



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-1-64-71

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

А.Ю. Рябова, А.П. Быкова, Т.Н. Гузенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

### Основные положения

• Неконтролируемая артериальная гипертензия не редкое проявление постковидного синдрома. Учитывая факт заинтересованности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в отношении проникновения вируса в организм, можно предположить, что это заболевание после перенесенного COVID-19 имеет связь с полиморфизмом генов, кодирующих ангиотензин II. Представленный обзор является результатом тщательного поиска соответствующих статей в базах данных научных электронных библиотек eLIBRARY.RU, PubMed, Cyberleninka по состоянию на 5 ноября 2024 г.

### Резюме

Термин «постковидный синдром» (ПКС) получил международное признание и широко используется для описания большого спектра симптомов после перенесенного COVID-19. По оценкам международных исследований, не менее 65 миллионов человек во всем мире страдают ПКС, и число случаев увеличивается. Предложена новая парадигма ПКС, включающая биологические, психологические и социальные факторы, интегрированные в единую модель. Генетические полиморфизмы являются ключевым элементом биологической составляющей парадигмы. С учетом патогенеза COVID-19, обсуждается роль генетических полиморфизмов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ПКС. Но полученные результаты международных исследований не являются однозначными. Документированный высокий риск развития ПКС у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), возникновение неконтролируемой АГ после перенесенной инфекции, делает возможным выделение соответствующего субфенотипа в сердечно-сосудистом фенотипическом профиле ПКС. Генетическая архитектура артериального давления включает полиморфизмы генов компонентов РААС. С учетом вовлеченности РААС, представляется перспективным изучение полиморфизмов генов-кандидатов при неконтролируемой АГ в рамках ПКС. Изучение данной части молекулярных механизмов патогенеза ПКС открывает возможности для персонализированных стратегий лечения.

### Ключевые слова

Артериальная гипертензия • Постковидный синдром • Полиморфизм генов • Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Поступила в редакцию: 18.11.2025; поступила после доработки: 10.12.2025; принята к печати: 02.01.2026

## ARTERIAL HYPERTENSION IN POST-ACUTE SEQUELAE OF SARS-COV-2 INFECTION AND RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM GENE POLYMORPHISMS

A.Yu. Ryabova, A.P. Bykova, T.N. Guzenko

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, Russian Federation, 410012

### Highlights

• Uncontrolled hypertension is not a rare manifestation of post-COVID syndrome. Given the fact that RAAS is interested in the penetration of the virus into the body, it can be assumed that uncontrolled hypertension after COVID-19 is associated with polymorphism of genes encoding angiotensin II. The presented review is the result of a thorough search of relevant articles in the databases of scientific electronic libraries eLIBRARY.RU, PubMed, Cyberleninka as of November 5, 2024.

Для корреспонденции: Анна Павловна Быкова, vulpesruber@yandex.ru; адрес: ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Российская федерация, 410012

Corresponding author: Anna P. Bykova, vulpesruber@yandex.ru; address: 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, Russian Federation, 410012

**Abstract**

The term “long COVID” (PASC) has gained international recognition and is widely used to describe a wide range of symptoms after COVID-19. According to international studies, at least 65 million people worldwide suffer from PASC, and the number of cases is increasing. A new paradigm of PASC is proposed, which includes biological, psychological and social factors integrated into a single model. Genetic polymorphisms are a key element of the biological component of the paradigm. Taking into account the pathogenesis of COVID-19, the role of genetic polymorphisms of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the development of PASC is discussed. However, the results of international studies are not unambiguous. The documented high risk of developing PASC in patients with arterial hypertension, the occurrence of uncontrolled arterial hypertension after infection, makes it possible to isolate the corresponding subphenotype in the cardiovascular phenotypic profile of PASC. The genetic architecture of blood pressure includes genetic polymorphisms of the RAAS components. Given the involvement of RAAS, it seems promising to study candidate gene polymorphisms in uncontrolled arterial hypertension within the framework of PASC. Studying this part of the molecular mechanisms of PASC pathogenesis opens up opportunities for personalized treatment strategies.

