

Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде

Д.А. Деришева¹ , <https://orcid.org/0000-0002-5097-1855>, one.d@mail.ru

Д.А. Яхонтов¹, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>, mich99@mail.ru

В.А. Вавилин², <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>, valentin.vavilin@frcftm.ru

В.Л. Лукинов³, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>, vitaliy.lukinov@sscc.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

³ Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 6

Резюме

Введение. Несмотря на официальное завершение пандемии COVID-19, ее отдаленные последствия продолжают оказывать значительное влияние на пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Особого внимания требуют больные ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель. Исследовать ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов РААС и сосудистого ремоделирования у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, со временем манифестации заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты со стабильной ИБС, перенесшие серологически подтвержденный COVID-19 давностью более 12 нед. (n = 431). Проведена стратификация на 2 группы: с впервые выявленной ИБС в постковидном периоде и с ранее диагностированной ИБС. Методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени выполнено генотипирование 11 ВНП с последующим статистическим анализом с применением критерия χ^2 и многопараметрической логистической регрессии.

Результаты. У пациентов с диагностированной ИБС до перенесенного COVID-19 в сравнении с больными de novo ИБС в постковидном периоде обнаружена значимо более высокая частота гемодинамически значимых коронарных стеноэз. Пациенты не показали значимых межгрупповых различий в частоте ВНП генов AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ACE (rs1799752), AGT (rs699), GNB3 (rs5443), CYP11B2 (rs1799998), EDN (rs 5370). Однако были идентифицированы значимые различия в частотах встречаемости гетерозиготных генотипов гена eNOS (rs2070744) и ADD1 (rs4961), которые чаще встречались у больных с впервые возникшей ИБС в постковидном периоде. Напротив, гомозиготные генотипы гена eNOS (-786 TT), гена ADD1 (1378 GG) и гена eNOS (894 GG), а также гетерозиготный генотип гена IL-10 (1082 AG) преобладали у пациентов 2-й группы.

Выводы. Ассоциация ВНП eNOS (-786 TC) и (894 GG) с ИБС de novo подчеркивает потенциал генетической стратификации риска и значимость оценки эндотелиальной дисфункции в постковидном контексте.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, генетическая стратификация, генотипирование, поствирусные осложнения, ИБС de novo

Для цитирования: Деришева ДА, Яхонтов ДА, Вавилин ВА, Лукинов ВЛ. Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. *Медицинский совет*. 2025;19(16):77–85. <https://doi.org/10.21518/ms2025-389>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variants of nucleotide sequences in vascular remodeling and renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with coronary artery disease in the post-covid period

Daria A. Derisheva¹ , <https://orcid.org/0000-0002-5097-1855>, one.d@mail.ru

Davyd A. Yakhontov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>, mich99@mail.ru

Valentin A. Vavilin², <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>, valentin.vavilin@frcftm.ru

Vitaliy L. Lukinov³, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>, vitaliy.lukinov@sscc.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 6, Academician Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Introduction. Despite the official end of the COVID-19 pandemic, its long-term consequences continue to significantly impact patients with cardiovascular disease. Particular attention should be paid to individuals with coronary artery disease (CAD).

Aim. To compare nucleotide sequence variants of RAAS and vascular endothelial regulation genes in CAD patients with prior COVID-19 infection (>12 weeks post-infection), stratified by CAD onset timing.

Materials and methods. The study enrolled 431 patients with stable CAD and confirmed COVID-19 (>12 weeks prior). The cohort was divided into: Group 1 – new-onset CAD post-COVID; Group 2 – pre-existing CAD before COVID-19. Real-time allele-specific PCR genotyped 11 key polymorphic loci in RAAS and endothelial regulation genes, followed by χ^2 and multivariate logistic regression analysis.

Results. The frequency of hemodynamically significant coronary artery stenosis in patients with pre-existing coronary artery disease (CAD) before COVID-19 has been found to be significantly higher than in patients with de novo CAD in the post-COVID period. The patients showed no significant between-group differences in the frequency of nucleotide sequence variants of genes *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), *AGT* (rs699), *GNB3* (rs5443), *CYP11B2* (rs1799998), *EDN* (rs 5370). However, significant differences were identified in the frequencies of heterozygous genotypes of the *eNOS* (rs2070744) and *ADD1* (rs4961) gene, which were more common in patients with de novo CAD in the post-COVID period. In contrast, homozygous genotypes of the *eNOS* (-786 TT) gene, *ADD1* (1378 GG) gene, and *eNOS* (894 GG) gene, as well as the heterozygous genotype of the *IL-10* gene (1082 AG), prevailed in group 2 patients.

Conclusions. These findings enable genetic risk stratification for post-COVID cardiovascular complications. The association between *eNOS* polymorphisms and new-onset CAD highlights potential targets for personalized endothelial dysfunction therapy.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, genetic risk stratification, genotyping, post-COVID sequelae, new-onset CAD

For citation: Derisheva DA, Yakhontov DA, Vavilin VA, Lukinov VL. Variants of nucleotide sequences in vascular remodeling and renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with coronary artery disease in the post-covid period.

