

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Агзамходжаева Нозимахон Улугбековна
Ассистент кафедры клинических
наук медицинского факультета
Исламова Рано Каримджановна
Старший преподаватель кафедры
клинических наук медицинского
факультета «ALFRAGANUS UNIVERSITY»

Аннотация: В этой статье анализ научных исследований, монографий, посвященных молекулярно-генетическим маркерам сердечно-сосудистой болезни у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Ключевые слова: Коронавирусной инфекции, ACE2, сердечно-сосудистой системы, ДНК, амбулаторные.

Введение: На сегодняшний день болезни системы органов кровообращения остаются основной причиной заболеваемости и смертности как в Узбекистане, так и во всем мире, новой коронавирусной инфекции COVID-19. Особое место в структуре заболеваемости занимают жизнеугрожающие состояния, где счёт идёт на минуты - это острый коронарный синдром и инфаркт миокарда. Их дебют, течение у пациентов с перенесённой инфекцией SARS-CoV-2 весьма многогранны и сложно прогнозируемы. Поэтому перед учёными всего мира была поставлена задача поиска новых стратегий лечения, определения исходов заболевания данной когорты пациентов.

С точки зрения генетики, человек – неидеальная живая структура для исследований. Это объясняется и невозможностью экспериментального скрещивания, и малым количеством потомков с поздним включением репродуктивной функции, и большим хромосомным рядом. Поэтому цитогенетические, близнецовые, генеалогические, популяционно-статистические, биохимические оптимальными методами для проведения исследований.

С помощью молекулярно-генетических исследований удалось внести существенный вклад в исследование различных острых и хронических заболеваний. Именно молекулярно-генетические исследования совершили прорыв в определении причин болезней многих заболеваний человека. Их значимость, влияние генов на различные заболевания, структуру и связь с огромным количеством патологий нельзя недооценивать.

В постковидном периоде общепринятой мировой тенденцией остаётся изучение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), помимо изучения только лишь генов. Ученые всего мира – биологи, вирусологи, биохимики, генетики - углубились в проблему на молекулярно-генетическом уровне.

Основная Часть: Так, например, особое внимание уделяется гену ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент). Ген ACE2 охватывает 39,98 т.п.н. геномной ДНК и содержит 18 экзонов. Он картирован на хромосоме X в положении Xp22.8. Экспрессия данного гена происходит в кишечнике, сосудах, легких, сердце, почках, надпочечниках, щитовидной железе, мышцах. ACE2 кодирует белок, состоящий из 805 аминокислот. Также известно, что ACE2 – это пептидаза, экспрессируемая на поверхности эпителиальных клеток легких и других тканей, которая регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым

контролируя артериальное давление. У всех людей экспрессия клеточного ACE2 разная. Но учёными было доказано, что сверхэкспрессия ACE2 может стать причиной более тяжёлых форм коронавирусной инфекции у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы. Кроме того, недавно были описаны новые полиморфизмы ACE2 в популяциях человека. Например, исследовались однонуклеотидные полиморфизмы rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G), и они показали значительную устойчивость к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Как уже было сказано, ACE2 регулирует работу РААС, а значит влияет на работу сосудов и обладает антифибротическим действием. Нарушение ACE2 приводит к повышению уровня ангиотензина II и нарушению сердечной деятельности. Сообщалось о снижении уровня сердечного ACE2 при гипертонической болезни и сахарном диабете II типа (низкая экспрессия мРНК ACE2 была связана с АГ, дислипидемией и/или сердечной недостаточностью). Полиморфизм гена ACE2 был впервые задокументирован в китайской популяции, и было выявлено, что мутация rs2158083 в значительной степени связана с патологическими изменениями артериального давления, и мутация ACE2 rs21068809 (C>T) чаще всего была связана с клиническими проявлениями артериальной гипертензии.

Предположительно, на течение и исход заболевания - коронавирусной инфекции у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы, полиморфизм гена ACE2, а на восприимчивость к SARS-CoV-2 – уровень экспрессии мРНК ACE2 человека и полиморфизм белка ACE2. Что касается самого вируса SARS-CoV-2, то, когда данный вирус связывается с рецептором ACE2, то образуется мембранно-ассоциированная часть, которая, вероятно, подвергается трансформационным модификациям после связывания, что позволяет слиться с мембраной.

Белок ACE2, расположенный на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток легких, чувствителен к вирусу SARS-CoV-2, в связи с чем дыхательные пути человека достаточно легко инфицируются. Можно предположить, что уровень экспрессии ACE2 коррелирует с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2. По-видимому, у мужчин более высокая экспрессия ACE2 в легких, чем у женщин, а у азиатских людей экспрессия ACE2 выше, чем у представителей европеоидной расы и афроамериканцев, о чём свидетельствуют результаты мировых исследований. Поскольку ACE2 кодируется геном, расположенным на X-хромосоме, а мужчины экспрессируют больше ACE2, чем женщины, можно предположить, что в зависимости от аллеля, экспрессируемого женщинами, они могут считаться менее чувствительными к наиболее серьезным побочным эффектам инфекции. По данным мировых исследований уже можно сделать вывод, что мужской пол является фактором риска у лиц с поражением сердечно-сосудистой системы и перенесённой коронавирусной инфекцией COVID-19. Мужчины составляют от 66% до 75% наиболее тяжелых случаев COVID-19. При тяжелом течении COVID-19 присутствие вирусного рецептора в тканях, отличных от легких, может объяснить полиорганную недостаточность, которую мы зачастую наблюдали в клинической практике.