**Keywords**

Arterial hypertension • Long COVID • Gene polymorphism • Renin-angiotensin-aldosterone system

*Received: 18.11.2025; received in revised form: 10.12.2025; accepted: 02.01.2026*

**Список сокращений**

АД	– артериальное давление	РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АГ	– артериальная гипертензия	ACE	– ангиотензинпревращающий фермент
ДИ	– доверительный интервал	AGT	– ангиотензиноген
ОНП	– однонуклеотидный полиморфизм	AGTR	– рецептор ангиотензина
ОШ	– отношение шансов	TMPRSS2	– мембрано-связанная сериновая протеаза 2
ПКС	– постковидный синдром		

**Введение**

Новая коронавирусная инфекция привела к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. Существенная часть пациентов, выздоравливающих от COVID-19, отмечает различные клинические симптомы физического, психологического и когнитивного характера, несмотря на прекращение репликации SARS-CoV-2 через четыре недели после первоначального заражения [1]. В настоящее время термин «постковидный синдром» (ПКС) получил международное признание и широко используется для описания этих симптомов [2]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ПКС возникает у людей с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3]. По оценкам проведенных исследований, не менее 65 миллионов человек во всем мире страдают ПКС, и число случаев увеличивается [4]. На сегодняшний день предложено несколько гипотез возникновения ПКС, включая вирусную персистенцию, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, сосудистое

повреждение, микротромбоз, митохондриальную дисфункцию и измененный микробиом [4].

На сегодняшний день ПКС остается сложным и плохо изученным состоянием с широким спектром клинических проявлений, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы [5, 6]. Становится очевидным, что простые причинно-следственные отношения между патофизиологией и симптомами не могут объяснить многие заболевания и хронические состояния здоровья, включая ПКС [7]. В январе 2023 г. в *The Lancet Respiratory Medicine* была предложена новая парадигма ПКС с гетерогенными биологическими, психологическими и социальными факторами, связанными сложным образом [7]. Изучение дисрегуляции генов, как части молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе ПКС, открывает многообещающие пути для персонализированных стратегий лечения [7].

**Цель представленного литературного обзора** заключается в анализе опубликованных данных о значении полиморфизма генов РААС у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших новую коронавирусную инфекцию. Материалами послужили литературные источники о механизмах развития ПКС, преимущественно с акцентом на

изучение вариантов генов компонентов РААС и их связи с АГ у пациентов с COVID-19. Основными базами данных послужили научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU, PubMed, Cyberleninka. Поиск осуществлялся по метаданным: заголовкам статей и ключевым словам, содержащим «постковидный синдром», «COVID-19», SARS-CoV-2, «артериальная гипертензия», «кардиоваскулярные заболевания», «ренин-ангиотензин-альдостероновая система», «ACE», «ACE2», «генетический полиморфизм».

**Клиническое значение генетических полиморфизмов ангиотензинпревращающего фермента 2, ангиотензинпревращающего фермента 1, мембрано-связанной сериновой протеазы 2, рецепторов ангиотензина II 1 и 2 типов, ангиотензиногена при COVID-19.** Подавляющее большинство исследований, в том числе генетических, было сосредоточено на поиске детерминант, связанных с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью COVID-19 [8]. В числе механизмов сердечно-сосудистого повреждения при COVID-19, которые могут быть основой для возникновения ПКС, описана дисрегуляция рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 с последующим нарушением функции РААС [6, 9]. РААС, регулирующая артериальное давление (АД) и объем циркулирующей крови, считается основной системой, участвующей в патогенезе повреждения легких и ухудшения работы органов у пациентов с COVID-19. В настоящее время обсуждается роль полиморфизмов генов, кодирующих РААС в тяжести проявлений COVID-19. Большое количество исследований посвящено анализу роли генетических полиморфизмов генов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типов 1 и 2 (*ACE1* и *ACE2*). Среди генов, потенциально вовлеченных в COVID-19, наиболее изучена связь полиморфизмов *ACE2* и мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (*TMPRSS2*) с тяжестью COVID-19 [10]. Генотипирование 4330 иранских пациентов с различными вариантами SARS-CoV-2 с выявило, что генотип *ACE2 rs2074192 TT* при всех вариантах вируса, генотип *ACE2 rs2074192 TC* в вариантах *Alpha* и *Omicron*, генотип *TT* в варианте *Delta*, генотип *ACE2 rs2285666 CC* в вариантах *Alpha* и *Delta* и генотип *ACE2 rs2285666 CT* при *Delta*, были связаны со смертностью от COVID-19 [11]. Генотипы *ACE1 rs1799752 DD* и *ID* в варианте *Delta* были связаны со смертностью от COVID-19, в то время как эта связь не была обнаружена в вариантах *Alpha* и *Omicron* [11]. Следует отметить, что необходимо учитывать расовый фактор, поскольку результаты исследований, проведенных в итальянской когорте показали отсутствие корреляции указанных вариантов *ACE2* с тяжестью COVID-19 [12]. Пилотное исследование, проведен-

ное в Италии у пациентов с COVID-19 имевших симптомы заболевания и бессимптомных пациентов, выявило, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов *ACE2 rs2074192*, *ACE1 rs1799752* и ангиотензиногена (*AGT rs699*) потенциально могут быть ценными компонентами прогнозирования клинического исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [13].

