoga LH, Raby B, Lasky-Su J et al. The association of the angiotensinogen gene with insulin sensitivity in humans: a tagging single nucleotide polymorphism and haplotype approach. *Metabolism*. 2011;60(8):1150–1157. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.12.009>.
43. Polat S, Şimşek ZÖ. Association between ACE (rs4343 and rs1799752), AGTR1 (rs1586), and PAI-1 (rs2227631) polymorphisms in the host and the severity of Covid-19 infection. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2025;44(1):57–78. <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2387033>.
44. Martínez-Nava Y, Ogaz-Escarpita MC, Reza-López SA, Leal-Berumen I. Diabetic kidney disease and polymorphisms of the ELMO1 and AGTR1 genes: Systematic review. *Nefrologia*. 2025;45(3):194–213. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.02.005>.
45. Ihsan M, Khan NU, Asim N, Ismail M, Almutairi MH, Ali I, Adams BD. Significant Association of Candidate Genes (AGTR1 and TGF- β 1) Polymorphism with

- Diabetic Nephropathy in Diabetes Mellitus Type 2 Patients. *Cell Physiol Biochem*. 2024;58(3):203–211. <https://doi.org/10.33594/00000702>.
45. Сидко АР, Титов БВ, Сухинина ТС, Минушкина ЛО, Киселев ИС, Парфенова ЕВ, Фаворова ОО. Поиск возраст-зависимых генетических факторов риска для прогнозирования раннего инфаркта миокарда у мужчин и женщин. *Кардиология*. 2025;65(7):3–9. <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.7.n2909>.
 - Sidko AR, Titov BV, Sukhinina TS, Minushkina LO, Kiselev IS, Parfyonova YV, Favorova OO. Search for Age-Dependent Genetic Risk Factors for Predicting Early Myocardial Infarction in Men And Women. *Kardiologiya*. 2025;65(7):3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.7.n2909>.
 46. Ahluwalia TS, Kilpeläinen TO, Singh S, Rossing P. Editorial: Novel Biomarkers for Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2019;10:649. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00649>.
 47. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1792–1801. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422406>.
 48. Bayram B, Owen AR, Dudakovic A, Bettencourt JW, Limberg AK, Morrey ME et al. Elevated Expression of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1/SERPINE1) is Independent from rs1799889 Genotypes in Arthrobifrosis. *Meta Gene*. 2021;28:100877. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100877>.
 49. Williams PT. Quantile-specific heritability of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1, aka SERPINE1) and other hemostatic factors. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2559–2571. <https://doi.org/10.1111/jth.15468>.
 50. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(6):1851–1855. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.6.1851>.
 51. McCartney DL, Min JL, Richmond RC, Lu AT, Sobczyk MK, Davies G et al. Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging. *Genome Biol*. 2021;22(1):194. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02398-9>.
 52. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, Wu Y, Li Z. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*. 2018;673:167–173. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.040>.
 53. Miri S, Sheikhha MH, Dastgheib SA, Shaker SA, Neamatzadeh H. Association of ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1191–1197. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00839-7>.
 54. Luo Z, Liu Y, Li H, Zhou Y, Peng Y, Lin X, Fang Y, Wan J, Wei B. Systematic Review and Meta-Analysis of SERPINE1 4G/5G Insertion/Deletion Variant With Circulating Lipid Levels. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:859979. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.859979>.
 55. Chen J, Zhai C, Wang Z, Li R, Wu W, Hou K et al. The susceptibility of SERPINE1 rs1799889 SNP in diabetic vascular complications: a meta-analysis of fifty-one case-control studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00837-z>.
 56. Mariappan V, Adla D, Jangili S, Ranganadin P, Green SR, Mohammed S, Mutheneni SR, Pillai AB. Understanding COVID-19 outcome: Exploring the prognostic value of soluble biomarkers indicative of endothelial impairment. *Cytokine*. 2024;180:156673. <https://doi.org/10.1016/j.cytok.2024.156673>.
 57. Николаева ЛИ, Стучинская МД, Дедова АВ, Шевченко НГ, Хлопова ИН, Кружкова ИС и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы гемостаза с течением COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(5):445–453. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-197>.
