

УДК 616-06+616.151.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45><https://elibrary.ru/HEGGAZ>

Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3*

Леонид Игоревич Кадников✉, Надежда Владимировна Изможерова,
Артём Анатольевич Попов, Ирина Петровна Антропова,
Елена Владимировна Кудрявцева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ kadn-leonid@mail.ru

Аннотация

Введение. Полиморфизм С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3* оказывает влияние на развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний и может утяжелять состояние пациентов с COVID-19.

Цель работы — определить структуру полиморбидности у пациентов с коронавирусной инфекцией и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3*.

Материалы и методы. Проведено исследование «случай — контроль»: группа 1 — 25 пациентов с COVID-19; группа 2 — 25 пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом (ОКС). Группы соизмеримы по возрасту, объему поражения легких, индексу массы тела, длительности пребывания в стационаре. Генетическое исследование выполнено с помощью детектирующего амплификатора DTPRIME (ДТ-96).

Результаты. Хроническая сердечная недостаточность в группе 1 встречалась у 6 пациентов с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 8 — с СТ и ТТ; группе 2 — 12 и 7 соответственно ($p = 0,036$). Острый инфаркт миокарда в анамнезе в группе 1 имел 1 пациент с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 0 — с СТ и ТТ; группе 2 — 2 и 9 соответственно ($p < 0,001$). Ожирение наблюдалось в группе 1 у 8 пациентов с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 1 — с СТ и ТТ; группе 2 — 7 и 3 соответственно ($p = 0,006$). Полиморфизм *ITGB3* Т1565С не оказывал влияния на полиморбидность.

Обсуждение. Отмечено существование тесной связи между полиморфизмом С807Т гена *ITGA2* и развитием повторного, после перенесенного инфаркта миокарда, поражения сердечной мышцы и хронической сердечной недостаточности на фоне системного воспалительного процесса, гиперактивации тромбоцитарного звена гемостаза и фиброза. Влияние *ITGA2* С807Т на ожирение требует дальнейшего изучения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии полиморфизма С807Т гена *ITGA2* и отсутствии влияния полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* на полиморбидность пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, интегрин, *ITGA2*, *ITGB3*, острый коронарный синдром, полиморбидность

Конфликт интересов. Н.В. Изможерова и А.А. Попов — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с критериями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3* / Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 45–57. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>. EDN: <https://elibrary.ru/HEGGAZ>.

Assessment of Multimorbidity in Patients with COVID-19 and Polymorphisms C807T of the *ITGA2* Gene and T1565C of the *ITGB3* Gene

Leonid I. Kadnikov✉, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov,
Irina P. Antropova, Elena V. Kudryavtseva

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ kadn-leonid@mail.ru

Abstract

Introduction. *ITGA2* gene C807T and *ITGB3* gene T1565C polymorphisms influence the development of cardiovascular conditions and may worsen the condition of patients with COVID-19.

The aim of this study was to evaluate the multimorbidity in COVID-19 patients with *ITGA2* gene C807T and *ITGB3* gene T1565C polymorphisms.

Materials and methods. The case-control study was conducted: group 1 included 25 patients with COVID-19; group 2 — 25 patients with COVID-19 and acute coronary syndrome. The groups were adjusted by age, volume of lung lesions, body mass index, terms of hospital stay. The genetic study was performed on a DTprime (DT-96) detection amplifier.

Results. In Group 1, chronic heart failure occurred in 6 CC patients of *ITGA2* gene, 8 — with T allele; in Group 2 — 12 and 7 patients, respectively ($p = 0.036$). Previous acute myocardial infarction occurred in 1 CC patient, no persons with T allele; in Group 2 — 2 and 9 cases, respectively ($p < 0.001$). In Group 1, obesity occurred in 8 CC patients, 1 — with T allele; in Group 2 — 7 and 3 cases, respectively ($p = 0.006$). The *ITGB3* gene polymorphism had no effect on the multimorbidity.

Discussion. There is a close connection between the *ITGA2* (C807T) polymorphism and the development of recurrent myocardial infarction and chronic heart failure against the background of the existing systemic inflammatory process, platelet hyperactivation and fibrosis.