Проведенные исследования обнаружили связь гомозиготных генотипов *DD* и гетерозиготных генотипов *ID* в локусе ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) *ID* с тромбозами при тяжелом течении COVID-19 [14, 15]. Ретроспективное наблюдательное исследование, включавшее 94 госпитализированных пациента, с тяжелым течением COVID-19, осложненным тромбоэмболией легочной артерии, исследовало роль генетических полиморфизмов *ACE I/D*, *AGT T9543C*, рецептора к ангиотензину II 1 типа (*AGTR1 A1166C*). Было выявлено, что 58,7% пациентов с ТЭЛА имели гомозиготный мутантный генотип *D/D* в локусе *ACE I/D* против 40,4% без ТЭЛА [16]. В группе пациентов с ТЭЛА частота носителей аллели *ACE\*D* была значительно выше ( $p = 0,00066$  и  $p = 0,00023$  соответственно), чем в группе пациентов без ТЭЛА [16]. Была обнаружена корреляционная связь между показателями смертности и полиморфизмом генов *ACE I/D* ( $r = 0,3659$ ,  $p = 0,033$ ) и *AGT A/G* ( $r = 0,7576$ ,  $p = 0,015$ ) [17]. Исследование полиморфизмов *AGTR1* не выявило корреляции с показателями смертности у обследованных [17]. При этом, еще одно исследование связи ОНП генов *AGT*, *ACE1*, *AGTR1* и рецептора к ангиотензину II 2 типа (*AGTR2*) с тяжестью течения COVID-19 обнаружило ассоциацию аллели *C* (*A1166C*) гена *AGTR1* с тяжелым течением COVID-19 [18]. Выявлено также, что генотип *AA* гена *AGTR2 rs1403543* чаще выявлялся у женщин с тяжелым COVID-19 [18].

**Клиническое значение генетических полиморфизмов ангиотензинпревращающего фермента 2, ангиотензинпревращающего фермента 1, мембрано-связанной сериновой протеазы 2 и транскрипционного фактора FOXP4 при постковидном синдроме.** Генетические полиморфизмы, как фрагменты биологической составляющей новой парадигмы ПКС, могут быть одной из причин разнообразия клинических симптомов [8]. Было выявлено повышение активности *ACE2* в плазме через три месяца после острой инфекции у лиц с длительным COVID-19, по сравнению с неинфицированными пациентами [19]. Была высказана гипотеза, объясняющая возникновение ПКС наличием полиморфизма *ACE2 rs2285666*, повышающего экспрессию гена с усилением эндотелиальной дисфункции и фиброза [20]. Однако роль

полиморфизмов указанного гена в ПКК нуждается в дальнейшем изучении. Рядом исследователей была выявлена связь измененной экспрессии *ACE2* и *TMPRSS2* и с развитием постковидной симптоматики [7, 21]. Исследование, включавшее 260 пациентов перенесших COVID-19, проведенное с целью определения возможных связей ОНП 37 генов-кандидатов с симптомами ПКК, обнаружило, что генотип *CC* и аллель *C* гена *ACE2 rs2285666* ассоциированы со сниженным риском возникновения ПКК, по сравнению с генотипами *CT* и *TT* и аллелем *T* (отношение шансов (ОШ) = 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,20–0,97,  $p = 0,040$ ; ОШ = 0,61, 95% ДИ: 0,39–0,97,  $p = 0,036$ ) [34]. В то же время, исследование ОНП *ACE2* и *TMPRSS2*, проведенное в Испании с участием пациентов, ранее госпитализированных по поводу COVID-19, не подтвердило их связь с симптомами ПКК [22]. В итоге, был сделан вывод, что четыре полиморфизма, имеющие связь с тяжестью COVID-19 (*ACE2 rs2285666*, *ACE2 rs2074192*, *TMPRSS2 rs12329760* и *TMPRSS2 rs2070788*), по-видимому, не предрасполагают к развитию симптомов ПКК у ранее госпитализированных выживших после COVID-19 [21]. Определение потенциальной связи между полиморфизмом *ACE1 rs1799752* и наличием длительной симптоматики COVID-19 у 288 пациентов не выявило существенных различий между генотипами [23]. Также не было обнаружено половых различий в распределении генотипов ( $p = 0,723$ ) [23]. Результаты показали, что полиморфизм *ACE1 rs1799752* не предрасполагает к развитию ПКК у ранее госпитализированных выживших после COVID-19 [23]. Неоднозначные результаты исследований подчеркивают сложность заболевания и необходимость дальнейших исследований для понимания генетической основы ПКК.

