



Перевезенцев О.А.<sup>1,2</sup>✉, Мамедов И.С.<sup>2</sup>, Бурцев Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

## Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с развитием тромбофилий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Перевезенцев О.А.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Мамедов И.С.; редактирование, общее руководство работой – Бурцев Д.В.

**Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

Подана: 03.06.2024

Принята: 12.08.2024

Контакты: pzpo@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) и вызванные ею отдаленные последствия в виде постковидного синдрома в настоящее время составляют весьма важную проблему в медицинской науке. Ключевым звеном этиопатогенеза как COVID-19, так и постковидного синдрома являются нарушения в системе гемостаза. На повышенный риск возникновения венозных тромбозов также влияет ряд генетических вариантов генов системы гемостаза.

**Цель.** Установление предполагаемой ассоциации между риском возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID-19 и восьмью генетическими вариантами (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) генов свертывающей системы.

**Материалы и методы.** Были исследованы 172 пациента в возрасте от 18 до 50 лет, у которых в течение года после перенесенной клинически выраженной инфекции COVID-19, подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2, были выявлены эпизоды венозных тромбозов различных локализаций, и 141 пациент группы сравнения в возрасте от 18 до 54 лет, у кого после перенесенной инфекции данных эпизодов не наблюдалось. Молекулярно-генетический анализ генетических вариантов генов системы гемостаза проводился методом ПЦР в реальном времени с автоматическим анализом кривых плавления.

**Результаты.** По результатам анализа ассоциации генетических вариантов с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, связь с данной патологией была установлена для 4 генетических вариантов F2 20210G>A (генотип GA+AA, OR=4,62 (CI 1,62–13,23)), F5 1691G>A (генотип GA+AA, OR=4,92 (CI 1,48–16,36)), ITGA2 807C>T (TTOR=3,08 (CI 1,86–5,09, P<0,0074)) и ITGB3 1565 T>C (генотип CC OR=4,71 (CI 1,67–13,31)).



**Заключение.** Установлена ассоциация 4 генетических вариантов (генетический вариант в гене протромбина, мутация Лейдена, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов, перенесших COVID-19.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, ПЦР, венозные тромбозы, генетические варианты

Perevezentsev O.<sup>1,2</sup>✉, Mamedov I.<sup>2</sup>, Burtsev D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

## Association of Hemostasis System Genes Genetic Variants with Thrombophilia in Patients Experienced a New COVID-19 Coronavirus Infection

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, material collecting, text writing – Perevezentsev O.; study concept and design, text writing – Mamedov I.; editing, general supervision – Burtsev D.

**Acknowledgment:** the study had no sponsor support.

Submitted: 03.06.2024

Accepted: 12.08.2024

Contacts: pzpо@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and its distant consequences in the form of post-CoV syndrome are currently a highly sensitive issue in medical science. The key link in the etiopathogenesis of both COVID-19 and post-CoV syndrome are hemostasis disorders. An increased risk of venous thrombosis is also associated with a number of genetic variants in hemostasis system genes.

**Purpose.** To establish a hypothesized association between the risk of venous thrombosis after COVID-19 infection and eight genetic variants (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) of the coagulation system genes.

**Materials and methods.** A total of 172 patients aged 18 to 50 years who underwent episodes of venous thrombosis of various localizations within a year after clinically significant COVID-19 confirmed by SARS-CoV-2 molecular genetic diagnostics, and 141 patients of the comparison group aged 18 to 54 years who did not undergo these episodes after the infection were examined. The molecular genetic analysis of hemostasis system genes variants was performed by real-time PCR with automatic melting curve analysis.

**Results.** By analyzing an association between genetic variants and venous thrombosis in patients who underwent a new coronavirus infection, a correlation with this pathology was established for 4 genetic variants of F220210G>A (genotype GA+AA, OR=4.62 (CI 1.62–13.23)), F5 1691G>A (GA+AA genotype, OR=4.92 (CI 1.48–16.36)), ITGA2 807C>T (TTOR=3.08 (CI 1.86–5.09, P<0.0074)), and ITGB3 1565 T>C (CC genotype OR=4.71 (CI 1.67–13.31)).