Conclusion. The data obtained indicate a significant influence of *ITGA2* (C807T) gene polymorphism and the absence of an influence of *ITGB3* (T1565C) gene polymorphism on the multimorbidity of patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, integrin, *ITGA2*, *ITGB3*, acute coronary syndrome, multimorbidity

Conflict of interest. Nadezhda V. Izmozherova and Artem A. Popov are an editorial board members of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the criteria of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Kadnikov LI, Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kudryavtseva EV. Assessment of multimorbidity in patients with COVID-19 and polymorphisms C807T of the *ITGA2* gene and T1565C of the *ITGB3* gene. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):45–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>. EDN: <https://elibrary.ru/HEGGAZ>.

© Кадников Л. И., Изможерова Н. В., Попов А. А., Антропова И. П., Кудрявцева Е. В., 2024

© Kadnikov L. I., Izmozherova N. V., Popov A. A., Antropova I. P., Kudryavtseva E. V., 2024

Список сокращений

ИМТ — индекс массы тела

ОКС — острый коронарный синдром

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ACE — ангиотензинпревращающий фермент (*англ.* Angiotensin-Converting Enzyme)

С — цитозин (*англ.* Cytosine)

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019)

GP — гликопротеин (*англ.* Glycoprotein)

ITGA2 — интегрин альфа 2 (*англ.* Integrin Alpha 2)

ITGB3 — интегрин бета 3 (*англ.* Integrin Beta 3)

Me — медиана (*англ.* Median)

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа (*англ.* Plasminogen Activator Inhibitor 1)

Q₁, Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

RGD — аргинилглициласпарагиновая (Arg-Gly-Asp) кислота

SARS-CoV — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2)

T — тимин (*англ.* Thymine)

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2, SARS-CoV-2), с клиническими проявлениями, варьирующимися от бессимптомного носительства до тяжелых форм, требующих госпитализации и интенсивной терапии. Тяжелые формы COVID-19 нередко сопровождаются выраженной воспалительной реакцией и повышенной коагуляционной активностью за счет нарушения регуляции иммунной системы, что приводит к системным процессам и опасным для жизни осложнениям, таким как острый респираторный дистресс-синдром, острые заболевания сердца и почек, тромбоэмболические явления, септический шок и полиорганная недостаточность [1]. Предрасположенность к развитию этих серьезных осложнений индивидуальна и является результатом комплексного взаимодействия, включающего в себя несколько факторов: эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, а также сопутствующие заболевания и генетические факторы риска [2, 3].

Сердечно-сосудистые осложнения и тромботические события являются наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, страдающих COVID-19 [4]. Фактором, способствующим их развитию, является генетическая предрасположенность [3]. В настоящее время наиболее изученным является полиморфизм генов *ACE1* и *ACE2*, кодирующих ангиотензинпревращающие ферменты 1 и 2 (*англ.* Angiotensin-Converting Enzyme). Доказано, что *ACE2* является клеточным рецептором, участвующим в связывании SARS-CoV-2 со слизистой оболочкой носоглотки [5].

Сложность клинического течения COVID-19 и наличие сопутствующих патологий среди пациентов с инфекцией указывает на возможное влияние других генетических факторов риска [3]. Влияние на развитие артериальных тромботических событий и наличие сопутствующих патологий у пациентов с COVID-19 полиморфизма таких генов, как *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена 1 типа — *англ.* Plasminogen Activator Inhibitor 1), *ITGA2* (интегрин альфа 2 — *англ.* Integrin Alpha 2), *ITGB3* (интегрин бета 3 — *англ.* Integrin Beta 3), изучалось в очень ограниченном числе исследований [6, 7].

Интегрины непосредственно участвуют в развитии инфекции SARS-CoV-2, поскольку шиповый белок SARS-CoV-2 имеет RGD-последовательность (аргинилглициласпарагино-

вая (Arg-Gly-Asp) кислота), которая является основным структурным элементом пептидов внеклеточного матрикса и отвечает за связывание с интегринами. RGD-последовательность присутствует на поверхности белка-шипа рядом с областью связывания рецептора ACE2, что облегчает проникновение вируса в эпителиоподобные клетки. При этом эта последовательность отсутствует у других коронавирусов [8].