В 2023 г. была опубликована статья под названием «Genome-wide Association Study of Long COVID» [24]. Проведенное масштабное полногеномное ассоциативное исследование включало около 6,5 тысяч пациентов с ПКК и более 1 миллиона человек контрольной популяции 16 стран [24]. Исследователями была выявлена первая общегеномная значимая ассоциация ОНП *rs9367106* в локусе транскрипционного фактора *FOXP4* с возникновением ПКК [24]. Предположено, что у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 и являющихся носителями ОНП *rs9367106*, вероятность ПКК была выше в 1,65 раза [24]. Исследование имело некоторые ограничения, в частности, ОНП (*rs9367106*) показал различные частоты минорных аллелей среди популяций, с самой низкой частотой у европейцев и более высокой частотой у азиатских популяций [25]. Кроме того, исследование охватило не все ключевые симптомы ПКК, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы [25].

**Клиническое значение COVID-19 при артериальной гипертензии.** На сегодняшний день задокументировано специфическое влияние тяжелого течения COVID-19 на АД во время и после острой фазы инфекции [26–28]. Систематический обзор в базах данных PubMed и SCOPUS представил данные, свидетельствующие о повышенном риске развития АГ после COVID-19 и увеличении показателей АД у пациентов с уже имевшейся гипертонической болезнью [28]. Метаанализ 4-х крупных исследований выявил, что COVID-19 был связан с повышением риска впервые выявленной АГ на 65%, по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,65; 95% ДИ: 1,34–2,05,  $p < 0,0001$ ) [27]. Популяционное исследование Hamburg City Health Study включало 432 пациента со сроком не менее 4 месяцев после нетяжелого COVID-19 [26]. Были учтены возраст, пол, образование и ранее существовавшая АГ. При сравнении показателей АД у 432 пациентов, перенесших COVID-19 (средний возраст 56,1 года), с 1 728 контрольными лицами без предшествующего COVID-19 (56,2 года), было выявлено достоверное повышение диастолического АД у перенесших заболевание (+4,7 мм рт. ст., 95% доверительный интервал (ДИ) 3,97–5,7  $p < 0,001$ ). Для систолического АД наблюдалась тенденция к повышению значений (+1,4 мм рт. ст., 95% ДИ: 0,4–3,2,  $p = 0,120$ ). Повышенное АД наблюдалось значительно чаще у лиц, перенесших COVID-19, чем в контрольной группе (ОШ = 2,0, 95% ДИ: 1,5–2,7,  $p < 0,001$  и ОШ = 1,6, 95% ДИ: 1,3–2,0,  $p < 0,001$ , соответственно) [26]. Систематический обзор, проведенный с целью изучения патофизиологии, лежащей в основе сохраняющихся симптомов ПКК, выявил более высокий риск развития ПКК у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, в том числе, АГ ( $p < 0,001$ ) [20]. Однако до настоящего времени связь между COVID-19 и артериальной гипертензией остается недостаточно изученной [28, 29].

**Клиническое значение генетического полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при артериальной гипертензии.** Согласно мозаичной теории, сохраняющей актуальность в настоящее время, эссенциальная гипертензия имеет гетерогенную природу с различным происхождением и развитием [30]. Геномика АД потенциально открывает новые пути для стратификации, разработки новых лекарств и таргетной медицины [7, 31]. Генетическая архитектура АД включает моногенные мутации и генетические полиморфизмы, связанные с гипертензивным фенотипом [31, 32]. Большинство из них связаны с синтезом, продукцией и рецепцией компонентов РААС [32, 33]. К числу наиболее изученных генов-кандидатов АГ относят полиморфизмы генов

*ACE, AGT, AGTR1 и AGTR2*. Частота встречаемости этих полиморфизмов в различной степени ассоциирована с АГ [32, 33].