Meditsinskiy Sovet. 2025;19(16):77–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-389>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, существенно трансформировала парадигму современного здравоохранения, выявив критическую уязвимость специфических популяционных групп. Мультицентровые эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют, что возрастные пациенты, лица с метаболическими нарушениями и коморбидными состояниями, включающими хроническую почечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания, и в особенности сердечно-сосудистую патологию, характеризуются статистически значимым ухудшением клинических исходов [1, 2]. С точки зрения кардиологов, SARS-CoV-2-инфекция представляет собой уникальный патофизиологический феномен, сочетающий острые гемодинамические и метаболические нарушения, а также кардиоваскулярную патологию, сохраняющуюся в постковидном периоде. Многочисленные исследования подтвердили, что пациенты с ИБС демонстрируют не только повышенную восприимчивость к инфекции, но и значительный риск сердечно-сосудистых событий и прогрессирования основного заболевания в отдаленном периоде [3–5]. Патогенетическая общность COVID-19 и ИБС включает несколько взаимосвязанных механизмов: гиперактивацию провоспалительных каскадов, эндотелиальную

дисфункцию, нарушение коагуляционного гемостаза и прямое кардиотокическое действие вирусных частиц, которые усугубляют течение ИБС [6].

Одним из ключевых механизмов патогенетического воздействия SARS-CoV-2 является взаимодействие вируса с РААС через receptor angiotensin-превращающего фермента 2 (АПФ2). При этом вирусный вход в клетку определяется связыванием с рецептором АПФ2 при участии трансмембранных сериновых протеаз II типа. АПФ2, мембранный белок, играющий ключевую роль в расщеплении ангиотензина II до ангиотензина, выполняет вазодилатирующую функцию и выступает функциональным антагонистом ангиотензина II. Снижение активности АПФ2 при COVID-19 приводит к дисбалансу РААС, что сопровождается активацией провоспалительных и прооксидантных процессов и повышением тромбогенного потенциала [7].

Генетические полиморфизмы РААС считаются важными факторами риска развития ИБС [8]. Генетические варианты генов РААС могут влиять на тяжесть течения COVID-19, а также на риск кардиоваскулярных осложнений в постковидном периоде, особенно у пациентов с ИБС. Так, проведенные исследования выявили, что SARS-CoV-2-инфекция активирует каскад молекулярных процессов, приводящих к развитию геномной нестабильности и значительному увеличению частоты возникновения генетических вариаций. Эти нарушения создают предпосылки для формирования клеточных

популяций с патологически измененным профилем мутагенеза, характеризующихся аномально высокой скоростью накопления различных типов генетических повреждений и утратой нормальных механизмов контроля клеточного деления [9, 10]. Многочисленные исследования свидетельствуют о выраженном генетическом полиморфизме ключевых компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На молекулярно-генетическом уровне установлены устойчивые ассоциации полиморфных вариантов генов *AGT*, *ACE1*, *AGTR1* и *AGTR2* с повышенным риском ССЗ. Особый научный интерес представляет инсерционно-делеционный полиморфизм *I/D* (rs1799752) гена *ACE1*, который является наиболее изученным генетическим маркером сердечно-сосудистого риска [11]. Метаанализ J. Wang et al. подтверждает значимую ассоциацию данного полиморфизма с широким спектром кардиоваскулярных нарушений [12]. Полиморфизм rs4762 гена *AGT* демонстрирует выраженную корреляцию с развитием артериальной гипертензией, причем наибольший риск отмечается у носителей генотипов 521 TT и 521CT [12]. Аналогичным образом полиморфные варианты гена *AGTR1* (rs5186), в частности генотипы 1166CC и 1166TT, ассоциированы с повышенной вероятностью развития артериальной гипертензии и ее осложнений. Подтверждена значимость Т-аллеля как независимого фактора риска ИБС [13]. Особого внимания заслуживает установленная взаимосвязь данного аллельного варианта с повышенной вероятностью развития острого инфаркта миокарда [14], что подчеркивает его клиническую значимость в прогнозировании тяжелых сердечно-сосудистых событий.

В систематическом обзоре влияния генетических полиморфизмов *ACE2* (rs2106809 и rs2074192) на гендерную восприимчивость к COVID-19 было показано, что полиморфизмы rs2106809 и rs2074192 влияют на экспрессию АПФ2 и могут объяснять разную восприимчивость к инфекции. Так, у мужчин чаще встречаются вариантные генотипы (например, TT для rs2074192), ассоциированные с повышенным риском, тогда как у женщин преобладают референсные или гетерозиготные варианты [15]. Однако в другом исследовании экспрессия АПФ2 не была существенно связана с полом/тяжестью заболевания среди итальянских пациентов с COVID-19 [16].

Учитывая ключевую роль системы РААС как в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так и в механизмах SARS-CoV-2-инфекции, становится очевидной необходимость комплексного изучения влияния генетического полиморфизма компонентов РААС на патофизиологические механизмы прогрессирования ИБС в постковидном периоде. Особый интерес представляет исследование потенциальных взаимосвязей полиморфных вариантов генов РААС с особенностями клинического течения и отдаленными исходами у пациентов с коронарной патологией, перенесших COVID-19.

