



<sup>1</sup> Нижегородская  
областная  
клиническая больница  
им. Н.А. Семашко

<sup>2</sup> Приволжский  
исследовательский  
медицинский  
университет

# Возможности персонифицированной патогенетической фармакотерапии коморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции однонуклеотидного полиморфизма плеiotропных генов

О.В. Занозина, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, С.А. Суханов<sup>2</sup>, Ю.А. Сорокина, к.б.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Занозина О.В., Суханов С.А., Сорокина Ю.А. Возможности персонифицированной патогенетической фармакотерапии коморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции однонуклеотидного полиморфизма плеiotропных генов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-22-26

*Сахарный диабет 2 типа может служить моделью коморбидности. В общей структуре коморбидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладают заболевания сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, а также мочеполовой системы. Пандемия COVID-19 и постковидный период стали триггерами не только проявления коморбидности сахарного диабета, но и коррекции подходов к управлению заболеванием. Известно, что у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа постковидный синдром более продолжителен по времени и непредсказуем по течению. В настоящее время у пациентов с хроническим COVID показана эффективность использования болезнь-модифицирующих препаратов. Полученные авторами данные подтверждают генетическую составляющую сохраняющихся системных процессов у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции с формированием хронического COVID: хронического воспаления, дисгликемических, дислипидемических и тромбофилических нарушений, что, возможно, будет полезным в разработке алгоритмов персонифицированной терапии с целью предотвращения полипрагмазии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, коморбидность, коронавирусная инфекция, постковидный синдром

## Введение

Под коморбидностью понимается наличие у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных этиопатогенетически или совпадающих по времени [1]. С коморбидной патологией практически всегда сопряжен сахарный диабет (СД) 2 типа. С учетом множественных метаболических нарушений, присутствующих у СД 2 типа, считается, его можно рассматривать в качестве модели коморбидности. Так, из-за тесной

связи с атеросклерозом СД 2 типа признан самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. К проатерогенным метаболическим расстройствам помимо гипергликемии относятся абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия [2]. При СД 2 типа значительно повышается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Установлено, что относительный риск (ОР) развития ишемической болезни сердца у больных диабетом возрастает в 2 раза, коронарной смерти –



в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда – в 1,82 раза, ишемического инсульта – в 2,27 раза [3]. Указывается также на связь сахарного диабета с сердечной недостаточностью [4].

В общей структуре коморбидности у пациентов с СД 2 типа преобладают заболевания сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, а также мочеполовой системы. При этом с возрастом средний уровень коморбидности, оцениваемый по CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индексу Каплана – Фейнштейна и индексу Чарлсон, увеличивается. С.П. Мелихова и соавт. исследовали пациентов с СД 2 типа, средний возраст которых составлял  $65,82 \pm 9,24$  года, при этом чуть больше половины исследуемых были женщины (средний возраст –  $66,34 \pm 8,53$  года). Наибольшие средние показатели индекса коморбидности отмечены в группе женщин старше 60 лет, при этом у 76% пациентов имели место риск летального исхода в течение года (85%) и неблагоприятный прогноз в отношении десятилетней выживаемости (меньше 21%) [5]. О преобладании сердечно-сосудистых заболеваний сообщалось и в работе Е.А. Зобовой и соавт. [6]. Установлено, что у 93% пациентов с СД 2 типа среднее значение индекса Чарлсон составило 6,1 балла [6]. Согласно данным, приведенным И.В. Мадяновым, значения индекса коморбидности положительно коррелировали с длительностью СД 2 типа и максимальными значениями артериального давления [7]. Увеличение индекса коморбидности было связано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), приверженности лечению, а также с возрастанием сосудистого риска и риска развития гипогликемии [7].