Наиболее актуальной на сегодняшний день является полигенная оценка риска артериальной гипертензии. Серия последовательных GWAS-исследований с участием более 1 млн человек выявила более 1 477 ОНП, связанных с АД, что объясняет около 27% из 30–50% предполагаемой наследуемости уровня АД [32, 34].

**Неконтролируемая артериальная гипертензия при постковидном синдроме и перспективы изучения полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.** В последнее время делаются попытки создания унифицированной модели ПКС с выделением фенотипов и субфенотипов заболевания, которые позволят адаптировать лечение к уникальным симптомам и признакам каждого субфенотипа [35]. В числе прочих, выделен сердечно-сосудистый фенотипический профиль ПКС [36]. Неконтролируемая АГ не редкое проявление ПКС. Анализ данных регистра АКТИВ, в который было включено более 7 500 пациентов, через 3 мес. после перенесенной COVID-19 выявил неконтролируемую АГ у 20,1% пациентов, через 6 месяцев после заболевания развилась неконтролируемая АГ возникла у 9% пациентов [37].

Учитывая факт заинтересованности компонентов РААС в отношении проникновения вируса в организм, можно предположить, что неконтролируемая АГ имеет связь с полиморфизмом генов, кодирующих компоненты РААС. Основным продуктом РААС является ангиотензин II, который образуется из AGT с помощью ренина и ACE. При воздействии SARS-CoV-2 на регуляцию ACE2, повышенная активность ACE генерирует повышение ангиотензина II, вызывая повышение АД, вазоконстрикцию, воспаление и повреждение клеток [38]. Исследования подтверждают корреляцию уровня AGT с тяжестью COVID-19 [39, 40]. Однако в настоящее время

отсутствует информация влияния полиморфизмов генов, кодирующих AGT на контроль АГ у перенесших COVID-19.

## Заключение

Связь между инфекцией SARS-CoV-2 и долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний продолжает оставаться предметом текущих исследований. Хотя было установлено, что COVID-19 может как вызывать АГ «*de novo*», так и ухудшать уже существующую, до настоящего времени не описана популяция пациентов, не определены факторы, способствующие такому проявлению ПКТ. Мы предположили, что исследование полиморфизмов генов компонентов РААС может помочь в определении контингента пациентов, находящихся в зоне риска по дестабилизации АД после перенесенного COVID-19. Однако проведенный тщательный поисковый обзор соответствующих статей в электронных научных базах данных выявил только две статьи, посвященные исследованию генетических полиморфизмов при ПКС и не обнаружил сведений о влиянии полиморфизма генов, участвующих в синтезе ангиотензина II, на развитие неконтролируемой АГ при перенесенном COVID-19. Наши результаты подчеркивают настоятельную необходимость тщательного исследования связи между COVID-19 и гипертензией. Эти идеи необходимы для разработки эффективных подходов к профилактике и лечению.

## Конфликт интересов

А.Ю. Рябова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Гузенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.П. Быкова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

## Информация об авторах

*Рябова Анна Юрьевна*, доктор медицинских наук профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1469-0367

*Быкова Анна Павловна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9421-5146

## Author Information Form

*Ryabova Anna Yu.*, MD, PhD, Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, and Pulmonology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1469-0367

*Bykova Anna P.*, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, and Pulmonology, V.I. Razumovsky National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9421-5146

Гузенко Татьяна Николаевна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-6302-7230

Guzenko Tatyana N., Postgraduate Student, Department of Therapy, Gastroenterology, and Pulmonology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation; ORCID 0000-0002-6302-7230