Цель – исследовать возможную ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и сосудистого ремоделирования у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, со временем манифестации заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное одномоментное исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с соблюдением международных этических стандартов и национальных нормативных требований. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (протокол №149 от 20.12.2022 г.). В исследование включались пациенты европеоидной расы в возрасте 40–70 лет со стабильной ИБС, перенесшие серологически подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 давностью более 12 нед.

Критерии включения: больные стабильной ИБС в возрасте 40–70 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия; документированная серологически SARS-CoV-2-инфекция давностью более 12 нед.

Критерии исключения: проявления острой респираторной вирусной инфекции либо клинические или лабораторные данные, указывающие на возможный острый период течения COVID-19 на момент обследования пациента; инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 мес.; ХСН IV ФК (NYHA); имплантированный электрокардиостимулятор; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; психические заболевания; морбидное ожирение.

Причины госпитализаций больных со стабильной ИБС включали необходимость проведения плановых интервенций, таких как коронарная ангиография, коронарная ангиопластика, даже несмотря на стабильный характер заболевания. Также больные могли быть направлены на госпитализацию в связи с появлением побочных эффектов или недостаточной эффективностью текущей медикаментозной терапии, что требовало пересмотра назначения лекарственных препаратов и их дозировок. Дополнительным фактором была нестабильность артериального давления, требующая наблюдения и коррекции.

Обследован 431 пациент, 241 из которых выполнено комплексное молекулярно-генетическое исследование. В рамках исследования проводилась стратификация пациентов в зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной COVID-19-инфекции. Генетический анализ включал определение вариантов нуклеотидной последовательности (ВПН) РААС: гена ангиотензиногена *AGT* (521 C > T, rs4762), *AGT* (704 T > C, rs699), гена рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (1166 A > C, rs5186), гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (Del287 INS/DEL rs1799752), гена альдостеронсигназы *CYP11B2* (-344 C > T, rs1799998). Также определили ВПН генов эндотелиальной и гладкомышечной регуляции сосудов – гена G-белка β3-субъединицы *GNB3* (825 C > T, rs5443), гена аддукцина-1 *ADD1* (1378 G > T, rs4961), гена эндотелина-1 *EDN* (594 G > T, p.Lys198Asn, rs5370), гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (-786 T > C, rs2070744) и гена интерлейкина-10 *IL-10* (1082 A > G, rs1800896), модулирующего уровень воспаления. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови.

Полимеразную цепную реакцию с детекцией в реальном времени проводили на оборудовании R-Biopharm (АО «Вектор Бест», Новосибирск).

Частоты полиморфных вариантов генов, полученные в исследовании, сопоставляли с таковыми из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers [17]. Частоты генотипов проверяли на соответствие с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга.

Всем больным выполнено общеклиническое и инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ), коронароангиография.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Ненормальные по критерию Шапиро – Уилка непрерывные распределения возраста, ИМТ и длительности стенокардии выражены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (Me [Q1; Q3]) и сравнивались между группами U-критерием Манна – Уитни. Бинарные показатели пола, заболеваний, поражений коронарных сосудов, генотипов, аллелей представлены через количество и частоту (n, %), а их различия между группами тестировались точным критерием Фишера. Для частот генотипов согласие с законом Харди – Вайнберга проверялось точным тестом равновесия, множественные сравнения корректировались методом Хохберга. Все критерии сравнения были двусторонними. Для уровней p < 0,05 различия принимались за значимые.

Расчеты статистики произведены на базовых пакетах R (версия 4.1.3) и Hardy Weinberg (версия 1.7.8) в IDE RStudio (версия 2025.05.0+496).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от времени дебюта стабильной ИБС в контексте перенесенной COVID-19 больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 195 больных с ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде, во 2-ю группу – 236 больных с установленным диагнозом ИБС до инфицирования COVID-19.

Основные клинико-анамнестические характеристики больных представлены в табл. 1.

Больные обеих групп были сопоставимы по полу (59,4% vs 67,3% мужчин, p = 0,107), однако пациенты 1-й группы оказались статистически значимо моложе (61,00 [55,00; 65,00] vs 62,00 [57,00; 66,00] лет, p = 0,009) и имели меньший ИМТ (28,73 [25,86; 32,28] vs 31,02 [27,97; 34,94] кг/м², p < 0,001). Среднетяжелое течение инфекции в остром периоде значимо чаще отмечалось во 2-й группе (46,1% vs 58,4%, p = 0,012). Частота артериальной гипертензии была сопоставима между группами (98,4% vs 97,4%, p = 0,706). Ангиографическое обследование обнаружило значимо большую частоту гемодинамически значимых поражений коронарного русла (более 70%) у больных 2-й группы (67,6% vs 86,0%, p < 0,001). Была выявлена сопоставимая частота мультифокального атеросклероза в обеих группах (76,9% против 78,8%, p = 0,351), что может свидетельствовать о системном

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов анализируемых групп
● **Table 1.** Clinical characteristics of patients in the analysis groups

