

# Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на тяжесть течения и исходы COVID-19

Н.Р.Ямолдинов<sup>1</sup>, Д.С.Сарксян<sup>1</sup>, М.В.Дударев<sup>1</sup>, О.В.Малинин<sup>1</sup>, В.П.Аникаев<sup>2</sup>, В.В.Малеев<sup>3</sup>, К.О.Мионов<sup>3</sup>, Р.Т.Мурзабаева<sup>4</sup>, Г.М.Хасанова<sup>4</sup>, Л.Р.Ахтарова<sup>4</sup>, Д.А.Валишин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница, Ижевск, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

**Цель.** Охарактеризовать связь аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла с тяжестью течения и исходами коронавирусной инфекции COVID-19.

**Пациенты и методы.** В исследование, проведенное на базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Ижевска в 2020–2021 гг., включено 40 больных COVID-19. У пациентов выполнено исследование аллелей однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) 12 генов, кодирующих факторы свертывающей системы крови. Биологический анализ геномной ДНК был произведен с использованием набора реагентов «Реал-Бест-Генетика Гемостаз (12)». Для проведения полимеразной цепной реакции использовался амплификатор CFX96 (Bio-Rad, США). Уровень значимости различий между группами определяли с помощью критериев  $\chi^2$ , Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

**Результаты.** Аллель С ОНП гена интегрин  $\beta 3$  *ITGB3:1565* (Т/С) имеет тенденцию к ассоциации с более тяжелым течением заболевания ( $p = 0,048$ ). Аллель С ОНП гена интегрин  $\beta 3$  *ITGB3:1565* (Т/С), аллель Т ОНП гена интегрин  $\alpha 2$  *ITGA2:807* (С/Т) и аллель Т ОНП гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR:677* (С/Т) имеют тенденцию к ассоциации с более высокой летальностью при COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Минорный аллель ОНП гена *ITGB3:1565* (Т/С) может рассматриваться как предиктор тяжелого течения COVID-19, минорные аллели ОНП генов *ITGB3:1565* (Т/С), *ITGA2:807* (С/Т) и *MTHFR:677* (С/Т) – как предикторы более высокого риска летального исхода.

**Ключевые слова:** COVID-19, однонуклеотидные полиморфизмы генов, свертывающая система крови, фолатный цикл

**Для цитирования:** Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Малинин О.В., Аникаев В.П., Малеев В.В., Мионов К.О., Мурзабаева Р.Т., Хасанова Г.М., Ахтарова Л.Р., Валишин Д.А. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на тяжесть течения и исходы COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(4): 5–11. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-4-5-11

## The effect of single-nucleotide polymorphisms of the blood coagulation system and folate cycle genes on the severity of the duration and outcomes of COVID-19

N.R.Yamoldinov<sup>1</sup>, D.S.Sarkysyan<sup>1</sup>, M.V.Dudarev<sup>1</sup>, O.V.Malinin<sup>1</sup>, V.P.Anikaev<sup>2</sup>, V.V.Maleev<sup>3</sup>, K.O.Mironov<sup>3</sup>, R.T.Murzabaeva<sup>4</sup>, G.M.Khasanova<sup>4</sup>, L.R.Akhtarova<sup>4</sup>, D.A.Valishin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;

<sup>2</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Izhevsk, Russian Federation;

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Objective.** To characterize the relationship of alleles of single nucleotide genetic polymorphisms in the genes of the hemostasis system and folate cycle with the severity of the course and outcomes of the COVID-19 coronavirus infection.

**Patients and methods.** The study conducted on the basis of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Izhevsk in 2020–2021 included 40 patients with COVID-19. The study of alleles of single nucleotide polymorphisms (SNP) of 12 genes

### Для корреспонденции:

Ямолдинов Наиль Равилевич, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины Ижевской государственной медицинской академии ФПК и ПП

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Телефон: (3412) 20-3766

ORCID: 0000-0002-1315-731X

Статья поступила 04.07.2023, принята к печати 25.12.2023

### For correspondence:

Nail R. Yamoldinov, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine FAT and PR of the Izhevsk State Medical Academy

Адрес: 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation

Телефон: (3412) 20-3766

ORCID: 0000-0002-1315-731X

The article was received 04.07.2023, accepted for publication 25.12.2023

encoding factors of the blood coagulation system was performed in patients. Biological analysis of genomic DNA was performed using a set of reagents "Real-Best-Genetics Hemostasis (12)". A CFX96 amplifier (Bio-Rad, USA) was used to carry out the polymerase chain reaction. The significance level of differences between the groups was determined using the criteria  $\chi^2$ , Mann-Whitney and Fisher's exact criterion.