#### Вклад авторов в статью

*РАЮ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГТН* – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БАП* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*RAYu* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GTN* – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BAP* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Olde Hartman T.C., Rosmalen J.G.M. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022; 400 (10350): 452-461. doi:10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
2. O'Mahoney L.L., Routen A., Gillies C. et al. Corrigendum to "The prevalence and long-term health effects of long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis". *EClinicalMedicine*. 2023; 59: 101959. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101959.
3. World Health Organization A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (accessed 05.12.2024).
4. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (3): 133-146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2.
5. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med*. 2022; 28: 583–590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
6. Constantinescu-Bercu A., Lobiuc A., Căliman-Sturdza O.A. et al. Long COVID: Molecular Mechanisms and Detection Techniques. *Int J Mol Sci*. 28; 25(1): 408. doi:10.3390/ijms25010408.
7. Saunders C., Sperling S., Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(2): 12-13. doi:10.1016/S2213-2600(22)00501-X.
8. Udomsinprasert W., Nontawong N., Saengsiwaritt W. et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2023; 12(2): 2239952. doi:10.1080/22221751.2023.2239952.
9. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care*. 2020; 24: 422. doi:10.1186/s13054-020-03120-0.
10. Глотов О.С., Чернов А.Н., Щербак С.Г. и др. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. *Генетика*. 2021; 57: 878-892. doi: 10.1134/S1022795421080056.
11. Sheikhan F., Sadeghi M.S., Tarashi, S. et al. The impact of ACE2 polymorphisms (rs1978124, rs2285666, and rs2074192) and ACE1 rs1799752 in the mortality rate of COVID-19 in different SARS-CoV-2 variants. *Hum Genomics*. 2023; 17(1): 54. doi: 10.1186/s40246-023-00501-8.
12. Novelli A., Biancolella M., Borgiani P. et al. Analysis of ACE2 genetic variants in 131 Italian SARS-CoV-2-positive patients. *Hum Genomics*. 2020 Sep 11; 14(1): 29. doi: 10.1186/s40246-020-00279-z.
13. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirota R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 621-629. doi: 10.2147/PGPM.S303666.
14. Ibañez C., Perdomo J., Calvo A. et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(2): 308-312. doi: 10.1007/s11239-020-02226-0.
15. Gorog D.A., Storey R.F., Gurbel P.A. et al. (2022) Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(7): 475-495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7
16. Fiorentino G., Benincasa G., Coppola A. et al. Targeted genetic analysis unveils novel associations between ACE I/D and APO T158C polymorphisms with D-dimer levels in severe COVID-19 patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023; 55(1): 51-59. doi: 10.1007/s11239-022-02728-z.
17. Saab Y.B., Nakad Z.S., Mehanna S.J. Association of the ACE and AGT gene polymorphisms with global disparities in COVID-19-related deaths. *Pharmacogenet Genomics*. 2023 1; 33(3) :41-50. doi: 10.1097/FPC.0000000000000492.
18. Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Rodionova Y.N. et al. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms in Patients With COVID-19 and Its Relation to Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med Res*. 2024; 16(7-8): 355-362. doi: 10.14740/jocmr5223.
19. Patel S.K., Juno J.A., Lee W.S. et al. Plasma ACE2 activity is persistently elevated following SARS-CoV-2 infection: implications for COVID-19 pathogenesis and consequences. *Eur Respir J*. 2021; 57(5): 2003730. doi: 10.1183/13993003.03730-2020.
20. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022; 54(1): 1473-1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.
21. The PHOSP-COVID Collaborative Group Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir. Med*. 2022;10:761–775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
22. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G. 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* (Basel). 2022; 13(11): 1935. doi: 10.3390/genes13111935.

23. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G. et al. ACE1 rs1799752 polymorphism is not associated with long-COVID symptomatology in previously hospitalized COVID-19 survivors. *J Infect*. 2023; 86(3): 67-69. doi: 10.1016/j.jinf.2022.12.026.

24. Lammi V., Nakanishi T., Jones S.E. et al. Genome-wide Association Study of Long COVID. medRxiv. 2023. preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.29.23292056>

25. Luo Y.S., Zhang K., Cheng Z.S.. Absence of Association between a Long COVID and Severe COVID-19 Risk Variant of FOXP4 and Lung Cancer. *Front Genet*. 2023; 14: 1258829. doi: 10.3389/fgene.2023.1258829.

26. Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S. et al. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens*. 2023; 41(11): 1721-1729. doi: 10.1097/HJH.0000000000003522.

27. Angeli F., Zappa M., Verdecchia P. Global burden of new-onset hypertension associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Eur J Intern Med*. 2024; 119: 31-33. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.016.

28. Bielecka E., Sielatycki P., Pietraszko P. et al. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1837. doi: 10.3390/ijms25031837.

29. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. Системные гипертензии. 2022; 19(3): 5-13. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-5-13

30. Hengel F.E., Benitah J.P., Wenzel U.O. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19(5): 561-576. doi:10.1038/s41423-022-00851-8.