Показатель	1-я группа n = 195	2-я группа n = 236	p
Пол (мужской), n (%)	116 (59,4%)	159 (67,3%)	0,107
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	61,00 [55,00; 65,00]	62,00 [57,00; 66,00]	0,009*
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	28,73 [25,86; 32,28]	31,02 [27,97; 34,94]	<0,001*
Среднетяжелая степень течения COVID-19, n (%)	90 (46,1%)	138 (58,4%)	0,012*
Длительность стенокардии, лет, Me [Q1; Q3]	1,0 [0,5; 2,0]	7,0 [4,0; 11,0]	<0,001*
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	192 (98,4%)	230 (97,4%)	0,706
Мультифокальный атеросклероз с поражением от 2 сосудистых бассейнов, n (%)	150 (76,9%)	186 (78,8%)	0,351
Неизмененные коронарные сосуды, n (%),	17 (8,7%)	5 (2,1%)	0,003*
Гемодинамически значимое поражение коронарных сосудов, n (%)	132 (67,6%)	203 (86,0%)	<0,001*
Многососудистое поражение (более 3 коронарных артерий), n (%)	28 (14,3%)	44 (18,6%)	0,246
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	53 (27,1%)	121 (51,2%)	<0,001*

* Статистически значимые различия (p < 0,05).

характере атеросклеротического процесса независимо от временной связи с COVID-19-инфекцией. Частота многососудистого поражения (>3 коронарных артерий) также не демонстрировала статистически значимых различий между группами (14,3% против 18,3%, p = 0,246). Постинфарктный кардиосклероз диагностировали чаще во 2-й группе пациентов (51,2% против 27,1%, p < 0,001), хотя у 27,1% больных 1-й группы ИБС манифестируала с острого инфаркта миокарда.

Частота генотипов и аллелей изучаемых вариантов нуклеотидных полиморфизмов в сравниваемых группах больных представлена в табл. 2.

В обеих группах обнаружены сходные показатели частоты встречаемости генотипов и аллелей генов AGT (521 C/T), AGTR1 (1166 A/C), ACE (Del287 INS/DEL), AGT (704 T/C), GNB3 (825 C/T), CYP11B2 (-344 C/T), а также

- **Таблица 2 (начало).** Распределение частот генотипов и аллелей изученных однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС
- **Table 2 (starting).** Distribution of genotype and allele frequencies of the studied SNPs in patients with stable CAD according to the time of its onset

Группы (n)	Генотип (n, %)			Аллель, %		Точный тест равновесия Харди – Вайнберга, p	Точный критерий Фишера, p
521 C > T(rs4762) гена AGT							
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>		
I (n = 117)	87 (74,4%)	27 (23,1%)	3 (2,6%)	85,9	14,1	0,698	P1-P2 0,446 P3-P4 0,429
II (n = 124)	98 (79,0%)	23 (18,5%)	3 (2,4%)	88,3	11,7	0,210	P5-P6 > 0,999
287 INS/DEL (rs1799752) гена ACE							
	<i>INS/INS</i>	<i>INS/DEL</i>	<i>DEL/DEL</i>	<i>INS</i>	<i>DEL</i>		
I (n = 117)	32 (27,4%)	60 (51,3%)	25 (21,4%)	53,0	47,0	0,853	P1-P2 0,170 P3-P4 0,607
II (n = 124)	24 (19,4%)	68 (54,8%)	32 (25,8%)	46,8	53,2	0,280	P5-P6 0,451
704 T > C(rs699) гена AGT							
	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>	<i>T</i>	<i>C</i>		
I (n = 117)	21 (17,9%)	62 (53,0%)	34 (29,1%)	44,4	55,6	0,574	P1-P2 0,607 P3-P4 0,247
II (n = 124)	19 (15,3%)	56 (45,2%)	49 (39,5%)	37,9	62,1	0,707	P5-P6 0,104
1166 A > C(rs5186) гена AGTR1							
	<i>AA</i>	<i>AC</i>	<i>CC</i>	<i>A</i>	<i>C</i>		
I (n = 117)	69 (59,0%)	38 (32,5%)	10 (8,5%)	75,2	24,8	0,211	P1-P2 0,792 P3-P4 > 0,999
II (n = 124)	76 (61,3%)	41 (33,1%)	7 (5,6%)	77,8	22,2	0,605	P5-P6 0,455
344 C > T(rs1799998) гена CYP11B2							
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>		
I (n = 117)	30 (25,6%)	53 (45,3%)	34 (29,1%)	48,3	51,7	0,355	P1-P2 0,772 P3-P4 0,303
II (n = 124)	34 (27,4%)	65 (52,4%)	25 (20,2%)	53,6	46,4	0,720	P5-P6 0,134
825 C > T(rs5443) гена GNB3							
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>		
I (n = 117)	45 (38,5%)	48 (41,0%)	24 (20,5%)	59,0	41,0	0,125	P1-P2 0,790 P3-P4 0,427
II (n = 124)	45 (36,5%)	44 (35,5%)	35 (28,2%)	54,0	46,0	0,001	P5-P6 0,180
-1082 A > G(rs1800896) гена IL-10							
	<i>AA</i>	<i>AG*</i>	<i>GG</i>	<i>A</i>	<i>G</i>		
I (n = 117)	19 (16,2%)	42 (35,9%)	56 (47,9%)	34,2	65,8	0,039	P1-P2 0,861 P3-P4 0,05*
II (n = 124)	19 (15,3%)	60 (48,4%)	45 (36,3%)	39,5	60,5	>0,999	P5-P6 0,089
1378 G > T(rs4961) гена ADD1							
	<i>GG*</i>	<i>GT*</i>	<i>TT</i>	<i>G</i>	<i>T</i>		
I (n = 117)	72 (61,5%)	42 (35,9%)	3 (2,6%)	79,5	20,5	0,398	P1-P2 0,05* P3-P4 0,05*
II (n = 124)	91 (73,4%)	30 (24,2%)	3 (2,4%)	85,5	14,5	0,731	P5-P6 > 0,999
594 G > T(p,Lys198Asn) (rs 5370) гена EDN							
	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>	<i>G</i>	<i>T</i>		
I (n = 117)	71 (60,7%)	33 (28,2%)	13 (11,1%)	74,8	25,2	0,012	P1-P2 > 0,999 P3-P4 0,404
II (n = 124)	76 (61,3%)	42 (33,9%)	6 (4,8%)	78,2	21,8	0,796	P5-P6 0,094