Помимо этого, выявлено влияние полиморфизма C807T гена *ITGA2* и T1565C гена *ITGB3* на развитие и декомпенсацию различных патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ожирение, злокачественные новообразования [9–12].

Цель исследования — определить структуру полиморбидности у пациентов с COVID-19 и полиморфизмами C807T гена *ITGA2* и T1565C гена *ITGB3*.

Материалы и методы

Проведено исследование «случай — контроль»: в группу 1 включено 25 пациентов с COVID-19; группу 2 — 25 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и COVID-19. Группы были сопоставимы по возрасту, объему поражения легких при COVID-19 (по данным компьютерной томографии), индексу массы тела (ИМТ) и длительности пребывания в стационаре. Пациенты находились на лечении в Центральной городской клинической больнице № 24 (Екатеринбург). Исследование проводилось с марта 2022 г. по декабрь 2023 г. Критерий включения пациентов в исследование: совершеннолетние лица мужского и женского пола, инфицированные вирусом SARS-CoV-2. Критерии исключения: несовершеннолетние пациенты, лица без COVID-19. У всех исследуемых лиц получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 определялось методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа и выявлением поражения легких (по данным компьютерной томографии). Диагноз ОКС подтверждался данными физикального обследования, количественным определением тропонина, биохимических параметров повреждения миокарда (аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа МВ, лактатдегидрогеназа) и данными проведения электрокардиографического и коронарографического исследований. Генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с помощью детектирующего амплификатора DTprime (ДТ-96). Наличие сопутствующих заболеваний определялось методом опроса. Выполнен анализ наличия у пациентов следующих патологических состояний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, стабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в анамнезе, нестабильной стенокардии в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, цереброваскулярной болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 59 мл/мин.), избыточного веса, ожирения, анемии.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программного продукта Statistica 13.0. Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью теста Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде медианы (англ. Median, Me), первого

и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles) — $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнительный анализ количественных непараметрических показателей проводился с помощью критериев Манна — Уитни (для сравнения двух групп) и Краскела — Уоллиса (для сравнения четырех подгрупп); качественных — с помощью χ^2 -критерия Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера (при 5 и менее показателях в ячейках четырехпольной таблицы). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$. При проведении апостериорных попарных сравнений двух из четырех подгрупп вводилась поправка Бонферрони; при $p < 0,008$ (3) различия считались статистически значимыми. Этот уровень значимости получен путем деления исходного уровня значимости (0,050) на количество сравнений, т. е. $p = 0,050 : 6 = 0,008$ (3). Распределение частот аллелей по закону Харди — Вайнберга рассчитывалось посредством использования онлайн-калькулятора¹.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, которые были включены в исследование. Так, в группах наблюдались различия по частоте встречаемости лиц мужского и женского пола: в группе 1 мужчин меньше (52 %), чем в группе 2 (84 %) ($p = 0,015$). По возрасту, ИМТ, объему поражения легких (по данным компьютерной томографии), систолическому и диастолическому артериальному давлению, частоте дыхательных движений, индексу полиморбидности Чарльсон (*англ.* Charlson) и длительности пребывания в стационаре группы сопоставимы. Исключение составила частота сердечных сокращений — у пациентов группы 1 она была больше по сравнению с группой 2. У всех пациентов группы 2 во время госпитализации использованы антиагреганты (100 %) и антикоагулянты (100 %) в отличие от пациентов группы 1 (12 % ($p < 0,001$) и 84 % ($p = 0,037$) соответственно). Глюкокортикостероиды чаще назначались пациентам группы 1 (44 %), чем группы 2 (8 %) ($p = 0,004$).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 (COVID-19), $n = 25$	Группа 2 (COVID-19 + ОК), $n = 25$	p
Демографические показатели			
Возраст, годы ($Me [Q_1; Q_3]$)	58,0 [50,0; 64,0]	62,0 [58,0; 64,0]	0,176
Мужской пол, абс./общ. (%)	13/25 (52)	21/25 (84)	0,015**
Женский пол, абс./общ. (%)	12/25 (48)	4/25 (16)	0,015**
Измеряемые показатели ($Me [Q_1; Q_3]$)			
ИМТ, $кг/м^2$	26,9 [22,4; 34,4]	29,4 [24,6; 35,2]	0,373
Объем поражения легких по данным компьютерной томографии, %	15 [5; 25]	12,5 [0; 35]	0,785
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 [120; 149]	134 [130; 150]	0,418
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [79; 90]	0,441
Частота сердечных сокращений, мин.	100 [90; 110]	76 [67; 83]	<0,001*
Частота дыхательных движений, мин.	20 [18; 22]	18 [18; 20]	0,079
Индекс полиморбидности Чарльсон, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 5]	0,718