Пандемия COVID-19 стала триггером не только проявления коморбидности сахарного диабета, но и коррекции подходов к управлению данным заболеванием [8]. В работе Н.А. Чулаковой и соавт. отмечено, что частота неблагоприятных исходов статистически значимо ассоциировалась с количеством сопутствующих заболеваний и значениями индекса Чарлсон [9]. Среди больных, экстренно госпитализированных по поводу COVID-19 и набравших более пяти баллов при расчете индекса Чарлсон, смертность составляла 73,9%, медиана смертности –  $9,0 \pm 0,4$  койко-дня [9]. Риск госпитализации или смерти от COVID-19 зависит от характера мультиморбидности. У мужчин 65–79 лет из шести паттернов мультиморбидности единственным связанным с повышенным риском госпитализации или летального исхода от COVID оказался кардиометаболический паттерн (OP 1,8), включавший ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и диабет [10].

После перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов развивается постковидный синдром, по поводу которого по-прежнему ведутся оживленные дискуссии.

Факторами риска формирования постковидного синдрома признаны возраст пациента, пол, индекс массы тела, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний, включая тревожность и/или

депрессию, астму, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких, диабет, иммуносупрессию и ишемическую болезнь сердца, предыдущая госпитализация или поступление в отделение интенсивной терапии по поводу COVID-19, а также статус вакцинации против COVID-19 [11]. Гипертония, диабет, злокачественные новообразования, иммуносупрессия (низкое соотношение  $V/CD4^+$ -клеток) и отсутствие вакцинации считаются независимыми факторами риска персистенции SARS-CoV-2. Интеграция этих факторов в клиническую стратификацию риска может оптимизировать подходы к ведению больных, входящих в группу высокого риска [12].

Известно, что у коморбидных пациентов с СД 2 типа течение постковидного синдрома более продолжительное по времени и непредсказуемое по характеру [13–15] и зависит от штамма вируса [15].

В проведенном сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова исследовании было показано значимое снижение СКФ при относительно стабильных показателях гликемического контроля до и после COVID-19. Так, после перенесенного COVID-19 у пациентов с СД 2 типа частота развития всех сосудистых осложнений возросла на 13,2%, в то время как частота развития хронической болезни почек – на 59,1%, то есть в 5,6 раза. Был сделан вывод, что почки можно рассматривать в качестве основного органа – мишени COVID-19 у лиц с СД [16].

В настоящее время терапия коморбидных больных с СД 2 типа предполагает воздействие на общие патогенетические звенья [17–19].

С учетом общих патогенетических механизмов указанных выше коморбидных состояний и новой коронавирусной инфекции целесообразно использовать полученные данные для выбора оптимальной стратегии ведения таких пациентов (рис. 1) [20].

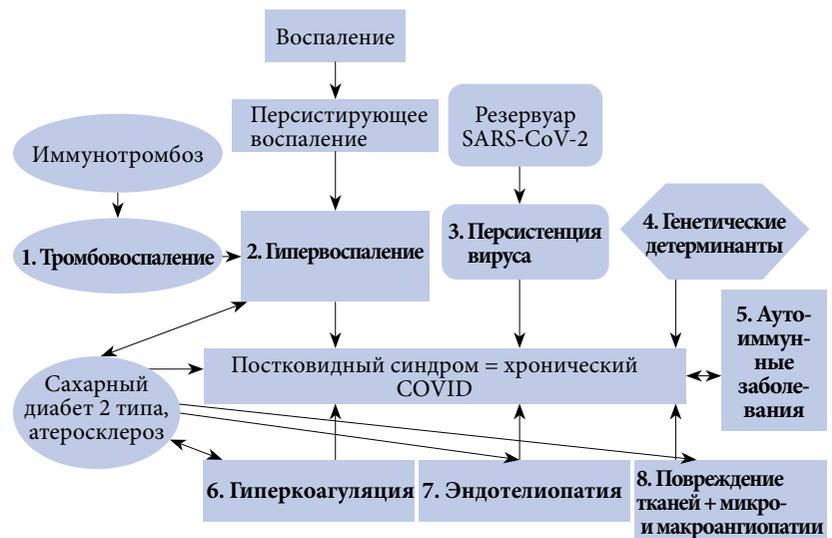


Рис. 1. Возможные механизмы развития и манифестации постковидного синдрома (адаптировано из [20])