Результаты и обсуждение: Проводилась серия исследований среди 318 пациентов (средний возраст составил $59,6 \pm 17,3$ года, из них мужчин 62,6%) с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы. Далее эти пациенты были сгруппированы в зависимости от тяжести проявления вирусной инфекции: амбулаторные ($n = 104$, 32,7%), госпитализированные в стационар ($n = 73$, 23,0%), в отделение интенсивной терапии (ОИТ) ($n = 84$, 26,4%) и умершие ($n = 57$, 17,9%). Было выбрано 8 однонуклеотидных полиморфизмов: rs2074192, rs1978124, rs2106809, rs2285666 гена ACE2; rs5183, rs5185, rs5186 гена AGTR1; rs4646994 гена ACE. По результатам исследования, четыре ОНП в ACE2 были связаны с тяжестью заболевания, а rs2074192 и rs1978124, наоборот, продемонстрировали защитный эффект, предполагая сверхдоминантную модель наследования (G/A против GG-AA, ОИШ = 0,32, 95% ДИ = 0,12-0,82; $p = 0,016$ и A/G против AA-GG, ОИШ = 0,37, 95% ДИ: 0,14-0,96, $p = 0,038$ соответственно). Однонуклеотидные полиморфизмы rs2106809 и rs2285666

ассоциировались с повышенным риском госпитализации и тяжестью течения заболевания при рецессивных моделях наследования (C/C vs. T/C-T/T, ОШ = 11,41, 95% ДИ: 1,12-115,91; $p = 0,012$) и (A/A против GG-G/A, ОШ = 12,61, 95% ДИ: 1,26–125,87; $p = 0,0081$). Как и ожидалось, пожилой возраст (ОШ = 1,47), мужской пол (ОШ = 1,98) и сопутствующие заболевания (ОШ = 2,52) увеличивали риск госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти по сравнению с более благоприятным амбулаторным течением. Многофакторный анализ продемонстрировал роль определенных генотипов (ACE2) в тяжести течения COVID-19 (ОШ: 0,31, ОШ 0,37 для rs2074192 и rs1978124 и ОШ = 2,67, ОШ = 2,70 для rs2106809 и rs2285666 соответственно). Равновесие Харди - Вайнберга в госпитализированной группе для I/D ОНП при АПФ не показало ассоциацию с заболеванием ($p < 0,05$). Также никакой связи между заболеванием COVID-19 и различными ОНП гена AGTR1 не было выявлено при многофакторном анализе, следовательно, генотип A/A для rs5183 показал более высокий риск госпитализации у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Таким образом было определено, что различные генетические варианты ACE2 были связаны с тяжелым течением и группами смерти пациентов с COVID-19. А полиморфизмы ACE2 в популяции могут моделировать тяжесть инфекции COVID-19 независимо от других известных маркеров, таких как пол, возраст и сопутствующие заболевания.

Заключение: Проанализировав большое количество как зарубежных, так и отечественных исследований, можно сказать, что мы только вступаем на путь поиска ответа лечения пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы. Очевидно, что исследований по поиску новых генетических маркеров, однонуклеотидных полиморфизмов в мире, а особенно в Узбекистане, крайне мало, что повышает актуальность данной тематики. Проявление экспрессии генов, большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, изменения в гемостазе дают нам возможность для поиска новых возможностей стратегий лечения этой сложной когорты коморбидных пациентов.

Мы с уверенностью уже можем сказать, что ответы на все вопросы будут найдены исключительно в комплексных подходах путем объединения иммунологических идентификаций вируса возбудителя и других экспертных знаний. Это не похоже ни на одну другую тем, что он возник в то же время, когда человечество овладело замечательными молекулярными данными и информационными инструментами. Это серьезное испытание для нашей цивилизации использовать этот потенциал для всеобщего блага. На эти вопросы необходимо ответить с помощью научных и клинических исследований высочайшего качества.

Список литературы

1. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-церебральная система // The Scientific Heritage. 2020. №46(3):43-49.
2. Сабиров И.С. Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени // The Scientific Heritage. 2020. №47- 2(47). С.50-57.
3. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2020. №49-2(47). С. 49-58.
4. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта // The Scientific Heritage. 2020. №50-2(50). С. 35-41.
5. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy // N Engl J Med. 2020;383(5):496-498. DOI:10.1056/NEJMc2010418
6. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. STSegment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series // N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2478- 2480. DOI:10.1056/NEJMc2009020.

7. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease // *Nat Immunol.* 2005 Apr;6(4):353-60. DOI:10.1038/ni1181.
8. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia // *J Vasc Surg.* 2020 Apr 29;S0741-5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
9. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture // *Circ Res.* 2014 Jun 6;114(12):1852-66 DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950- 2973. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
11. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic // *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):770-775. DOI:10.1002/jmv.25887.
12. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522. DOI:10.1128/CMR.00102-14