¹ Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles // Had2Know. URL: <https://clck.ru/3EZ6cD> (date of access: 08.06.2024); Chi-Square Test Calculator // Had2Know. URL: <https://clck.ru/3EZ6g6> (date of access: 08.06.2024).

Окончание табл. 2

Параметр	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25	Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25	<i>p</i>
Длительность пребывания в стационаре, дни	9,5 [7,5; 14,0]	10,5 [8,0; 13,0]	0,255
Терапия, абс./общ. (%)			
Антиагреганты	3/25 (12)	25/25 (100)	<0,001*
Антикоагулянты	21/25 (84)	25/25 (100)	0,037*
Глюкокортикостероиды	11/25 (44)	2/25 (8)	0,004*

Примечания: * различие двух групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна — Уитни; ** различие двух групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

Далее произведена оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C) (табл. 2). Распределение частот аллелей *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C) в группах 1 и 2 подчинялось закону Харди — Вайнберга: *ITGA2* (C807T) — $\chi^2 = 0,164$; $p = 0,686$ и $\chi^2 = 2,334$; $p = 0,127$ соответственно; *ITGB3* (T1565C) — $\chi^2 = 0$; $p = 1,000$ и $\chi^2 = 0,465$; $p = 0,495$ соответственно.

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфных вариантов
генов *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C)

Ген	Вариант	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Двусторонний точный критерий Фишера
		Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
ITGA2 (C807T)	1. CC	12/25 (48)		12/25 (48)		1 : 2 : 3 = 0,697
	2. CT	10/25 (40)	13/25 (52)*	8/25 (32)	13/25 (52)*	
	3. TT	3/25 (12)		5/25 (20)		
ITGB3 (T1565C)	4. TT	16/25 (64)		19/25 (76)		4 : 5 : 6 = 0,462
	5. TC	8/25 (32)	9/25 (36)†	6/25 (24)	6/25 (24)†	
	6. CC	1/25 (4)		0/25 (0)		

Примечания: * общее количество пациентов с вариантами CT и TT гена *ITGA2* (C807T) в группе; † общее количество пациентов с вариантами TC и CC гена *ITGB3* (T1565C) в группе.

В исследуемых группах аллель T гена *ITGA2* (C807T), ассоциированная с повышенным риском тромботических событий, встречалась одинаково часто — у 13 человек (52 %) ($p = 1,000$).

В группе 1 аллель C гена *ITGB3* (T1565C), также способствующая более высокому риску возникновения тромботических событий, встречалась у 9 человек (36 %), группе 2 — 6 (24 %) ($p = 0,355$).

На следующем этапе исследования в изучаемых группах проведен анализ полиморбидности пациентов с учетом деления на подгруппы в зависимости от наличия аллели, способствовавшей риску возникновения тромботических событий (табл. 3, 4).

Индекс полиморбидности Чарльсон среди исследуемых групп не различался: у пациентов группы 1 с вариантом CC гена *ITGA2* (C807T) составил 4,0 [2,5; 4,5] балла; вариантами, имеющими аллель T, — 4,0 [3,0; 4,0] балла; группы 2 — 4,0 [3,0; 5,0] и 4,0 [2,0; 5,0] балла соответственно ($p = 0,796$).