- **Таблица 2 (окончание).** Распределение частот генотипов и аллелей изученных однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС
- **Table 2 (ending).** Distribution of genotype and allele frequencies of the studied SNPs in patients with stable CAD according to the time of its onset

Группы (n)	Генотип (n, %)			Аллель, %		Точный тест равновесия Харди – Вайнберга, р	Точный критерий Фишера, р
894 G > T(rs1799983) гена eNOS							
	GG*	GT*	TT	G	T		
I (n = 117)	58 (49,6%)	53 (45,3%)	6 (5,1%)	72,2	27,8	1,9	P1-P2 0,05* P3-P4 0,034* P5-P6 0,094
II (n = 124)	77 (62,1%)	39 (31,5%)	8 (6,5%)	77,8	22,2	1,3	
-786 T > C(rs2070744) гена eNOS							
	TT*	CT*	CC	T	C		
I (n = 117)	45 (38,5%)	59 (50,4%)	13 (11,1%)	63,7	36,3	0,93	P1-P2 > 0,999 P3-P4 0,05* P5-P6 0,05*
II (n = 124)	64 (51,6%)	47 (37,9%)	13 (10,5%)	70,6	29,4	1,0	

* Статистически значимое различие между группами на уровне р < 0,05; P1-P2 – различия между группами 1 и 2 в частоте референсного гомозиготного генотипа; P3-P4 – различия между группами 1 и 2 в частоте гетерозиготного генотипа; P5-P6 – различия между группами 1 и 2 в частоте вариантного гомозиготного генотипа.

EDN (594 G > T, p.Lys198Asn). В группе больных с ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19, наблюдалась достоверно значимо более высокая частота гетерозиготного генотипа *GA* гена *CRP* (1082 G > A) (48,4% vs 35,9%, р = 0,050) и соответствующее снижение частоты гомозиготного генотипа *GG* (36,3% vs 47,9%, р = 0,089). В 1-й группе выявлено умеренное отклонение от равновесия Харди – Вайнберга (р = 0,045), что может указывать на возможное влияние отбора и особенности формирования выборки. Полиморфизм rs4961 гена *ADD1* демонстрирует статистически значимые различия в распределении генотипов между группами, что может свидетельствовать о различном вкладе этого генетического варианта в патогенез ИБС в зависимости от временной связи с COVID-19-инфекцией. Частота вариантного гомозиготного генотипа 1378TT гена *ADD1* по rs4961 была статистически значимо выше во 2-й группе, а гетерозиготного генотипа 1378 GT – в 1-й (35,9%, n = 42). Выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов *eNOS* по ВНП 894 G > T (rs1799983) между группами: референсный гомозиготный генотип 894 GG преобладал во 2-й группе, а гетерозиготный 894 GG – в 1-й. Для генотипов *eNOS* по варианту -786 T > C (rs2070744) установлена более высокая частота гетерозиготного генотипа – 786 TC в 1-й группе (50,4%, n = 59), а во 2-й – 37,9% (n = 47, р = 0,050).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значимые различия в клинико-ангиографической характеристике пациентов с ИБС в зависимости от времени дебюта заболевания в контексте перенесенной COVID-19-инфекции. Большая частота среднетяжелого течения инфекции в остром периоде во 2-й группе (р = 0,012) согласуется с данными метаанализа, демонстрирующими повышенный риск