31. Magavern E.F., Warren H.R., Ng F.L. et al. An Academic Clinician's Road Map to Hypertension Genomics: Recent Advances and Future Directions MMXX. *Hypertension*. 2021; 77(2): 284-295. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14535.

32. Lip S., Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure

and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol*. 2020; 36(5): 694-705. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.001.

33. Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(1): 4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

34. Evangelou E., Warren H.R., Mosen-Ansorena D. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet*. 2021; 77(2): 284-295. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x

35. Zhang H.G., Dagliati A., Shakeri Hossein Abad Z. et al. International electronic health record-derived post-acute sequelae profiles of COVID-19 patients. *NPJ Digit Med*. 2022; 5(1): 81. doi: 10.1038/s41746-022-00623-8.

36. Dagliati A., Strasser Z.H., Hossein Abad Z.S. et al. Characterization of long COVID temporal sub-phenotypes by distributed representation learning from electronic health record data: a cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023; 64: 102210. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102210.

37. Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(9): 4694. doi:10.15829/1560-4071-2021-4694.

38. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2006760.

39. König S., Vollenberg R., Tepas P.R. The Renin-Angiotensin System in COVID-19: Can Long COVID Be Predicted? *Life* (Basel). 2023; 13(7): 1462. doi: 10.3390/life13071462.

40. Tepas P.R., Vollenberg R., Steinebrey N. et al. The Dysregulation of the Renin-Angiotensin System in COVID-19 Studied by Serum Proteomics: Angiotensinogen Increases with Disease Severity. *Molecules*. 2022; 27(8): 2495. doi: 10.3390/molecules27082495.

## REFERENCES

1. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Olde Hartman T.C., Rosmalen J.G.M. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022; 400 (10350): 452-461. doi:10.1016/S0140-6736(22)01214-4.

2. O'Mahoney L.L., Routen A., Gillies C. et al. Corrigendum to "The prevalence and long-term health effects of long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis". *EClinicalMedicine*. 2023; 59: 101959. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101959.

3. World Health Organization A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (accessed 05.12.2024).

4. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (3): 133-146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2.

5. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med*. 2022; 28: 583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.

6. Constantinescu-Bercu A., Lobiuc A., Căliman-Sturdza O.A. et al. Long COVID: Molecular Mechanisms and Detection Techniques. *Int J Mol Sci*. 28; 25(1): 408. doi:10.3390/ijms25010408.

7. Saunders C., Sperling S., Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(2): 12-13. doi:10.1016/S2213-2600(22)00501-X.

8. Udomsinprasert W., Nontawong N., Saengsiwaritt W. et al.

Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2023; 12(2): 2239952. doi:10.1080/22221751.2023.2239952.

9. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care*. 2020; 24: 422. doi:10.1186/s13054-020-03120-0.

10. Glotov O.S., Chernov A.N., Scherbak S.G., Baranov V.S. Genetic risk factors for the development of COVID-19 coronavirus infection. *Russ. J. Genet*. 2021; 57: 878-892. doi: 10.1134/S1022795421080056 (In Russian)

11. Shekhanian F., Sadeghi M.S., Tarashi, S. et al. The impact of ACE2 polymorphisms (rs1978124, rs2285666, and rs2074192) and ACE1 rs1799752 in the mortality rate of COVID-19 in different SARS-CoV-2 variants. *Hum Genomics*. 2023; 17(1): 54. doi: 10.1186/s40246-023-00501-8.

12. Novelli A., Biancolella M., Borgiani P. et al. Analysis of ACE2 genetic variants in 131 Italian SARS-CoV-2-positive patients. *Hum Genomics*. 2020 Sep 11; 14(1): 29. doi: 10.1186/s40246-020-00279-z.

13. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirota R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 621-629. doi: 10.2147/PGPM.S303666.

14. Ibañez C., Perdomo J., Calvo A. et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(2): 308-312. doi: 10.1007/s11239-020-02226-0.