Таблица 3

Анализ полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена *ITGA2* (C807T)

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. СС, <i>n</i> = 12	2. Вар. СТ и ТТ, <i>n</i> = 13	3. Вар. СС, <i>n</i> = 12	4. Вар. СТ и ТТ, <i>n</i> = 13	
Артериальная гипертензия	7/12 (58)	10/13 (77)	12/12 (100)	11/13 (85)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,079
Хроническая сердечная недостаточность	6/12 (50)	8/13 (62)	12/12 (100)	7/13 (54)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,036* 1 : 2 = 0,561 1 : 3 = 0,005** 2 : 4 = 0,691 3 : 4 = 0,007**
Фибрилляция предсердий	4/12 (33)	3/13 (23)	2/12 (17)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,171
Стабильная стенокардия	1/12 (8)	2/13 (15)	1/12 (8)	2/13 (15)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,899
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	1/12 (8)	0/13 (0)	2/12 (17)	9/13 (69)	1 : 2 : 3 : 4 < 0,001* 1 : 2 = 0,288 1 : 3 = 0,537 2 : 4 < 0,001** 3 : 4 = 0,008**
Нестабильная стенокардия в анамнезе	0/12 (0)	0/13 (0)	1/12 (8)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,554
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0/12 (0)	0/13 (0)	2/12 (17)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,086
Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия	1/12 (8)	1/13 (8)	2/12 (17)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,853
Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	0/12 (0)	1/13 (8)	1/12 (8)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,554
Сахарный диабет 2 типа	4/12 (33)	4/13 (31)	4/12 (33)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,378
Дислипидемия	0/12 (0)	0/13 (0)	2/12 (17)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,253
Бронхиальная астма	1/12 (8)	0/13 (0)	1/12 (8)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,521
Хроническая обструктивная болезнь легких	1/12 (8)	1/13 (8)	2/12 (17)	3/13 (23)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,635
Хроническая болезнь почек (СКФ ≤59 мл/мин.)	6/12 (50)	3/13 (23)	3/12 (25)	4/13 (31)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,468
Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9)	3/12 (25)	1/13 (8)	3/12 (25)	5/13 (38)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334
Ожирение (ИМТ ≥30,0)	8/12 (67)	1/13 (8)	7/12 (58)	3/13 (23)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,006* 1 : 2 = 0,002** 1 : 3 = 0,673 2 : 4 = 0,277 3 : 4 = 0,072
Анемия	1/12 (8)	2/13 (15)	0/12 (0)	2/13 (15)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,530

Примечания: * различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера; ** значимое различие подгрупп пациентов при $p < 0,008$ (3), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

Выявлено, что хроническая сердечная недостаточность при носительстве варианта СС в 2 раза чаще встречалась у пациентов группы 2, чем группы 1 ($p = 0,005$). В группе 2 эта патология чаще встречалась у больных с вариантом СС, чем с вариантами СТ и ТТ ($p = 0,007$).

Острый инфаркт миокарда в анамнезе в группе 2 выявлен в 4 раза чаще у пациентов с вариантами СТ и ТТ по сравнению с гомозиготным вариантом СС ($p = 0,008$). Пациенты группы 2, имеющие минорную аллель Т, также чаще имели эту патологию в анамнезе по сравнению с пациентами группы 1 с вариантом СС и вариантами СТ и ТТ ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно).

Ожирение наблюдалось чаще у пациентов групп 1 и 2 с вариантом СС в 7 и 8 раз соответственно, чем у пациентов группы 1 с вариантами СТ и ТТ. По другим сопутствующим патологиям исследуемые группы в зависимости от наличия полиморфизма С807Т гена *ITGA2* статистически значимо не различались.

Индекс полиморбидности Чарльсон среди исследуемых групп не различался: у пациентов группы 1 с вариантом ТТ гена *ITGB3* (Т1565С) составил 4,0 [3,0; 4,5] балла; с вариантами, имеющими аллель С, — 4,0 [1,0; 4,0] балла; группы 2 — 4,0 [3,0; 5,0] и 4,5 [3,0; 5,0] балла соответственно ($p = 0,741$).

При сравнении четырех групп (табл. 4) выявлено статистически значимое различие по частоте ранее перенесенного инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С). Однако при проведении апостериорных попарных сравнений с использованием критерия Фишера с поправкой Бонферрони (значимость различий достоверна при $p < 0,008$ (3)) различий не выявлено. По другим сопутствующим патологиям исследуемые группы в зависимости от наличия полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* статистически значимо не различались.