остсложнений COVID-19 у пациентов с установленной ИБС [18]. Полученные данные выявили значимые различия поражения коронарного русла у пациентов с ИБС в зависимости от сроков перенесенной COVID-19-инфекции. Более высокая частота гемодинамически значимых стенозов (>70%) во 2-й группе (86,0% против 67,6%, р < 0,001) может свидетельствовать о более агрессивном течении атеросклероза у пациентов, перенесших COVID-19. Полученные данные позволяют предположить, что выявленные различия в степени поражения коронарного русла могут быть обусловлены как более длительным течением ИБС во 2-й группе, так и модулирующим влиянием сроков перенесенной COVID-19-инфекции на прогрессирование коронарного атеросклероза. Этот факт согласуется с современными представлениями о провоспалительном и протромботическом воздействии SARS-CoV-2 на сосудистую стенку, что потенциально ускоряет прогрессирование коронарного атеросклероза [19]. Сопоставимая частота распространенности мультифокального атеросклероза в обеих группах (76,9% vs 78,8%, р = 0,351) подчеркивает системный характер сосудистого поражения независимо от COVID-19. Это подтверждает гипотезу о том, что атеросклероз является генерализованным процессом, а инфекция может выступать в роли дополнительного триггера его клинической манифестации [20, 21]. Отсутствие значимых различий в частоте многососудистого поражения (>3 артерий) между группами (14,3% vs 18,3%, р = 0,246) может указывать на то, что COVID-19 не является самостоятельным фактором, определяющим экстенсивность коронарного поражения, но может модулировать тяжесть уже существующего атеросклеротического процесса.

Был выявлен комплекс генетических особенностей, ассоциированных с развитием ИБС в контексте перенесенной COVID-19-инфекции. Изучены варианты нуклеотидной последовательности генов *AGT* (521 C/T),

AGT (704T/C), *AGTR1* (1166 A/C), *ACE* (Del287 INS/DEL rs1799752), *CYP11B2* (-344 C/T), *GNB3* (825 C/T), *ADD1* (1378 G > T1), *EDN* (594 G > T, p.Lys198Asn), *eNOS* (-786 T > C), *IL-10* (1082 A > G, rs1800896) у 241 больного стабильной ИБС в постковидном периоде давностью более 12 нед. в зависимости от времени дебюта ИБС по отношению к перенесенной COVID-19. Полученные данные демонстрируют как общие, так и принципиально различные компоненты в генетической архитектуре заболевания в зависимости от временной связи с SARS-CoV-2-инфекцией. Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы (*AGT* 521 C > T и 704 T > C, *AGTR1* 1166 A > C, *AGTR1* 1675 G > A, *ACE* Del287 INS > DEL, *CYP11B2* 344 C > T) и других ключевых регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза (*GNB3* 825 C > T, *EDN* 594 G > T) не выявил статистически значимых межгрупповых различий. Это свидетельствует об универсальности базовых молекулярных механизмов развития ИБС, независимых от перенесенного COVID-19. Особого внимания заслуживает сохранение равновесия Харди – Вайнберга для этих локусов, что подтверждаетreprезентативность выборок. Как демонстрирует Shahid, генетические варианты РААС, включая полиморфизмы *AGT* и *AGTR1*, предрасполагают к агрессивному течению кардиоваскулярных заболеваний. Наши данные о преобладании гемодинамически значимых стенозов и постинфарктного кардиосклероза у пациентов после COVID-19 согласуются с этой моделью, предполагая синергию вирус-индукционного повреждения эндотелия и генетического фона [22]. Анализ литературных данных демонстрирует неоднозначность роли полиморфизма I/D гена ACE1 в течении COVID-19. Имеются указания на негативное влияние генотипа DD на тяжесть симптомов [23] и на парадоксальную ассоциацию генотипа II с повышенным риском неблагоприятных исходов в различных популяциях [24].

Выявленные нами различия в распределении полиморфизмов генов *IL-10*, *ADD1* и *eNOS* указывают на потенциальные механизмы постковидного кардиоваскулярного риска. Более высокая частота гетерозиготного генотипа 1082 AG гена *IL-10* в группе ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19 (48,4% vs 35,9%, p = 0,05), может отражать длительную активацию воспалительных каскадов при хронической ИБС и возможный протективный эффект гомозиготного G/G при постковидных состояниях. Наши данные о роли полиморфизма гена *IL-10* (1082AG) частично согласуются с исследованием 2021 г. E. Pairo-Castineira et al., которые обнаружили ассоциацию этого локуса с тяжестью COVID-19 [25]. Однако в отличие от нас они не выявили связи с кардиальными осложнениями, что может объясняться различиями в дизайне исследований, т. к. изучалась общая популяция без акцента на предшествующую ИБС. Эти различия подчеркивают важность учета преморбидного сердечно-сосудистого фона при оценке генетических предикторов постковидных осложнений. В исследовании S.J.A. Abbood et al. было продемонстрировано, что полиморфизм rs1800896 в гене *IL10* оказывает влияние на уровень экспрессии IL-10, тем самым модулируя иммунный ответ при COVID-19. Однако степень

и направленность этого эффекта варьировались в зависимости от штамма SARS-CoV-2 [26].