**Results.** The C allele of SNP of *ITGB3*:1565  $\beta$ 3 integrin gene (T/C) tends to be associated with a more severe course of the disease ( $p = 0.048$ ). The C allele of SNP of  $\beta$ 3 integrin gene *ITGB3*:1565 (T/C), the T allele of SNP of  $\alpha$ 2 integrin gene *ITGA2*:807 (C/T), and the T allele of SNP of methylenetetrahydrofolate reductase gene *MTHFR*:677 (C/T) tend to be associated with higher mortality with COVID-19 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The minor allele of SNP of *ITGB3*:1565 (T/C) gene can be considered as a predictor of the severe course of COVID-19, minor alleles of SNP of *ITGB3*:1565 (T/C), *ITGA2*:807 (C/T), and *MTHFR*:677 (C/T) genes can be considered as predictors of a higher risk of a lethal outcome.

**Key words:** COVID-19, single nucleotide gene polymorphisms, blood coagulation system, folate cycle

**For citation:** Yamoldinov N.R., Sarksyas D.S., Dudarev M.V., Malinin O.V., Anikaev V.P., Maleev V.V., Mironov K.O., Murzabaeva R.T., Khasanova G.M., Akhtarova L.R., Valishin D.A. The effect of single-nucleotide polymorphisms of the blood coagulation system and folate cycle genes on the severity of the duration and outcomes of COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023; 21(4): 5–11. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-4-5-11

Известно, что клиническая картина новой коронавирусной инфекции отличаются значительным полиморфизмом: наряду с легко протекающими (амбулаторными) формами регистрируются тяжелые варианты заболевания с клиникой дыхательной недостаточности и развитием осложнений со стороны системы кровообращения; нередко летальные исходы [1–3]. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы у больных COVID-19 весьма разнообразны и могут быть представлены синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитием тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), острым респираторным дистресс-синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктом миокарда [2, 3]. Вероятными патогенетическими механизмами, опосредующими развитие указанных осложнений, являются тромбоз и коагулопатия [1, 2].

Помимо разнообразия вируса SARS-CoV-2 и наличия у пациентов сопутствующей соматической патологии, вариативность клинической картины заболевания может быть обусловлена генетически детерминированными особенностями реакции организма человека на коронавирусную инфекцию. В этой связи может представлять интерес изучение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов свертывающей системы крови и фолатного цикла [4]. Имеющиеся сведения о влиянии вариантов данных генов на течение COVID-19 противоречивы и немногочисленны.

Так, Ponti G. et al. (2021) изучали распространенность аллелей гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*:677 C/T) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по данным базы gnomAD. Установлена корреляция между распространенностью аллеля T и летальностью в популяции, что позволяет предположить потенциальную возможность использования данного биомаркера для оценки риска тяжелого течения COVID-19 [5].

В исследовании Larić I. et al. (2022) показано, что изоформа PIA2 (C) гена *ITGB3*:1565 T/C независимо связана с повышенным риском тяжелой формы COVID-19. В то же время достоверных различий в распространенности минорного аллеля T гена *MTHFR*:677 C/T в группах тяжелого и нетяжелого течения заболевания зафиксировано не было [6].

Д.Л.Мойсова с соавт. (2021) показали, что носительство аллеля A гена проакцелерина (*F5*:1691 G/A), аллеля A гена протромбина (*F2*:20210 G/A) и аллеля T гена интегрин

$\alpha$ 2 (*ITGA2*:807 C/T) ассоциировано с повышенным риском летального исхода у больных COVID-19. Однако значимых различий в распространенности минорного аллеля C гена интегрин  $\beta$ 3 (*ITGB3*:1565 T/C) в группах тяжелого и легкого течения коронавирусной инфекции не выявлено [7].

Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение возможных ассоциаций аллелей ОНП генов системы гемостаза с тяжестью течения COVID-19.

**Цель:** охарактеризовать связь аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла с тяжестью течения и исходами коронавирусной инфекции COVID-19.

## Пациенты и методы

В основу работы положены результаты сплошного проспективного когортного исследования, организованного в 2020–2021 гг. Больные COVID-19 находились на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице г. Ижевска. Все больные имели специфическое подтверждение диагноза – выявление вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – и получали терапию согласно актуальным на момент проведения исследования Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России №№ 8–12.