Таблица 4

Анализ полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С)

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. ТТ, <i>n</i> = 16	2. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 9	3. Вар. ТТ, <i>n</i> = 19	4. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 6	
Артериальная гипертензия	11/16 (69)	6/9 (67)	17/19 (89)	6/6 (100)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,185
Хроническая сердечная недостаточность	10/16 (63)	4/9 (44)	14/19 (74)	5/6/(83)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,354
Фибрилляция предсердий	5/16 (31)	2/9 (22)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,256
Стабильная стенокардия	2/16 (13)	1/9 (11)	3/19 (16)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,780
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	1/16 (6)	0/9 (0)	8/19 (42)	3/6 (50)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,010* 1 : 2 = 0,444 1 : 3 = 0,018 2 : 4 = 0,016 3 : 4 = 0,734
Нестабильная стенокардия в анамнезе	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. ТТ, <i>n</i> = 16	2. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 9	3. Вар. ТТ, <i>n</i> = 19	4. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 6	
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334
Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия	2/16 (13)	0/9 (0)	2/19 (11)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,702
Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	1/16 (6)	0/9 (0)	1/19 (5)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,822
Сахарный диабет 2 типа	5/16 (31)	3/9 (33)	4/19 (21)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,803
Дислипидемия	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 =0,321
Бронхиальная астма	1/16 (6)	0/9 (0)	1/19 (5)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,822
Хроническая обструктивная болезнь легких	1/16 (6)	1/9 (11)	4/19 (21)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,641
Хроническая болезнь почек (СКФ ≤59 мл/мин.)	6/16 (38)	3/9 (33)	6/19 (32)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,830
Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9)	4/16 (25)	0/9 (0)	7/19 (37)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,191
Ожирение (ИМТ ≥30,0)	5/16 (31)	4/9 (44)	6/19 (32)	4/6 (21)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,408
Анемия	3/16 (19)	0/9 (0)	1/19 (5)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,372

Примечание: * различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера.

Обсуждение

Полиморфизм генов представляет собой изменения в последовательности нуклеотидов в генах, влияющие на функцию белков и биологические процессы в организме, способные играть ключевую роль в развитии различных соматических заболеваний [13].

Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов участвуют в образовании тромба, взаимодействии с лейкоцитами, играют важную роль в воспалении, которое сопровождается повреждением эндотелия сосудов и тромбозом. Многие гены таких рецепторов содержат полиморфизмы, часто встречающиеся в общей популяции, способные изменять функцию рецептора, а также уровень его экспрессии на поверхности тромбоцитов [14].

Ген *ITGA2*, находящийся на участке 5q11.2 хромосомы, кодирует аминокислотную последовательность $\alpha 2$ -цепи, которая является частью гетеродимерного гликопротеинового трансмембранного рецептора интегрин $\alpha 2\beta 1$ (англ. Glycoprotein Ia/IIa, GPIa/IIa), играющего важную роль в адгезии тромбоцитов к коллагену и другим компонентам межклеточного матрикса. В позиции 807 этого гена происходит замена азотистого основания цитозина (англ. Cytosine, C) на тимин (англ. Thymine, T). Наличие аллели Т сопряжено с повышением

уровня экспрессии GPIa/IIa, что приводит к увеличению активности тромбоцитов, скорости их адгезии и способствует возникновению артериального тромбоза [15]. Частота встречаемости минорной аллели Т в европейской популяции составляет до 35 % [14]. По данным литературы, носители аллели Т имеют повышенный риск развития тромботических артериальных событий, в т. ч. повторных, таких как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и окклюзия периферических артерий [16–18].

В нашем исследовании подтверждаются данные, приведенные в ранее опубликованных работах. Пациенты с COVID-19 + ОКС с аллелью Т имели инфаркт миокарда в анамнезе в 4 раза чаще в сравнении с той же группой с вариантом СС. Интересно отметить, что пациенты с COVID-19 без ОКС с аллелью Т не имели этой сердечно-сосудистой катастрофы в анамнезе вообще, а у лиц с вариантом СС был всего 1 случай. Это может указывать на непосредственное участие вируса в развитии повторного поражения сердечной мышцы на фоне имеющегося системного воспалительного процесса и гиперактивации тромбоцитов звена гемостаза [19].