**Conclusion.** An association between 4 genetic variants (a genetic variant in the prothrombin gene, Leiden mutation, ITGA2 807C>T and ITGB3 1565 T>C) and venous thrombosis in patients who underwent COVID-19 infection was established.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, PCR, venous thrombosis, genetic variants

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoV) (Coronaviridae) – семейство вирусов, содержащих в качестве генетического материала одноцепочечную (+) РНК со специфическими гликопротеиновыми шипами (спайками) вокруг вирусного капсида, которые при электронном микрокопировании похожи на солнечную корону [1]. Семейство коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода (от альфа- до дельта-), которые потенциально патогенны для различных видов млекопитающих, включая человека [2]. За последние 20 лет, кроме ранее известных четырех видов коронавирусов у человека, входящих в структуру сезонных ОРВИ, были описаны новые, более патогенные виды данного семейства, а именно SARS-CoV (подрод Sarbecovirus), описанный в 2002 г. и ставший в 2002–2003 гг. причиной вспышки атипичной пневмонии (тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС, SARS) в Китае; MERS-CoV (подрод Merbecovirus), который в 2012 г. вызвал вспышку ближневосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015 г. – Южной Кореи (MERS), а также новый коронавирус SARS-CoV-2 (как и вирус атипичной пневмонии, относящийся к подроду Sarbecovirus), который вызвал вспышку болезни, названной COVID-19, в китайской провинции Ухань, перешедшей в настоящее время в глобальную пандемию [3]. Достаточно высокая степень трансмиссии нового коронавируса (среднее медианное значение индекса репродукции 2,2, разброс 3,3–5,47), его способность, в отличие от вируса SARS-CoV, передаваться от человека к человеку и потенциальная тяжесть последствий заболевания COVID-19, вызываемого данным вирусом, превратили его в острейшую проблему медицины [4].

Изучение механизмов проявления патогенных свойств коронавируса SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он проникает через рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа (АПФ-2, ACE2), который достаточно широко распространен в различных тканях: он экспрессируется в легких на уровне альвеол, в кишечнике, гонадах, почках, эндотелии сосудов и т. д. [5]. Поэтому при новой коронавирусной инфекции потенциально могут поражаться не только дыхательные пути, но и другие ткани и органы [1, 5, 6]. С диагностической точки зрения это означает, что вирус может детектироваться не только в биологическом материале из дыхательных путей (назофарингеальные соскобы, БАЛ, мокрота), но и в других биологических жидкостях (фекалии, моча, кровь) [1, 5, 7–9].

Показано, что с COVID-19 ассоциированы нарушения системы гемостаза в виде повышения риска возникновения у пациентов венозных тромбозов различных локализаций, в частности церебральных [10]. Вместе с тем известно, что венозные тромбозы являются мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого играют роль как внешние факторы (к числу которых потенциально может быть отнесена перенесенная пациентом инфекция SARS-CoV-2), так и наследственная предрасположенность [11]. Был выявлен ряд генетических вариантов, обуславливающих



дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность пациентов к тому или иному виду нарушений в системе гемостаза [12, 13]. Поэтому нам представлялось важным проанализировать ассоциацию с возникновением венозных тромбозов, которые перенесли COVID19, с рядом генетических вариантов генов системы гемостаза.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление предполагаемой ассоциации между риском возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID-19 и восьмью генетическими вариантами (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) генов свертывающей системы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 172 пациента в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – 35 лет), у которых в течение года после перенесенной клинически выраженной COVID-19, подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2 (ПЦР в реальном времени), были выявлены эпизоды венозных тромбозов различных локализаций, и 141 пациент группы сравнения в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст – 37 лет), у кого после перенесенной инфекции данных эпизодов не наблюдалось. Количество пациентов и индивидуумов группы сравнения, разделенных по тяжести перенесенного COVID-19 согласно анамнестическим данным, представлено в табл. 1.

Критерии исключения: пациенты, которые перенесли инфицирование SARS-CoV-2 бессимптомно, а также в крайне тяжелой форме, которым потребовалась ИВЛ в ОПИТ. Также в критерии исключения вошли широко распространенные заболевания, для этиопатогенеза которых характерны потенциальные нарушения в системе свертывания крови: артериальная гипертензия, атеросклероз (по данным УЗДГ), а также сахарный диабет 2-го типа. Из исследования исключались пациенты с гиперхолестеринемией и с индексом атерогенности выше верхней референтной границы – 3,5.