**Критериями включения** являлись: госпитализация в первые 48 ч от начала заболевания, клинико-эпидемиологические признаки новой коронавирусной инфекции при поступлении, возраст 20–65 лет, отсутствие хронической соматической патологии по данным анамнеза и анализа медицинской документации, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** отрицательный результат определения вирусной РНК (исключение диагноза COVID-19), легкое течение заболевания.

Для оценки тяжести течения заболевания использовали Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции №№ 8–12. Для оценки степени дыхательной недостаточности учитывали парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ), степень насыщения гемоглобина

крови кислородом (сатурация) (SpO<sub>2</sub>). В качестве осложненных регистрировались дыхательная недостаточность, инфаркт миокарда, ОНМК, сепсис.

В исследование включены 40 пациентов, разделенные на 2 группы:

1-я группа – 20 человек со среднетяжелым течением заболевания и объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) не более 50% (КТ 1–2).

2-я группа – 20 пациентов с тяжелым течением заболевания и объемом поражения легочной ткани по данным КТ >50% (КТ 3–4).

Был проведен анализ аллелей ОНП больных на 12 генов, ассоциированных с особенностями функционирования свертывающей системы крови, а именно:

- плазменного звена гемостаза: протромбина *F2:20210* (G/A), проакцелерина *F5:1691* (G/A), проконвертина *F7:10976* (G/A), фибринстабилизирующего фактора *F13A1:c.103* (G/T), фибриногена *FGB:-455* (G/A);

- сосудистого звена гемостаза и фолатного цикла: метионинсинтазы *MTR:2756* (A/G), метионинсинтазы-редуктазы *MTRR:66* (A/G), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR:677* (C/T), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR:1298* (A/C);

- тромбоцитарного звена: тромбоцитарного рецептора к коллагену интегрин  $\alpha 2$  *ITGA2:807* (C/T), тромбоцитарного рецептора фибриногена интегрин  $\beta 3$  *ITGB3:1565* (T/C);

- фибринолиза: ингибитора активатора плазминогена (SERPINE-1) *PAI-1:-675* (5G/4G).

Для выделения геномной ДНК был использован набор «Реал-Бест Экстракция 100». Для определения аллелей ОНП использовали набор реагентов «Реал-Бест-Генетика Гемостаз (12)». Для проведения ПЦР использовался амплификатор CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS 12.0. Уровень значимости различий между группами определяли с помощью критериев  $\chi^2$  (группы больных средней и тяжелой степени тяжести), Манна–Уитни и точного критерия Фишера (группы выздоровевших и умерших пациентов).

## Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Как следует из представленных данных, пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу и возрасту. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдались более высокие уровни таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, ферритин, прокальцитонин. В группе больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции зафиксировано 13 (65%) летальных исходов,

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных в группах сравнения  
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in comparison groups