Статистически значимые различия в распределении полиморфизмов *eNOS* (894 G > T и -786 T > C) подчеркивают ключевую роль оксида азота в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Более высокая частота аллеля -786 T у больных стабильной ИБС, диагностированной в доковидном периоде (70,6% vs 63,7%, p = 0,050), согласуется с данными о его ассоциации с атеросклеротическим ремоделированием у больных ИБС, расширяет понимание роли полиморфизмов *eNOS* в условиях пандемии COVID-19, подчеркивая важность временного фактора в генетико-клинических корреляциях [27]. Исследование M. Nakayama et al. продемонстрировало, что T-786→C-мутация в 5'-фланкирующей области гена *eNOS* приводит к снижению промоторной активности и уменьшению синтеза оксида азота (NO), что способствует развитию коронарного спазма и, как следствие, ИБС [28]. Эти данные подтверждают ключевую роль эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом NO, в патогенезе ССЗ [29]. Более высокая частота гетерозигот -786 CT у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде (50,4% vs 37,9%, p = 0,05) позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может усугублять генетически обусловленную эндотелиальную дисфункцию, связанную с данным генетическим вариантом. ВНП ТТ и СТ ассоциированы с повышенной восприимчивостью к эндотелиальной дисфункции, что может быть обусловлено снижением промоторной активности гена и нарушением NO-зависимой вазодилатации.

α -аддуктин – белок, регулирующий кальциевые и натриевые каналы в сосудистой стенке, участвует в контроле сосудистого тонуса и артериального давления. Полиморфизм в гене *ADD1* (Gly460Trp) ассоциирован с повышенным риском ССЗ, включая артериальную гипертензию, атеросклероз и инфаркт миокарда. Носители аллеля 460Trp имеют повышенную предрасположенность к каротидному атеросклерозу и ишемическому инсульту, что связано с улучшенной реабсорбцией натрия в почках и повышенной сосудистой чувствительностью к давлению, что ускоряет развитие сосудистых заболеваний [30]. Наши данные о роли полиморфизмов *eNOS* и *ADD1* согласуются с концепцией генетической предрасположенности к постковидным осложнениям, предложенной Zeber, Pääbo в 2021 г. [31]. В острой ситуации (инфекция COVID-19) благоприятной, по-видимому, является способность к высокому уровню экспрессии *eNOS* на уровне мРНК и белка, которая обеспечивается аллельным вариантом -786T промотора. Согласно данным Doshi et al., количество мРНК и белка *eNOS* в образцах миокарда пациентов, имевших генотипы -786 TT, превышало их содержание примерно в 1,5 раза в образцах пациентов, имевших генотипы -786 TC и -786 CC [32].

На длительных отрезках времени под влиянием различных воздействий с учетом взаимодействий активных форм азота и кислорода эта способность может проявлять себя как фактор риска ИБС. Однако требуются дополнительные исследования для определения клинической значимости этих находок. Генетический анализ позволил

выявить пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности генов, предрасполагающими к развитию ИБС в постковидном периоде, в перечень полиморфизмов которых включены высокая частота носительства генотипа 786 TC гена *eNOS* (ВНП 786 T > C, rs2070744), генотипа 1378 GT гена *ADD1* (ВНП 1378 G > T, rs4961), генотипа GT 894 гена *eNOS* (ВНП 894G > T, rs1799983).

Полученные в исследовании результаты подтверждают актуальность проблемы оценки немодифицируемых факторов риска, а именно генетических маркеров развития ИБС в постковидном периоде и ухудшения течения ИБС на фоне перенесенного ранее COVID-19.

ВЫВОДЫ

Были обнаружены значимые различия в клинико-ангиографических и генетических характеристиках больных в зависимости от временной связи дебюта ИБС с перенесенной COVID-19-инфекцией. У пациентов со стабильной ИБС, диагностированной до COVID-19, обнаружено статистически значимое преобладание гемодинамически значимых коронарных стенозов (>70%) и постинфарктного кардиосклероза. Однако распространность мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарного русла не различалась между группами, подтверждая системный характер атеросклеротического процесса независимо от COVID-19. Генетический анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов ключевых регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза (генов *PAAC*, *eNOS*,

IL-10, *ADD1*) выявил как общие патогенетические механизмы, так и различия в генетической архитектуре заболевания. Особый интерес представляют ассоциации ВНП генов *eNOS* (894 G > T и -786 T > C) и *IL-10* (1082 A > G) с особенностями течения ИБС в постковидном периоде. Полученные результаты подчеркивают важность учета генетических факторов риска при оценке кардиоваскулярных исходов у пациентов после COVID-19 и необходимость разработки персонализированных подходов к ведению таких больных.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, требующих внимания. Прежде всего, отсутствие контрольной группы пациентов со стабильной ИБС без перенесенного COVID-19 не позволяет в полной мере дифференцировать специфические постковидные изменения от фоновых патологических процессов. Кроме того, ограниченная географическая представленность выборки может не отражать всего спектра генетического разнообразия популяции, что обуславливает необходимость осторожной интерпретации полученных результатов.

Несмотря на эти ограничения, проведенная работа формирует важную основу для дальнейших исследований. Планируемое расширение исследования за счет многоцентрового дизайна, увеличения выборки и включения дополнительных контрольных групп позволит более точно оценить вклад генетических факторов в прогрессирование ИБС после COVID-19.