ДНК выделялась из периферической крови с использованием набора реагентов «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК технология»). Молекулярно-генетическое исследование генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) проводилось методом ПЦР в реальном

**Таблица 1**  
**Распределение пациентов с венозными тромбозами и индивидуумов группы сравнения по степени тяжести перенесенного COVID-19**

**Table 1**  
**Distribution of patients with venous thrombosis and individuals of the comparison group according to COVID-19 severity**

Степень тяжести перенесенного COVID-19	Пациенты	Группа сравнения
Легкая	88	72
Средняя	77	64
Тяжелая	7	5
Всего	172	141

времени с анализом кривых плавления с применением набора «Кардиогенетика Тромбофилия» («ДНК-технология») на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет результатов ПЦР проводились автоматически программным обеспечением для амплификатора. Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов генов свертывающей системы с венозными тромбозами использовались четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов OR как критерия ассоциации с расчетом доверительного интервала CI. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 8.0.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа ассоциации отдельных генетических вариантов с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли COVID-19, связь с данной патологией была установлена для генетических вариантов F2 20210G>A, F5 1691G>A, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C.

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F2 20210G>A в группе сравнения и в исследуемой выборке представлены в табл. 2.

Проанализированы частоты генотипов GG и GA+AA в исследуемой и контрольной выборках. Для суммы генотипов AA+GA OR составил 4,62 (CI 1,62–13,23, P<0,0062). Для частого генотипа GG OR=0,89 (CI 0,90–0,98, P>0,1246). Из представленных данных видно, что гетерозиготный и гомозиготный генотипы по генетическому варианту F2 20210G>A гена протромбина ассоциируются с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли COVID-19.

**Таблица 2**  
Частотное распределение генотипов генетического варианта F2 20210G>A в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

**Table 2**  
Frequency distribution of F2 20210G>A genetic variant genotypes in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Генотип	GG (частый генотип) (%)	GA (гетерозиготный генотип) (%)	AA (редкий генотип) (%)	Общее количество
Пациенты	152 (88,3)	19 (11,0)	1 (0,7)	172
Группа сравнения	140 (99,3)	1 (0,7)	0 (0)	141
P	>0,1246	<0,0062		

**Таблица 3**  
Частотное распределение генотипов генетического варианта F5 1691G>A в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

**Table 3**  
Frequency distribution of F5 1691G>A genetic variant genotypes in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Генотип	GG (частый генотип) (%)	GA (гетерозиготный генотип) (%)	AA (редкий генотип) (%)	Общее количество
Пациенты	154 (89,5)	16 (9,3)	2 (1,2)	172
Группа сравнения	138 (97,8)	3 (2,2)	0 (0)	141
P	>0,1356	<0,0072		



Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F5 1691G>A в группе сравнения и в исследуемой выборке представлены в табл. 3.

Нами также проанализированы частоты генотипов GG и GA+AA в исследуемой выборке и в группе сравнения. Для суммы генотипов AA+GA OR составил 4,92 (CI 1,48–16,36, P<0,0072). Для частого генотипа GG OR=0,92 (CI 0,86–0,97, P>0,1356). Из оценки полученных данных следует, что гетерозиготный и гомозиготный генотипы по мутации Лейдена также ассоциируются с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, причем степень ассоциации выше, чем у генетического варианта F2 20210G>A гена протромбина. Таким образом, гены двух ключевых компонентов системы гемостаза ассоциированы с повышенным риском тромбообразования после перенесенного COVID-19, что подтверждает ключевую роль нарушений свертывания в патогенезе данной инфекции.

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGA2 807C>T в группе сравнения и в исследуемой выборке представлены в табл. 4.

Были проанализированы частоты генотипов CC, CT и TT в исследуемой выборке и в группе сравнения. Показано, что для редкого генотипа TT OR=3,08 (CI 1,86–5,09, P<0,0074, для гетерозиготного генотипа CT OR=0,47 (CI 0,34–0,66), для частого генотипа CC OR=0,92 (CI 0,71–1,2). Таким образом, мы видим, что редкий генотип генетического варианта ITGA2 807C>T ассоциирован с венозными тромбозами у лиц, перенесших COVID-19. Интересно, что гетерозиготный генотип по данному генетическому варианту показывает протективный эффект. Ранее ассоциация данного варианта

**Таблица 4**  
**Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGA2 807C>T в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения**

**Table 4**  
**Frequency distribution of ITGA2 807C>T genetic variant genotypes in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group**

Генотип	CC (частый генотип) (%)	CT (гетерозиготный генотип) (%)	TT (редкий генотип) (%)	Общее количество
Пациенты	74 (43,0)	38 (30,0)	60 (27,0)	172
Группа сравнения	59 (41,8)	66 (46,8)	16 (11,4)	141
P	>0,1646	>0,2356	<0,0074	