Показатель / Parameters	Пациенты средней степени тяжести / Patients of moderate severity (n = 20)	Пациенты тяжелой степени тяжести / Severe patients (n = 20)	p
Возраст, лет / Age, years	56,5 [47; 66,25]	58,5 [38,5; 64,75]	>0,05
Мужчин / Male	13 (65%)	10 (50%)	>0,05
Женщин / Female	7 (35%)	10 (50%)	>0,05
Выздоровело / Recovered	20 (100%)	7 (35%)	>0,05
Умерло / Died	0	13 (65%)	>0,05
Температура тела (макс.), °C / Body temperature (max.), °C	38,2 [37,325; 38,6]	39,0 [38,825; 39,375]	>0,05
Длительность лихорадки >38,0°C, дней / Duration of fever >38°C, days	1 [0; 2]	4 [3; 5]	>0,05
SpO <sub>2</sub> , %	91 [90; 92]	86 [81,25; 89,75]	>0,05
Эритроциты крови, 10 <sup>12</sup> /л / Red blood cells 10 <sup>12</sup> /l	4,605 [4,475; 4,7975]	4,745 [4,265; 5,1425]	>0,05
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	143 [125,25; 154]	145 [128,75; 159,75]	>0,05
Лейкоциты крови, 10 <sup>9</sup> /л / White blood cells, 10 <sup>9</sup> /l	6,05 [4,55; 7,55]	5,15 [4,9; 7,775]	>0,05
Нейтрофилы палочкоядерные, % / Rod-shaped neutrophils, %	1,5 [0,25; 3,75]	5,5 [1; 10,5]	>0,05
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	28 [18; 34,75]	15 [8; 33,5]	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Platelets, 10 <sup>9</sup> /l	233,5 [181,75; 294]	179 [118,25; 231]	>0,05
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/hour	13 [9,25; 16,75]	14,5 [7,75; 20]	>0,05
С-реактивный белок (СРБ), мг/л / C-reactive protein (CRP), mg/l	70 [51,25; 87,5]	97,5 [88; 105]	>0,05
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l	139 [132,5; 147]	141 [135,9; 144,5]	>0,05
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l	4,5 [3,9; 5,1]	4,4 [3,7; 5]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	9 [6; 11,75]	11 [9; 17,75]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mkmol/l	80,55 [71,275; 84,3]	76,4 [67,6; 88,35]	>0,05
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	5,25 [4,525; 6,35]	6,5 [5,2; 7,85]	>0,05
Общий белок, мг/л / Prot. total, mg/l	72,4 [68,35; 77,85]	70,25 [67,65; 78,275]	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л / Total Bilirubin, mkmol/l	12 [9; 17]	11 [9; 14,75]	>0,05
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine Aminotransferase (ALT), units/l	21,15 [15; 29,25]	44,85 [34,125; 56,875]	<0,05
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate Aminotransferase (AST), units/l	20 [14,75; 24,5]	39,1 [27,7; 54,675]	<0,05
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol mmol/l	4,7 [3,9; 5,2]	4,9 [3,975; 5,275]	>0,05
Креатинфосфокиназа, ед/л / Creatine kinase, units/l	84 [79,25; 92]	98 [88; 121]	<0,05
Ферритин, мкг/л / Ferritin mkg/l	185 [110; 240]	300 [120; 590,25]	<0,05
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	0 [0; 1]	1,5 [0; 4]	<0,05
Альбумин мочи, мг/л / Urine albumin, mg/l	0 [0; 28,5]	48 [0; 195,75]	<0,05

Таблица 2. Результаты исследования ОНП генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в сравниваемых группах больных

Table 2. The results of the study of the SNP genes of the blood coagulation system and the folate cycle in the compared groups of patients

Однуклеотидные полиморфизмы (ОНП) / Single Nucleotide polymorphisms (SNP)	Группа больных средней степени тяжести / Patients of moderate severity (n = 20)		Группа больных тяжелой степени тяжести / Severe patients (n = 20)		$\chi^2$	p
	Genotype	n (%)	n (%)	n (%)		
F131A1:c 103 G/T (rs5985)	GG	12	15	1,026	0,312	
	GT	8	5	1,026	0,312	
	TT	0	0	–	–	
	G	32 (80%)	35 (87,5%)	0,827	0,364	
	T	8 (20%)	5 (12,5%)			
F2:20210 G/A (rs1799963)	GG	18	20	2,105	0,147	
	GA	2	0	2,105	0,147	
	AA	0	0	–	–	
	G	38 (95%)	40 (100%)	2,051	0,153	
	A	2 (5%)	0			
F5:1691 G/A (rs6025)	GG	18	19	0,360	0,549	
	GA	2	1	0,360	0,549	
	AA	0	0	–	–	
	G	38 (95%)	39 (97,5%)	0,346	0,557	
	A	2 (5%)	1 (2,5%)			
F7:10976 G/A (rs6046)	GG	20	17	3,243	0,072	
	GA	0	3	3,243	0,072	
	AA	0	0	–	–	
	G	40 (100%)	37 (92,5%)	3,117	0,078	
	A	0	3 (7,5%)			
FGB:-455 G/A (rs1800790)	GG	12	13	0,107	0,744	
	GA	8	6	0,300	0,584	
	AA	0	1	1,026	0,311	
	G	32 (80%)	32 (80%)	0,000	1,000	
	A	8 (20%)	8 (20%)			
ITGA2:807 C/T (rs1126643)	CC	10	7	0,921	0,337	
	CT	10	10	0,288	0,592	
	TT	0	3	3,243	0,072	
	C	30 (75%)	24 (60%)	2,051	0,153	
	T	10 (25%)	16 (40%)			
ITGB3:1565 T/C (rs5918)	TT	19	15	3,137	0,077	
	TC	1	4	2,246	0,134	
	CC	0	1	1,026	0,311	
	T	39 (97,5%)	34 (85%)	3,914	0,048	
	C	1 (2,5%)	6 (15%)			
MTHFR:1298 A/C (rs1801131)	AA	8	11	0,902	0,342	
	AC	10	6	1,446	0,230	
	CC	2	3	0,229	0,633	
	A	26 (65%)	28 (70%)	0,228	0,634	
	C	14 (35%)	12 (30%)			
MTHFR:677 C/T (rs1801133)	CC	13	9	1,616	0,204	
	CT	7	8	0,554	0,457	
	TT	0	3	3,243	0,072	
	C	33 (82,5%)	26 (65%)	3,164	0,076	
	T	7 (17,5%)	14 (35%)			
MTR:2756 A/G (rs1805087)	AA	8	11	0,902	0,342	
	AG	9	8	0,423	0,516	
	GG	3	1	1,111	0,292	
	A	25 (62,5%)	30 (75%)	1,455	0,228	
	G	15 (37,5%)	10 (25%)			
MTRR:66 A/G (rs1801394)	AA	5	6	0,125	0,723	
	AG	10	10	0,059	0,809	
	GG	5	4	0,143	0,705	
	A	20 (50%)	22 (55%)	0,201	0,655	
	G	20 (50%)	18 (45%)			
PAI-1:-675 5G/4G (rs1799889)	5G5G	2	1	0,360	0,548	
	5G4G	11	12	0,377	0,540	
	4G4G	7	7	0,000	1,000	
	5G	15 (37,5%)	14 (35%)	0,054	0,817	
	4G	25 (62,5%)	26 (65%)			