В настоящее время обнаружена связь множества генетических полиморфизмов с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [21]. Кроме того, оцениваются генетические аспекты разных фенотипов СД 2 типа, в том числе у пожилых пациентов, с развитием саркопенического ожирения и потерей мышечной массы. Так, у пациентов с СД 2 типа были установлены восемь генов, пригодных для лекарственной терапии. Речь, в частности, идет о генах ABO, AOC1, FTO, GSKR, MTOR, POLK, PPARG и APEH, при этом гены MTOR и PPARG отнесены к категории клинически значимых. Генетические связи между СД 2 типа и потерей мышечной массы и силы указывают на мишени лекарственных препаратов с плейотропным воздействием на обе эти связанные со старением проблемы [22]. Целесообразность применения метформина у больных СД 2 типа с позиций фармакогенетики была обоснована российскими исследователями [23, 24]. Позднее зарубежные авторы оценили данный препарат с этой же позиции у лиц с новой коронавирусной инфекцией [18]. В настоящее время к таким потенциальным препаратам – эндотелиопротекторам относят ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2)

и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) с учетом их аддитивного эффекта (рис. 2) [25].

Препараты, сегодня находящиеся в арсенале терапевта и эндокринолога, обладают максимальным количеством плейотропных свойств, в частности эндотелиопротективным и противовоспалительным, то есть влияют на все звенья патогенеза коморбидных заболеваний. Такая терапия является спасательным кругом для коморбидных пациентов с СД 2 типа, особенно с постковидным синдромом [26]. Следует отметить, что данные препараты положительно влияют и на кишечную микробиоту, что очень важно для лиц с СД 2 типа [27].

В настоящее время оцениваются возможности персонализированной терапии с позиции генетики, эпигенетики, фармакогенетики, в том числе у пациентов с СД 2 типа и хроническим COVID.

## Цель исследования

Цель настоящего исследования – определить генетический портрет коморбидного пациента с СД 2 типа путем оценки ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов плейотропных генов и возможность приоритетного применения болезнь-модифицирующей терапии.

## Материал и методы

Генетический анализ на содержание нескольких однонуклеотидных полиморфизмов плейотропных генов был проведен 105 пациентам, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию не менее трех и не более 15 месяцев до госпитализации и находились на обследовании в эндокринологическом отделении Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»). Начало набора в группу исследования – октябрь 2021 г., конец набора – март 2022 г.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (протокол заседания № 8 от 30.09.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст больных составил 59 лет, уровень гликированного гемоглобина – 8,5%, индекс Чарлсон – пять баллов.

Наряду с общеклиническими методиками всем пациентам было проведено генетическое тестирование плейотропных генов, представленных в таблице.

Распределение генотипов и аллелей сравнивали с базой данных 1000 Genomes (503 образца, европейская популяция), используя такие электронные ресурсы, как National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>), Ensembl (<https://www.ensembl.org>), GeneCards (<https://www.genecards.org>).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Для анализа использовали образцы ДНК,

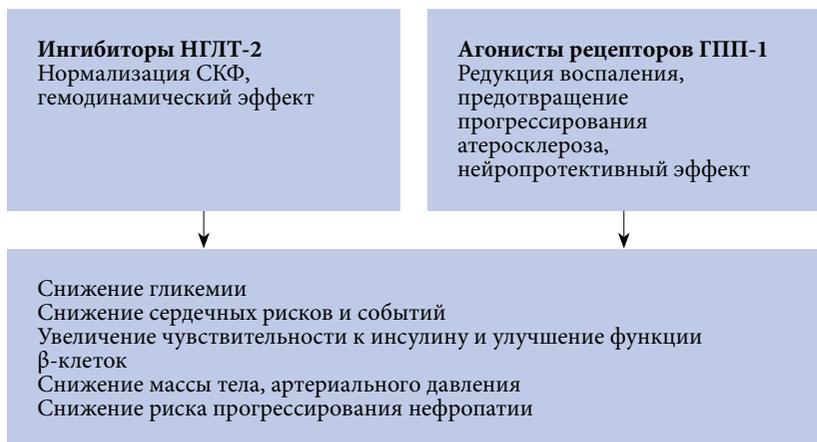


Рис. 2. Эффекты инновационных сахароснижающих препаратов (адаптировано из [25])