**Таблица 5**  
**Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGB3 1565 T>C в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения**

**Table 5**  
**Frequency distribution of ITGB3 1565 T>C genetic variant genotypes in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group**

Генотип	TT (частый генотип) (%)	TC (гетерозиготный генотип) (%)	CC (редкий генотип) (%)	Общее количество
Пациенты	94 (54,7)	55 (32,0)	23 (13,3)	172
Группа сравнения	95 (67,4)	42 (30,0)	4 (2,6)	141
P	> 0,0231	>0,6771	<0,001	

гена интегрин  $\alpha$ -2 была установлена только у взрослых пациентов с отягощенным анамнезом по тромбофилическим состояниям без привязки к перенесенной новой коронавирусной инфекции [14, 15].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGB3 1565 T>C в группе сравнения и в исследуемой выборке представлены в табл. 5.

После анализа частот генотипов TT, TC и CC в выборке с венозными тромбозами пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию, и в группе сравнения получились следующие результаты: для редкого генотипа CC OR=4,71 (CI 1,67–13,31, P<0,001); для гетерозиготного TC OR=1,07 (CI 0,77–1,50, P>0,6771); для частого TT OR составил 0,81 (CI 0,68–0,97, P>0,0231).

Таким образом, для данного генетического варианта ассоциация выявляется только для редкого гомозиготного генотипа CC. Ген ITGB3 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к тромбозам у пациентов, которые перенесли COVID-19. Ранее ассоциацию данного генетического варианта с тромбозами уже выявляли у взрослых пациентов, причем часто с сопутствующими заболеваниями, например, с онкологической патологией, но также без учета перенесенной новой коронавирусной инфекции [16].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена ассоциация 4 генетических вариантов (F220210G>A, мутация Лейдена, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов, которые переболели новой коронавирусной инфекцией. Следовательно, данные гены вносят вклад в наследственную предрасположенность к данной патологии и действуют в этиопатогенетической связке с вирусом SARS-CoV-2. Характерно, что ассоциацию показали гены интегринов, которые являются гликопротеинами тромбоцитарной мембраны. Можно предположить, что возникающая при новой коронавирусной инфекции гипоксия, особенно при тяжелом ее течении, может вызывать повреждения мембраны тромбоцитов, что в совокупности с определенными генетическими вариантами генов данных белков повышает риск тромбообразования.

Резюмируя, следует отметить, что молекулярно-генетический анализ мутации Лейдена, вариантов F2 20210G>A, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C целесообразно рекомендовать к исследованию пациентов, перенесших клинически выраженную инфекцию SARS-CoV-2, в качестве теста на предрасположенность к венозным тромбозам, что важно для профилактики данной патологии.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC, 2020 Apr 23. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>.
2. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* [Internet]. MDPI AG, 2020 Mar 4;9(3):186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Center for Systems Science and Engineering. CoronavirusCOVID-19 global cases. Johns Hopkins University. Accessed 3 Apr 2020. <https://coronavirus.sjhu.edu/map.html>
4. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, 2020. Accessed 3 Apr 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
5. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. Elsevier BV; 2020 Apr;525(1):135–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.



6. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC); 2020 Jan 23;25(3). DOI: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045.
7. Xie C., Jiang L., Huang G., et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2020 Apr;93:264–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>
8. Peng X., Xu X., Li Y., et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Mar 3;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
9. Perevezentsev O., Mamedov I., Krapivkin A. Association of SARS-CoV-2 Carriage with Arginine Hypermethylated Forms Level in Blood Plasma as New Informative Biomarkers for Endothelial Dysfunction. *Laboratory Diagnostics Eastern Europe*, 2024;13(2):209–218. <https://doi.org/10.34883/PL.2024.13.2.001> (in Russ.)
10. Safina D.R., Gismatullina E.I., Esin R.G. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):128–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128>
11. Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis. *Tromboz, gemostazirologiya*. 2007;3:32–40. (In Russ.)
12. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006 Sep 12;4:15. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
13. Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., et al. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;17:896–901. (In Russ.)
14. Weng Z., Li X., Li Y., et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e78093. doi: 10.1371/journal.pone.0078093.
15. Arterial Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Oct 7;5(Suppl 2):e12589. doi: 10.1002/rth2.12589.
16. Gunathilake K.M., Sirisena U.N., Nisansala P.K., et al. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015 Sep;31(3):356–61. doi: 10.1007/s12288-014-0452-7. Epub 2014 Sep 2.