в группе больных со среднетяжелым течением все пациенты выздоровели.

Частоты аллелей и генотипов ОНП представлена в табл. 2.

В ходе исследования не удалось выявить достоверных различий в частотах аллелей и генотипов ОНП в изученных выборках для большинства исследуемых ОНП. Однако распределение в группах сравнения минорных аллелей генов проконвертина (F7:10976 G/A;  $p = 0,078$ ) и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677 C/T;  $p = 0,076$ ) приближено к границам достоверности; планируется расширение выборки для повышения статистической значимости результатов.

Также установлено, что минорный аллель С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена интегрин  $\beta 3$  достоверно чаще ( $p = 0,048$ ) встречается в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Частота аллелей ОНП генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов в зависимости от исхода заболевания представлена в табл. 3.

Установлено, что при тяжелом течении заболевания, завершившимся летальным исходом, минорный аллель Т ОНП гена интегрин  $\alpha 2$ , минорный аллель С ОНП гена интегрин  $\beta 3$ ,

Таблица 3. Результаты исследования ОНП генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в сравниваемых группах больных относительно исхода COVID-19

Table 3. Results of the SNP study of the genes of the blood coagulation system and the folate cycle in the compared groups of patients with respect to the outcome of COVID-19

Однуклеотидные полиморфизмы (ОНП) / Single Nucleotide polymorphisms (SNP)	Группа выздоровевших / Group of recovered (n = 27)	Группа умерших / Group of died (n = 13)	p	
ITGA2:807 C/T (rs1126643)	CC	15	2	0,02
	CT	12	8	0,073
	TT	0	3	0,029
	C	42 (77,78%)	12 (46,15%)	0,01
	T	12 (22,22%)	14 (53,85%)	
ITGB3:1565 T/C (rs5918)	TT	26	8	0,01
	TC	1	4	0,025
	CC	0	1	0,325
	T	53 (98,15%)	20 (76,92%)	0,004
	C	1 (1,85%)	6 (23,08%)	
MTHFR:677 C/T (rs1801133)	CC	17	5	0,185
	CT	10	5	0,708
	TT	0	3	0,029
	C	44 (81,48%)	15 (57,69%)	0,031
	T	10 (18,52%)	11 (42,31%)	

а также минорный аллель Т ОНП гена метилентетрагидрофолатредуктазы встречаются достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе выздоровевших.

Ген гликопротеина (тромбоцитарного рецептора к фибриногену) *ITGB3:1565 (T/C)* кодирует синтез  $\beta 3$ -цепи мембранного тромбоцитарного интегрина комплекса GP IIb/IIIa. Он представляет собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора Виллебранда и фибронектина. При повреждении стенки сосуда тромбоциты, благодаря присутствию на мембране данного рецептора, взаимодействуют с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит их агрегация и формируется тромб [8, 9]. Доказана связь минорного аллеля С гена интегрина  $\beta 3$  с усилением агрегации тромбоцитов и, как следствие, с повышенным риском развития острого коронарного синдрома, преэклампсии, снижением эффективности ацетилсалициловой кислоты [10–12].