Поступила / Received 21.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 23.07.2025

Список литературы / References

- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forresti et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009–1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjn1-2020-215314>.
- Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline J, Zhang Z, Liu Y et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):497. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Cai M, Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z, Topol EJ. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med*. 2024;30:1564–1573. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8>.
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- Lu X, Liu Z, Cui Q, Liu F, Li J, He L et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(18):1702–1711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac131>.
- Maștaleru A, Cojocariu SA, Oancea A, Leon-Constantin MM, Dumitrescu M, Tarniceriu CC et al. Genetic polymorphisms in a familial hypercholesterolemia population from North-Eastern Europe. *J Pers Med*. 2022;12(3):429. <https://doi.org/10.3390/jpm12030429>.
- Victor J, Jordan T, Lamkin E, Ikeh K, March A, Frere J et al. SARS-CoV-2 hijacks host cell genome instability pathways. Research Square. Preprint (Version 1), 14 April 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1556634/v>.
- Sever P, Johnston SL. The renin-angiotensin system and SARS-CoV-2 infection: a role for the ACE2 receptor? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320926911. <https://doi.org/10.1177/1470320320926911>.
- Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2000;410(2-3):289–302. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00822-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00822-0).
- Amara A, Mrad M, Sayeh A, Lahideb D, Wehaibi TA, Ghazouani E et al. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):157–163. <https://doi.org/10.1177/1076029616679505>.
- Wang WZ. Association between the T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):59–65. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010>.
- Suleiman AA, Rafaa TA, Alrawi AM, Dawood MF. The impact of ACE2 genetic polymorphisms (rs2106809 and rs2074192) on gender susceptibility to COVID-19 infection and recovery: A systematic review. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*. 2021;2(3):167–180. <https://doi.org/10.47419/bjbabs.v2013.53>.
- Assetta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging*. 2020;12(11):10087–10098. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>.
- 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Loomba L, Samaan S, Burroughs P et al. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(7):563–570. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>.
- Литвиненко РИ, Гайдук СВ, Суржиков ПВ, Велибеков РТ. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция: сходство иммунновоспалительных механизмов. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6-1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293>. Litvinenko RI, Gayduk SV, Surzhikov PV, Velibekov RT. Atherosclerosis and novel coronavirus infection: similarity of immune-inflammatory mechanisms. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(6-1). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293>.

21. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehaa623>.
22. Shahid M, Rehman K, Akash MSH, Kamal S, Elsaman T. Genetic polymorphism in angiotensinogen and its association with cardiometabolic diseases. *Metabolites*. 2022;12(12):1291. <https://doi.org/10.3390/metabo12121291>.
23. Yamamoto N, Nishida N, Yamamoto R, Gojobori T, Shimotohno K, Mizokami M. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 symptoms. *Genes*. 2021;12:1572. <https://doi.org/10.3390/genes12101572>.
24. 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>.
25. 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>.
26. Abbood SJA, Anvari E, Fateh A. Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800811, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants. *Hum Genomics*. 2023;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00468-6>.
27. Bhat MA, Singh J, Goyal S, Sandhu JS. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in North Indian Punjabi Population. *Biochem Genet*. 2022;60(6):2120–2136. <https://doi.org/10.1007/s10528-022-10208-5>.
28. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864–2870. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2864>.
29. Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):106–109. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.05.001>.
30. Van Rijn MJE, Bos MJ, Yazdanpanah M, Isaacs A, Arias-Vásquez A, Koudstaal PJ et al. α -Adducin Polymorphism, Atherosclerosis, and Cardiovascular and Cerebrovascular Risk. *Stroke*. 2007;38(3):900–905. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257978.70382.83>.
31. Zeberg H. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is associated with protection against HIV. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(9):e2116435119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116435119>.
32. Doshi A, Ziolo M, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010;16(4):314–319. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.013>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов**

Концепция и дизайн исследования – **Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов**

Написание текста – **Д.А. Деришева**

Сбор и обработка материала – **Д.А. Деришева**

Обзор литературы – **Д.А. Деришева**

Анализ материала – **Д.А. Деришева, В.А. Вавилин, Д.А. Яхонтов**

Статистическая обработка – **В.Л. Лукинов**

Редактирование – **Д.А. Яхонтов, В.А. Вавилин, В.Л. Лукинов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов, В.А. Вавилин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov**

Study concept and design – **Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov**

Text development – **Daria A. Derisheva**

Collection and processing of material – **Daria A. Derisheva**

Literature review – **Daria A. Derisheva**

Material analysis – **Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin**

Statistical processing – **Vitaliy L. Lukinov**

Editing – **Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin, Vitaliy L. Lukinov**

Approval of the final version of the article – **Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin**

Информация об авторах:

Деришева Дарья Александровна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; SPIN-код: 9797-7729; Author ID: 1280588; one.d@mail.ru

Яхонтов Давыд Александрович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; mich99@mail.ru

Вавилин Валентин Андреевич, чл-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12; valentin.vavilin@frctm.ru

Лукинов Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 6; SPIN-код: 3950-3322; Author ID: 949073; vitaliy.lukinov@sscc.ru

Information about the authors:

Daria A. Derisheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; one.d@mail.ru

Davyd A. Yakhontov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Faculty of Pharmacy, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; mich99@mail.ru

Valentin A. Vavilin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia; valentin.vavilin@frctm.ru

Vitaliy L. Lukinov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher at the Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 6, Academician Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; vitaliy.lukinov@sscc.ru