15. Gorog D.A., Storey R.F., Gurbel P.A. et al. (2022) Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus

- Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(7): 475-495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7
16. Fiorentino G., Benincasa G., Coppola A. et al. Targeted genetic analysis unveils novel associations between ACE I/D and APO T158C polymorphisms with D-dimer levels in severe COVID-19 patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023; 55(1): 51-59. doi: 10.1007/s11239-022-02728-z.
17. Saab Y.B., Nakad Z.S., Mehanna S.J. Association of the ACE and AGT gene polymorphisms with global disparities in COVID-19-related deaths. *Pharmacogenet Genomics*. 2023 1; 33(3): 41-50. doi: 10.1097/FPC.0000000000000492.
18. Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Rodionova Y.N. et al. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms in Patients With COVID-19 and Its Relation to Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med Res*. 2024; 16(7-8): 355-362. doi: 10.14740/jocmr5223.
19. Patel S.K., Juno J.A., Lee W.S. et al. Plasma ACE2 activity is persistently elevated following SARS-CoV-2 infection: implications for COVID-19 pathogenesis and consequences. *Eur Respir J*. 2021; 57(5): 2003730. doi: 10.1183/13993003.03730-2020.
20. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022; 54(1): 1473-1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.
21. The PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir. Med*. 2022; 10:761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8.
22. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G. 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 (Basel)*. 2022; 13(11): 1935. doi: 10.3390/genes13111935.
23. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G. et al. ACE1 rs1799752 polymorphism is not associated with long-COVID symptomatology in previously hospitalized COVID-19 survivors. *J Infect*. 2023; 86(3): 67-69. doi: 10.1016/j.jinf.2022.12.026.
24. Lammi V., Nakanishi T., Jones S.E. et al. Genome-wide Association Study of Long COVID. medRxiv. 2023. preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.29.23292056>
25. Luo Y.S., Zhang K., Cheng Z.S.. Absence of Association between a Long COVID and Severe COVID-19 Risk Variant of FOXP4 and Lung Cancer. *Front Genet*. 2023; 14: 1258829. doi: 10.3389/fgene.2023.1258829.
26. Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S. et al. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens*. 2023 ; 41(11): 1721-1729. doi: 10.1097/HJH.0000000000003522.
27. Angeli F., Zappa M., Verdecchia P. Global burden of new-onset hypertension associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Eur J Intern Med*. 2024; 119: 31-33. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.016.
28. Bielecka E., Sielatycki P., Pietraszko P. et al. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1837. doi: 10.3390/ijms25031837.
29. Chazova I.E., Blinova N.V., Zhernakova J.V. et al. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome. *Systemic Hypertension*. 2022; 19(3): 5-13. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-5-13 (In Russian)
30. Hengel F.E., Benitah J.P., Wenzel U.O. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19(5): 561-576. doi:10.1038/s41423-022-00851-8.
31. Magavern E.F., Warren H.R., Ng F.L. et al. An Academic Clinician's Road Map to Hypertension Genomics: Recent Advances and Future Directions MMXX. *Hypertension*. 2021; 77(2): 284-295. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14535.
32. Lip S., Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol*. 2020; 36(5): 694-705. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.001.
33. Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143 (In Russian)
34. Evangelou E., Warren H.R., Mosen-Ansorena D. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet*. 2021; 77(2): 284-295. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x
35. Zhang H.G., Dagliati A., Shakeri Hossein Abad Z. et al. International electronic health record-derived post-acute sequelae profiles of COVID-19 patients. *NPJ Digit Med*. 2022; 5(1): 81. doi: 10.1038/s41746-022-00623-8.
36. Dagliati A., Strasser Z.H., Hossein Abad Z.S. et al. Characterization of long COVID temporal sub-phenotypes by distributed representation learning from electronic health record data: a cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023; 64: 102210. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102210.
37. Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G. et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4694. (In Russian)
38. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2006760.
39. König S., Vollenberg R., Tepas P.R. The Renin-Angiotensin System in COVID-19: Can Long COVID Be Predicted? *Life (Basel)*. 2023; 13(7): 1462. doi: 10.3390/life13071462.
40. Tepas P.R., Vollenberg R., Steinebrey N. et al. The Dysregulation of the Renin-Angiotensin System in COVID-19 Studied by Serum Proteomics: Angiotensinogen Increases with Disease Severity. *Molecules*. 2022; 27(8): 2495. doi: 10.3390/molecules27082495.

**Для цитирования:** Рябова А.Ю., Быкова А.П., Гузенко Т.Н. Артериальная гипертензия при постковидном синдроме и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(1): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-64-71

**To cite:** Ryabova A.Yu., Bykova A.P., Guzenko T.N. Arterial hypertension in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and renin-angiotensin-system gene polymorphisms. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(1): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-64-71