Ген *ITGA2:807 (C/T)* кодирует белок интегрин  $\alpha 2$  – мембранный гликопротеин GPIa. Он является субъединицей интегрина комплекса GP Ia/IIa – тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к адгезии тромбоцитов на стенке поврежденного сосуда [13]. Показана связь аллеля Т гена интегрина  $\alpha 2$  с усиленной адгезией тромбоцитов на коллагене и, вследствие этого, с развитием тромбозов, ТЭЛА, ОНМК [13, 14].

Возможно, что присутствие минорных аллелей генов *ITGA2* и *ITGB3* может являться причиной увеличения риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений и у больных COVID-19. В литературе отмечается роль  $\alpha 2$ - и  $\beta 3$ -интегринов непосредственно в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Так, показано, что вирусные белки опосредуют усиленную экспрессию *ITGA2* и *ITGB3* (наряду с другими интегринными) в легочной ткани, что способствует более эффективному проникновению SARS-CoV-2 в легкие [15]. Cen G. et al. (2022) отдельно отмечает связь интегрина  $\beta 3$  с риском ОНМК у больных COVID-19 [16]. Полученные данные также согласуются с результатами исследования Larić I. et al (2022) об ассоциированности аллеля С полиморфизма гена *ITGB3:1565 (T/C)* с риском тяжелого течения заболевания, а также данными Д.И.Мойсовой и соавт. (2021) об ассоциированности носительства минорного аллеля Т гена *ITGA2:807 (C/T)* с риском летального исхода [6, 7].

У пациентов с коронавирусной инфекцией и повышенным риском тромбоэмболических осложнений с целью их профилактики рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов, оказывающих, помимо антикоагулянтного, прямое противовирусное и противовоспалительное действие [17, 18]. Однако I.Carvacho и M.Piesche (2021) указывают на возможность внедрения в клиническую практику специфических антагонистов GP IIb/IIIa-рецепторов, таких как абциксимаб, тирофибан и интрифибан (эптифибатид). Отмечается, что они, препятствуя фиксации на данных рецепторах фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул, могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и у больных COVID-19, снижая, таким образом, риск

тяжелых его осложнений [19]. Полагаем, что использование этих препаратов у пациентов с наличием минорного аллеля С гена интегрина  $\beta 3$  имеет потенциал для дальнейшего изучения.

Метилентетрагидрофолатредуктаза является ключевым ферментом фолатного цикла, который восстанавливает фолиевую кислоту до ее активной формы – 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для последующего преобразования гомоцистеина в метионин [20]. Полиморфизм гена *MTHFR* приводит к снижению активности фермента и накоплению в плазме крови гомоцистеина. Его избыток способствует активации XII и V факторов свертывания крови, а также нарушению высвобождения естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов. В частности, происходит снижение синтеза эндотелием оксида азота и усиленное высвобождение поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебранда, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов [20].

В литературе также отмечается связь носительства минорного аллеля гена *MTHFR* с развитием ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и других тромботических осложнений [20, 21]. Предположительно, ОНП *MTHFR*, снижение активности фермента и гипергомоцистеинемия могут увеличивать риск указанных осложнений и смерти и у больных COVID-19. Так, в исследовании И.Я.Цейхман и соавт. (2022) показано уменьшение вероятности достижения отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 к 14-му дню госпитализации у носителей минорного аллеля Т гена *MTHFR:677 (C/T)*, что позволяет предположить связь длительного персистирования вируса у таких пациентов с повышенным риском тромботических осложнений [22]. Полученные результаты согласуются и с данными Ponti G. et al. (2021) о наличии корреляции между распространенностью аллеля Т и летальным исходом коронавирусной инфекции [5].

В качестве гипогомоцистеинемической терапии, помимо фолиевой кислоты, рекомендуется также применение кофакторов превращения гомоцистеина в метионин – витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> [23]. Показано, что эффективность такой терапии у больных с аллелем Т ОНП гена *MTHFR* ниже, чем у лиц с нормальным генотипом [23]. Тем не менее в ряде обзоров отмечается эффективность данных препаратов для предупреждения осложнений COVID-19, что позволяет рекомендовать их назначение и пациентам с полиморфизмом гена *MTHFR* [24, 25].

## Заключение

Аллель С ОНП гена интегрина  $\beta 3$  *ITGB3:1565 (T/C)* имеет тенденцию к ассоциации с более тяжелым течением заболевания ( $p = 0,048$ ) и может рассматриваться как предиктор тяжелого течения COVID-19.