Отсутствие ассоциации минорной аллели Т с частотой встречаемости хронической сердечной недостаточности и большую частоту встречаемости этого синдрома у исследуемых лиц с COVID-19 и ОКС с вариантом СС можно объяснить имеющимся измененным влиянием патологии на функцию сердца, уровнем фиброза и воспалительного процесса у представленной когорты пациентов.

Известно, что пациенты с ожирением более подвержены риску заражения вирусом SARS-CoV-2 [20] и возникновению острого коронарного синдрома [21]. Минорная аллель Т не оказывала влияние на предрасположенность к ожирению, поскольку большая частота встречаемости ожирения наблюдалась у пациентов с вариантом СС (при COVID-19 как без ОКС, так и с ОКС) по сравнению с пациентами с COVID-19, имеющими аллель Т.

Данных о влиянии полиморфизма С807Т гена *ITGA2* на развитие и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, а также предрасположенность лиц к ожирению в литературе не найдено. В связи с этим ген *ITGA2* представляет интерес для изучения его роли в патогенезе хронической сердечной недостаточности и влияния полиморфных вариантов на ожирение.

Ген *ITGB3*, находящийся на участке 17q21.32 хромосомы, кодирует субъединицу бета-3 комплекса $\alpha\text{IIb}\beta_3$. В позиции 1565 этого гена происходит замена азотистого основания Т на С. Частота встречаемости минорной аллели С в европейской популяции составляет 8–15 % [22]. *ITGB3*, также известный как тромбоцитарный GPIIb/IIIa, в комплексе с GPIIb является ключевым рецептором фибриногена на поверхности тромбоцитов. Полиморфизм Т1565С в гене *ITGB3* приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в позиции 59 белка GPIIb/IIIa [22]. Носители этой аллели могут иметь более выраженную агрегацию тромбоцитов, что потенциально увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, таких как острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения [23, 24].

В нашем исследовании полиморфизм Т1565С гена *ITGB3* не оказывал влияния на полиморбидность, исключая наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов исследуемых групп в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С). При этом значимые различия определялись только при одновременном сравнении всех четырех групп. В связи с этим можно сделать вывод, что полиморфные варианты гена *ITGB3* (Т1565С) у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС не оказывают влияния на наличие сопутствующих заболеваний.

Заключение

Полиморфизм С807Т гена *ITGA2* ассоциирован с наличием у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда в анамнезе и ожирения. Хроническая сердечная недостаточность чаще выявлялась у пациентов с COVID-19 + ОКС с вариантом СС, а инфаркт миокарда — у той же группы с вариантами СТ и ТТ. В свою очередь, ожирение чаще наблюдалось у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС с вариантом СС.

Полиморфизм Т1565С гена *ITGB3* не оказывал влияния на полиморбидность исследуемых лиц, исключая наличие инфаркта миокарда в анамнезе, по этому признаку различия определялись только при сравнении четырех групп.

Полученные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии вируса и значимом влиянии полиморфизма С807Т генов *ITGA2* и отсутствии влияния полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* на полиморбидность пациентов с COVID-19.