### Исследованные однонуклеотидные полиморфизмы плейотропных генов

№	Ген	SNP ID	Замена
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией</i>			
1	FABP2	rs1799883	Ala54>Thr
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</i>			
1	AGTR1	rs5186	1166A>C
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией</i>			
1	NOS3	rs2070744	786C>T
2	EDN	rs5370	9272G>T (Lys198Asn)
3	PAI-1	rs1799768	5G-675/4G
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с воспалением</i>			
1	CRP	rs1130864	1444C>T



выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс». Выделенную ДНК анализировали с использованием метода полимеразной цепной реакции на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Применяли наборы реагентов компании ЛИТЕХ (Россия). Использовали наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека выделенной из лейкоцитов цельной крови методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

## Результаты

Нами получены следующие результаты.

1. Носительство мутантного аллеля А гена FABP2 ассоциировано с повышенным риском развития СД 2 типа в постковидном периоде (отношение шансов (ОШ) 1,44 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,04–1,98). При наличии генотипа АА риск возникновения СД 2 типа увеличивался в 10,3 раза.
2. Наличие генотипа 4G/4G (PAI-1 rs1799889) увеличивало риск тромбозов после перенесенной новой коронавирусной инфекции в среднем в 4,7 раза (95% ДИ 1,42–15,32;  $p = 0,008$ ).
3. Ген AGTR1 ассоциирован с дисгликемией и дислипидемией. Наличие гетерозиготного варианта повышало риск указанных нарушений в 2,14 раза (ОШ 2,14 (95% ДИ 1,17–3,90;  $p = 0,04$ )).
4. Ген CRP, rs1130864, 1444C>T ассоциирован с воспалением. У больных СД 2 типа, перенесших COVID, наличие гетерозиготной аллели отмечалось в 2,45 раза чаще, чем в общей популяции (ОШ 2,45 (ДИ 95% 1,58–3,80;  $p = 0,0001$ )). Следовательно, у пациентов

данной когорты сохраняется хроническое воспаление, усугубляющее дисгликемические, дислипидемические и тромбофилические нарушения.

## Заключение

Полученные нами результаты подтверждают роль генетической составляющей в поддержании системных процессов у больных СД 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции с формированием хронической патологии. Речь, в частности, идет о хроническом воспалении, дисгликемических, дислипидемических и тромбофилических нарушениях. В настоящее время очерчен круг болезней-модифицирующих препаратов, которые используются в лечении пациентов с СД 2 типа и хроническим COVID. Для разработки алгоритмов персонализированной терапии таких коморбидных больных с позиции генетики следует продолжить исследования в этом направлении. 🌐

### Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа подготовлена благодаря гранту на поддержку молодых ученых в 2025 г. от Министерства образования и науки Нижегородской области в рамках реализации ведомственного проекта «Формирование современной системы среднего профессионального и высшего образования», являющегося структурным элементом государственной программы Нижегородской области «Развитие образования Нижегородской области», утвержденной постановлением правительства Нижегородской области от 30.04.2014 № 301.

## Литература

1. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69.
2. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет. 2024; 18 (6): 45–52.
3. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375 (9733): 2215–2222.
4. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. Сахарный диабет. 2019; 22 (1): 79–87.
5. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8 (5): 366–371.
6. Зобова Е.А., Корчагина Ю.А., Волынкина Е.А. Распространенность коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022; 11 (3): 98–100.
7. Мадянов И.В. Индекс коморбидности CHARLSON при сахарном диабете 2-го типа и его связь с некоторыми особенностями течения заболевания. Здоровоохранение Чувашии. 2022; 2: 27–33.
8. Овсянников К.В. Пандемия COVID-19 как триггер коррекции подходов к управлению сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (26): 56–63.
9. Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Чулаков К.В., Иванова А.А. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2025; 14 (1): 81–88.
10. Щербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю. и др. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19. Университетский терапевтический вестник. 2024; 6 (1): 26–48.



11. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2023; 183 (6): 566–580.
12. Zhang J., Zhu W., Jiang P., et al. In-depth analysis of the risk factors for persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and construction of predictive models: an exploratory research study. *BMC Infect. Dis.* 2025; 25 (1): 699.
13. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232.
14. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581.
15. Алтынбекова С.А., Фадеев В.В., Абылайулы Ж., Большакова С.В. Ретроспективный анализ особенностей постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в разные вариант-ассоциированные периоды COVID-19. *Сахарный диабет.* 2024; 27 (5): 441–450.
16. Викулова О.К., Железнякова А.В., Серков А.А. и др. Комплексный анализ постковидных кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным мобильного лечебно-диагностического центра «Диамобиль». *Проблемы эндокринологии.* 2024; 70 (4): 65–74.
17. Teck J. Diabetes-associated comorbidities. *Prim. Care.* 2022; 49 (2): 275–286.
18. Chen X., Shi S., Sun H., et al. Metformin alleviates inflammatory response and severity rate of COVID-19 infection in elderly individuals. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 11340.
19. Panja A., Manna S., Chatterjee M., et al. Diabetes mellitus, a leading comorbidity in COVID-19: an insight on pathophysiology, molecular interactions, and comprehensive management. *Curr. Microbiol.* 2025; 82 (9): 388.
20. Scharf R.E., Anaya J.-M. Post-COVID syndrome in adults – an overview. *Viruses.* 2023; 15 (3): 675.
21. Drapkina O.M., Ivanova A.A. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. *Kardiologiya.* 2021; 61 (11): 98–103.
22. Dou C., Liu D., Kong L., et al. Shared genetic architecture of type 2 diabetes with muscle mass and function and frailty reveals comorbidity etiology and pleiotropic druggable targets. *Metabolism.* 2025; 164: 156112.
23. Киселева Т.А., Валева Ф.В., Исламова Д.Р. Персонализированная терапия сахарного диабета 2-го типа. *Пермский медицинский журнал.* 2023; 40 (5): 73–79.
24. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии. Фенотипы «ответа» и «провала». *Медицинский совет.* 2015; 8: 82–85.
25. Imamovic Kadric S., Kulo Cestic A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2021; 21 (6): 659–671.
26. Измайлова М.Я., Белова К.М., Богачева Т.Л. Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение. *FOCUS Эндокринология.* 2023; 4 (1): 31–37.
27. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А. и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018; 16 (4): 11–18.

## Opportunities for Personalized Pathogenetic Pharmacotherapy in Comorbid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Recovered from Novel Coronavirus Infection, from the Perspective of Single-Nucleotide Polymorphism of Pleiotropic Genes

O.V. Zanozina, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, S.A. Sukhanov<sup>2</sup>, Yu.A. Sorokina, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus is one of the most actual model of comorbidity. Different disturbances and diseases of the cardiovascular system, central and peripheral nervous systems, as well as the urogenital system prevail in the overall structure of comorbidity in patients with type 2 diabetes. The COVID-19 pandemic and subsequent post-COVID phase have not only exacerbated comorbidities in diabetes but have also necessitated revisions to disease management strategies. Among patients with type 2 diabetes and additional comorbidities, the clinical course of post-COVID syndrome is consistently observed to be extended in duration and marked by unpredictable progression patterns. Recent studies have confirmed the efficacy of disease-modifying drugs in managing chronic COVID in affected patients. The research data collected by the authors provide evidence for a genetic component underlying sustained systemic abnormalities in individuals with type 2 diabetes who have experienced a novel coronavirus infection and subsequently developed chronic COVID. Specifically, the observed processes encompass chronic inflammatory states, dysregulated glucose metabolism, abnormal lipid profiles, and increased thrombotic tendencies. These discoveries hold promise for designing tailored therapeutic strategies that could help avoid excessive medication use (polypharmacy).*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, comorbidity, coronavirus infection, post-COVID syndrome