Аллель С ОНП гена интегрина  $\beta 3$  *ITGB3:1565 (T/C)*, аллель Т ОНП гена интегрина  $\alpha 2$  *ITGA2:807 (C/T)* и аллель Т ОНП гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR:677 (C/T)* имеют тенденцию к ассоциации с более высокой летальностью при COVID-19 ( $p < 0,05$ ) и могут рассматриваться в качестве ее предиктора.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

### Литература / References

1. Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9(2):17-28. / Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistykh zabolovanij. 2020;9(2):17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28 (In Russian).
2. Шаравина ЮА, Николаева СВ, Пестова АН, Понежева ЖБ. Тактика ведения амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Инфекционные болезни. 2023; 21(1): 36-40. / Sharavina YuA, Nikolaeva SV, Pestova AN, Ponezheva ZhB. Algorithm for managing outpatients with COVID-19 infection. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2023; 21(1): 36-40. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-36-40 (In Russian).
3. Ахкубекова ЗА, Арамисова РМ, Тиммеева ЛА, Керимов МБ, Карагулова ДА, Кубатиева ЭМ, др. Анализ госпитальной смертности от COVID-19 среди жителей Кабардино-Балкарской республики. Трудный пациент. 2021;19(6): 18-21. / Akhkubekova ZA, Aramisova RM, Timmoeva LA, Kerimov MB, Karagulova DA, Kubatieva EM, et al. Analysis of hospital mortality from COVID-19 among residents of the Kabardino-Balkarian Republic. Trudnyj pacient. 2021;19(6):18-21. DOI: 10.224412 / 2074-1005-2021-6-18-21 (In Russian).
4. Burlacu A, Genovesi S, Popa IV, Crisan-Dabija R. Unpuzzling COVID-19 Prothrombotic State: Are Preexisting Thrombophilic Risk Profiles Responsible for Heterogenous Thrombotic Events? Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26: 1076029620952884. DOI: 10.1177/1076029620952884
5. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. J Clin Lab Anal. 2021;35(7):e23798. DOI: 10.1002/jcla.23798
6. Lapić I, Radić Antolčić M, Horvat I, Premuzić V, Palić J, Rogić D, et al. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. J Med Virol. 2022;94(8):3669-3675. DOI: 10.1002/jmv.27774
7. Мойсова ДЛ, Городин ВН, Скобликов НЭ, Зотов СВ, Тихоненко ЮВ. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(6(96)):35-40. / Moissova DL, Gorodin VN, Skoblikov NE, Zotov SV, Tikhonenko YuV. Peculiarities of polymorphism of certain genes of the hemostasis system in patients with COVID-19. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2021;16(6(96)):35-40. (In Russian).
8. Манахов КМ, Сарксян ДС, Дударев МВ, Толстолуцкая ТО, Пономаренко НС, Малеев ВВ. Молекулярно-генетическая характеристика гемостаза пациентов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Казанский медицинский журнал. 2020;101(6):812-819. / Manakhov KM, Sarksyian DS, Dudarev MV, Tolstoluckaya TO, Ponomarenko NS, Maleev VV. Molecular genetic characteristics of hemostasis in hemorrhagic fever with renal syndrome. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2020;101(6):812-819. DOI: 10.17816/KMJ2020-812 (In Russian).
9. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood. 2020;136(11):1330-1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252
10. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, Bradshaw PT, Wagenknecht LE, Boerwinkle E, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis. 2011;216(1):151-156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038
11. Головченко ОВ, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Полиморфизм RS5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода. Гинекология. 2021;23(4):330-334. / Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The RS5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation. Ginekologija. 2021;23(4):330-334. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200863 (In Russian).
12. Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, Oledzki S, Chelstowski K, Clark JS, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. J Physiol Pharmacol. 2019;70(2):0.26402/jpp.2019.2.01. DOI: 10.26402/jpp.2019.2.01
13. Аксютин НВ, Никулина СЮ, Шульман ВА, Назаров БВ, Максимов ВН, Безрук АП, и др. Взаимосвязь полиморфизма гена гликопротеина интегрин альфа с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013;6:6-10. / Aksyutina NV, Nikulina SYu, Shulman VA, Nazarov BV, Maksimov BV, Bezruk AP, et al. Glycoprotein integrin alpha polymorphism and acute cerebrovascular events in the families of patients with atrial fibrillation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013;6:6-10. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-6-6-10 (In Russian).
14. Королева АА, Герасимов СС, Кононец ПВ, Любченко ЛН. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбозмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2021;9(1):55-62. / Korolyova AA, Gerasimov SS, Kononets PV, Lyubchenko LN. Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija. 2021;9(1):55-62. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62 (In Russian).
15. Islam ABMMK, Khan MA, Ahmed R, Hossain MS, Kabir SMT, Islam MS, et al. Transcriptome of nasopharyngeal samples from COVID-19 patients and a comparative analysis with other SARS-CoV-2 infection models reveal disparate host responses against SARS-CoV-2. J Transl Med. 2021;19(1):32. DOI: 10.1186/s12967-020-02695-0
16. Cen G, Liu L, Wang J, Wang X, Chen S, Song Y, et al. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis to Identify Potential Biological Processes and Key Genes in COVID-19-Related Stroke. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:4526022. DOI: 10.1155/2022/4526022