 - Nikolaeva LI, Stuchinskaya MD, Dedova AV, Shevchenko NG, Khlopova IN, Kruzhkova IS et al. Association of polymorphic variants of hemostatic system genes with the course of COVID-19. *Voprosy Virusologii*. 2023;68(5):445–453. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-197>.
 58. Yatsenko T, Rios R, Nogueira T, Salama Y, Takahashi S, Adachi E 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1445294>.
 59. Fortis MF, Fraga LR, Boquett JA, Kowalski TW, Dutra CG, Gonçalves RO et al. Angiogenesis and oxidative stress-related gene variants in recurrent pregnancy loss. *Reprod Fertil Dev*. 2018;30(3):498–506. <https://doi.org/10.1071/rd17117>.
 60. Sorokina YuA, Lovtsova LV, Arakov AL, Zanozina OV. Genetic polymorphism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019;11(2):57–62. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.08>.
 61. Магамадов ИС, Скородумова ЕА, Костенко ВА, Пивоварова ЛП, Арискина ОБ, Сиверина АВ, Скородумова ЕГ. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Трансляционная медицина*. 2022;9(3):13–23. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23>.
 - Magamadov IS, Skorodumova EA, Kostenko VA, Pivovarova LP, Ariskina OB, Siverina AV, Skorodumova EG. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism on prognosis in patients after coronary bypass grafting. *Translational Medicine*. 2022;9(3):13–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23>.
 62. Fouda EAAM, Badr EA, Gawesh D, Mahmoud MA. The role of NOS3-rs1799983 and NOS3-rs2070744 SNP in occurrence of avascular necrosis as a post COVID-19 complication. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01928-1>.
 63. Ahmed M, Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(3):191–210. <https://doi.org/10.2174/1574884711666160701000900>.
 64. Li H, Louey JW, Choy KW, Liu DT, Chan WM, Chan YM et al. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mol Vis*. 2008;14:1698–1704. Available at: <http://www.molvis.org/molvis/v14/a201>.
 65. Maslat AO, Al-Mahmood OM, Al Khawaja NM, Al-Shdefat R. Association of Genetic polymorphisms of EDN1 gene and Endothelin-1 level in patients with type 2 diabetes mellitus in the Jordanian population. *Heliyon*. 2023;10(1):e23676. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23676>.
 66. Ebrahimi N, Asadikaram G, Mohammadi A, Jahani Y, Moridi M, Masoumi M. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis. *Arch Med Sci*. 2019;17(3):613–620. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86770>.
 67. Tu G, Fang Z, Zhao Y, Wu Q. Association of +1381/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population. *Med Sci Monit*. 2020;26:e921542. <https://doi.org/10.12659/MSM.921542>.
 68. Smiianova YO, Pristupa LN, Harbuzova VY, Harbuzova YA. The association of LYS198ASN – polymorphism of endothelin-1 gene (EDN1) with development of arterial hypertension in ukrainian population. *Wiad Lek*. 2019;72(4):568–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055534>.
 69. Oleshko TB, Chaika IS, Oleshko TM, Harbuzova VY. Influence of LYS198ASN polymorphism of endothelin-1 gene on ischemic atherothrombotic stroke characteristics. *Wiad Lek*. 2020;73(4):657–661. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731692>.
 70. Азарова ЮЭ, Гуреева АВ, Постникова МИ, Макаренко ВВ, Клёсова ЕЮ, Полоников АВ. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs4880 гена SOD2 с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(4):461–473. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3>.
 - Azarova IE, Gureeva AV, Postnikova MI, Makarenko VV, Klyosova EYu, Polonikov AV. The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the SOD2 gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):461–473. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3>.
 71. Lewandowski Ł, Urbanowicz I, Kepinska M, Milnerowicz H. Concentration/activity of superoxide dismutase isozymes and the pro-/antioxidative status, in context of type 2 diabetes and selected single nucleotide polymorphisms (genes: INS, SOD1, SOD2, SOD3) – Preliminary findings. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111396. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111396>.
 72. Yari A, Karam ZM, Meybodi SME, Sargazi ML, Saeidi K. CDKN2B-AS (rs2891168), SOD2 (rs4880), and PON1 (rs662) polymorphisms and susceptibility to coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in Iranian patients: A case-control study. *Health Sci Rep*. 2023;6(11):e1717. <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1717>.