Список литературы | References

1. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *British Medical Journal*. 2021;372:n436. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.
2. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, Orasan OH, Lazar AL, Buchman C, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 — mechanisms and therapeutic targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:8671713. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8671713>.
3. Burlacu A, Genovesi S, Popa IV, Crisan-Dabija R. Unpuzzling COVID-19 prothrombotic state: Are pre-existing thrombophilic risk profiles responsible for heterogenous thrombotic events? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620952884. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029620952884>.
4. Maitz T, Parfianowicz D, Wojtek A, Rajeswaran Y, Vyas AV, Gupta R. COVID-19 cardiovascular connection: A review of cardiac manifestations in covid-19 infection and treatment modalities. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(8):101186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101186>.
5. Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(4):e2323. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2323>.
6. Siekacz K, Kumor-Kisielewska A, Miłkowska-Dymanowska J, Pietrusińska M, Bartczak K, Majewski S, et al. Soluble ITGA α and ITGB β integrin subunits are involved in long-term pulmonary complications after COVID-19 infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(1):342. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010342>.
7. Fevraleva I, Mamchich D, Vinogradov D, Chabaeva Y, Kulikov S, Makarik T, et al. Role of genetic thrombophilia markers in thrombosis events in elderly patients with COVID-19. *Genes*. 2023;14(3):644. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030644>.
8. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research*. 2020;177:104759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104759>.
9. Muslimova EF, Rebrova TY, Afanasiev SA, Sergienko TN, Repin AN. The association of ITGB3 gene and NOS3 gene with the severity of coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):302–308. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM7875>.
10. Zotova TY, Myandina GI, Frolov VA, Komarova AG, Zotov AK. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(8):22–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qwqvxlx>.
11. Gerger A, Hofmann G, Langsenlehner U, Renner W, Weitzer W, Wehrschütz M, et al. Integrin α -2 and β -3 gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009;24(2):159–163. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0587-9>.
12. Chen J, Liu NN, Li JQ, Yang L, Zeng Y, Zhao XM, et al. Association between ITGA2 C807T polymorphism and gastric cancer risk. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(23):2860–2866. PMID: <https://pubmed.gov/21734795>.
13. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>.
14. Simou M, Kouskouni E, Vitoratos N, Economou E, Creatsas G. Polymorphisms of platelet glycoprotein receptors and cell adhesion molecules in fetuses with fetal growth restriction and their mothers as detected with pyrosequencing. *In Vivo*. 2017;31(2):243–249. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11052>.

15. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, Levertov S, Müller K, Droppa M, et al. GPlap polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:52. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>.
16. Huang XY, Fu WJ, Mei ZZ, Yu YL, Huang YH, Lin H, et al. Association between platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis in a separate ethnic group. *Cellular and Molecular Biology*. 2017;63(11):111–115. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.11.19>.
17. Pina-Cabral LB, Carvalhais V, Mesquita B, Escórcio C, Silva PF, Pinto P, et al. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(9):727–735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.015>.
18. Herm J, Hoppe B, Siegerink B, Nolte CH, Koscielnny J, Haeusler KG. A prothrombotic score based on genetic polymorphisms of the hemostatic system differs in patients with ischemic stroke, myocardial infarction, or peripheral arterial occlusive disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:39. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00039>.
19. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Sayfutdinov TM, Kadnikov LI, Shambatov MA, et al. Features of platelet link of hemostasis in novel coronavirus disease COVID-19. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2022;(3):15–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25555/THR.2022.3.1026>.
20. Lino RS, Silva MSP, Jesus DS, Macedo RC, Lagares LS, Santos FNAD, et al. Molecular aspects of COVID-19 and its relationship with obesity and physical activity: A narrative review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023;141(1):78–86. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.1038.R1.06072022>.
21. Menezes Fernandes R, Mota T, Costa H, Bispo J, Azevedo P, Bento D, et al. Premature acute coronary syndrome: Understanding the early onset. *Coronary Artery Disease*. 2022;33(6):456–464. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001141>.
22. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kadnikov LI, Ispavsky VE, Shambatov MA, et al. The role of the T1565C gene polymorphism encoding integrin beta 3 in the development of thrombotic events and its influence on the efficiency of anti-platelet therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya Terapiya*. 2023;67(2):94–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.02.94-105>.
23. Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Barbieri L, Giovine GD, Nardin M, et al. Relationship between glycoprotein IIIa platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease. *Angiology*. 2015;66(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319714524296>.
24. Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e100239. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100239>.

Информация об авторах

Леонид Игоревич Кадников — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kadn-leonid@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: aip.hemolab@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Information about the authors

Leonid I. Kadnikov✉ — Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kadn-leonid@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Director, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Artem A. Popov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: art_popov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Irina P. Antropova — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: aip.hemolab@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Рукопись получена: 13 июня 2024. Одобрена после рецензирования: 8 августа 2024. Принята к публикации: 10 ноября 2024.

Received: 13 June 2024. Revised: 8 August 2024. Accepted: 10 November 2024.