17. Bobescu E, Marceanu LG, Covaciu A, Vladau LA. Thrombosis, an important piece in the COVID-19 puzzle: From pathophysiology to therapy. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(9):601-608. DOI:10.5152/AnatolJCardiol.2021.475
18. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2020.100742
19. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF- $\beta$  in SARS-CoV-2 infections – novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology*. 2021;10(3):e1240. DOI: 10.1002/cti2.1240
20. Фетисова ИН. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека. Вестник Ивановской медицинской академии. 2006;11(1-2):77-82. / Fetisova IN. Polymorphism of the folate cycle genes and human disease. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 2006;11(1-2):77-82. (In Russian).
21. Зобова ДА, Козлов СА. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016;3(39):132-144. / Zobova DA, Kozlov SA. The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2016;3(39):132-144. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-3-15 (In Russian).
22. Цеймах ИЯ, Костюченко ГИ, Богачев ДЕ, Зубова ОА, Корнилова ТА, Харлова АГ, и др. Влияние полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021;4:67-79. / Tseimakh IYa, Kostuchenko GI, Bogachev DE, Zubova OA, Kornilova TA, Harlova AG, et al. The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021;4:67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79 (In Russian).
23. Du X, Xiao L, Sun R, Li K, Liang L, Song L, et al. A prospective cohort study of *MTHFR* C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia. *BMC Neurol*. 2020;20(1):128. DOI:10.1186/s12883-020-01701-8
24. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-de-Castro R, Toscano AE, Costa LP, et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev*. 2022;80(3):561-578. DOI: 10.1093/nutrit/nuab092
25. Singh Y, Gupta G, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Negi P, Chellappan DK, et al. SARS-CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13871. DOI: 10.1111/dth.13871

Малинин Олег Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии  
ORCID: 0000-0002-3025-0866

Аникаев Вячеслав Петрович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Республиканской клинической инфекционной больницы  
ORCID: 0000-0001-8776-7578

Малеев Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
ORCID: 0000-0001-5748-178X

Миронов Константин Олегович, доктор медицинских наук, заведующий лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
ORCID: 0000-0001-8207-9215

Мурзабаева Расима Тимерьяровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-9132-4697

Хасанова Гузель Миргасимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0001-7255-5302

Ахтарова Ляйсан Раилевна, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0001-9907-0946

Валишин Дамир Асхатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-1811-9320

#### Information about co-authors:

Denis S. Sarkisyan, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Izhevsk State Medical Academy  
ORCID: 0000-0001-6263-6627

Mikhail V. Dudarev, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Polyclinic Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine FAT and PR of the Izhevsk State Medical Academy  
ORCID: 0000-0003-2508-7141

Oleg V. Malinin, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Izhevsk State Medical Academy  
ORCID: 0000-0002-3025-0866

Vyacheslav P. Anikaev, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital  
ORCID: 0000-0001-8776-7578

Viktor V. Maleev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director for Research of the Central Research Institute of Epidemiology Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing  
ORCID: 0000-0001-5748-178X

Konstantin O. Mironov, MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Methods for Studying Genetic Polymorphisms of the Central Research Institute of Epidemiology Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing  
ORCID: 0000-0001-8207-9215

Rasima T. Murzabaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University  
ORCID: 0000-0002-9132-4697

Guzel M. Khasanova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University  
ORCID: 0000-0001-7255-5302

Lyaysan R. Akhtarova, Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University  
ORCID: 0000-0001-9907-0946

Damir A. Valishin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the Bashkir State Medical University  
ORCID: 0000-0002-1811-9320

#### Информация о соавторах:

Саркисян Денис Сосович, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии  
ORCID: 0000-0001-6263-6627

Дударев Михаил Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП Ижевской государственной медицинской академии  
ORCID: 0000-0003-2508-7141