 73. Jones DA, Prior SL, Tang TS, Bain SC, Hurel SJ, Humphries SE, Stephens JW. Association between the rs4880 superoxide dismutase 2 (C>T) gene variant and coronary heart disease in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):196–201. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.07.009>.
 74. do Nascimento KF, Alchieri EF, Sanson CS, Andrade Cavalli ME, Moreira Pena YA, Okumura Tioda IS et al. Neuroinflammation in long COVID: the role of the Val16Ala polymorphism of SOD2 and cognitive impairment. *Neuroscience*. 2025;585:418–428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.08.047>.
 75. Ismael S, Umar M, Ouvrier B, Hall G, Cummins M, Sapkota A et al. SARS-CoV-2 (MA10) Infection Aggravates Cerebrovascular Pathology in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice. *Viruses*. 2025;17(6):784. <https://doi.org/10.3390/v17060784>.
 76. Jerotic D, Ranin J, Bukumiric Z, Djukic T, Coric V, Savic-Radojevic A et al. SOD2 rs4880 and GPX1 rs1050450 polymorphisms do not confer risk of COVID-19, but influence inflammation or coagulation parameters in Serbian cohort. *Redox Rep*. 2022;27(1):85–91. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2057707>.
 77. Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in Diabetes and its Complications. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2016;8(2):48–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141263>.
 78. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО, Максимов ВН, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):19–25. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-19-25>.
 - Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, Maksimov VN, Gagulin IV, Gafarova AV. Association of Polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program

- MONICA, epidemiological study). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;13(2):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-19-25>.
79. Чагай НБ, Мкртумян АМ. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):244–251. <https://doi.org/10.14341/probl9550>.
 80. Chagay NB, Mkrtumyan AM. Methylation of estrogens, obesity and breast cancer. *Problemy Endokrinologii*. 2018;64(4):244–251. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9550>.
 81. Rajkumar RP. Warriors, Worriers, and COVID-19: An Exploratory Study of the Catechol O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Across Populations. *Cureus*. 2020;12(8):e10103. <https://doi.org/10.7759/cureus.10103>.
 82. Chaudhary AK, Singh M, Bharti AC, Asotra K, Sundaram S, Mehrotra R. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in potentially malignant and malignant lesions of the head and neck. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-10>.
 83. Wong M, Gain C, Sharma MB, Fotooh Abadi L, Hugo C, Vassilopoulos H et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Alters Mediators of Lung Tissue Remodeling In Vitro and In Vivo. *J Infect Dis*. 2024;229(5):1372–1381. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad536>.
 84. Singh HO, Marathe SD, Nain S, Samani D, Nema V, Ghatge MV, Gangakhedkar RR. Promoter polymorphism MMP-1 (-1607 2G/1G) and MMP-3 (-1612 5A/6A) in development of HAND and modulation of pathogenesis of HAND. *J Biosci*. 2017;42(3):481–490. <https://doi.org/10.1007/s12038-017-9694-5>.
 85. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(6):901–909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>.
 86. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
 87. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, Langefeld CD, Williams A et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med*. 2005;83(6):440–447. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0658-0>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Суханов, О.В. Занозина
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Сбор и обработка материала – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, В.Н. Лагонская, М.В. Кобалава
 Обзор литературы – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Анализ материала – О.В. Занозина, С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, В.Н. Лагонская, М.В. Кобалава
 Редактирование – О.В. Занозина
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina
 Study concept and design – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Text development – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Collection and processing of material – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina, Veronika N. Lagonskaya, Meri V. Kobalava
 Literature review – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Material analysis – Olga V. Zanozina, Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Veronika N. Lagonskaya, Meri V. Kobalava
 Editing – Olga V. Zanozina
 Approval of the final version of the article – Olga V. Zanozina

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Суханов Сергей Александрович, ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; sukhanov.aleck@yandex.ru
Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая эндокринологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Лагонская Вероника Николаевна, к.б.н., заведующая отделением клинко-лабораторной диагностики, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; vlagonaskay2@mail.ru
Кобалава Мери Вепхиаевна, врач-биолог отделения клинко-лабораторной диагностики, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; meri.mery@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Sukhanov, Assistant of the Department of Therapy and General Medical Practice, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; sukhanov.aleck@yandex.ru
Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru
Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru
Veronika N. Lagonskaya, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; vlagonaskay2@mail.ru
Meri V. Kobalava, Biologist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; meri.mery@mail.ru