

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИЗМЕНЕНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М. В. Осиков^{1,2}, В. Н. Антонов^{2,3}, С. О. Зотов^{1,3}✉¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия² Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия³ Областная клиническая больница № 3, Челябинск, Россия

COVID-19 характеризуется диффузным альвеолярным повреждением легких (COVID-19-АПЛ). Особого внимания заслуживают изменения гемостаза при COVID-19, проявлениями которых выступают венозные и артериальные тромбозы. Проблема особенно актуальна у больных с сахарным диабетом. Цель наблюдательного исследования — оценить роль полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2* и *GP1BA* в изменении агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-АПЛ в сочетании с сахарным диабетом второго типа (СД 2). В контрольную группу вошли клинически здоровые добровольцы (группа 1; $n = 22$). В зависимости от наличия СД 2 больные с COVID-19-АПЛ поделены на группы: группа 2 без СД 2 ($n = 52$) и группа 3 с СД 2 ($n = 56$). Агрегацию тромбоцитов оценивали на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «АЛАТ-2», в качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 2,5 мкг/мл, коллаген 2,0 мкг/мл, адреналин 5 мкг/мл и ристомидин 7,5 мг/мл. Скорость формирования агрегатов при индукции АДФ у больных с COVID-19-АПЛ и СД 2 выше у носителей Т/С- и С/С-вариантов по сравнению с Т/Т-вариантом на 14 и 23% по медиане ($p < 0,05$). Полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции в Buccalном соскобе эпителия. В группе больных COVID-19-АПЛ без СД 2 в зависимости от полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* при вариантах С/Т и Т/Т по сравнению с С/С ускоряется коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов — на 55 и 49% соответственно ($p < 0,05$); при COVID-19-АПЛ с СД 2 у носителей Т/Т-варианта скорость коллаген-индуцированной агрегации выше на 30% по сравнению с носителями С/С-варианта ($p < 0,05$). Вывод: у больных COVID-19-АПЛ и СД 2 наличие мутантного аллеля Т полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* и аллеля С полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* увеличивает скорость коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоциты, агрегация, полиморфизмы, генотип, аллели**Вклад авторов:** М. В. Осиков, В. Н. Антонов — планирование исследования; С. О. Зотов — анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 24 мая 2021 г., протокол № 2 от 05 марта 2026 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.✉ **Для корреспонденции:** Семён Олегович Зотов
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия; semenz2007@yandex.ru**Статья получена:** 18.05.2026 **Статья принята к печати:** 15.07.2026 **Опубликована онлайн:** 28.07.2026**DOI:** 10.24075/vrgmu.2026.041**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PLATELET RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS AND ALTERED PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH COVID-19 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Osikov MV^{1,2}, Antonov VN^{2,3}, Zotov SO^{1,3}✉¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia³ Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia

COVID-19 is characterized by diffuse alveolar damage (COVID-19-DAD). The COVID-19-associated hemostatic alterations manifested by venous and arterial thrombosis deserve special attention. The issue is especially urgent for patients with diabetes mellitus. An observational study aimed to assess the role of polymorphisms of the genes *ITGB3*, *ITGA2*, and *GP1BA* in aggregation alteration in patients having COVID-19-DAD combined with type 2 diabetes mellitus (T2D). The control group included healthy volunteers (group 1; $n = 22$). Patients with COVID-19-DAD were divided into two groups based on the fact of having or not having T2D: group 2 with no T2D ($n = 52$) and group 3 with T2D ($n = 56$). Platelet aggregation was assessed with the ALAT-2 laser platelet aggregation analyzer; adenosine diphosphate (ADP) at a concentration of 2.5 µg/mL, collagen 2.0 µg/mL, adrenaline 5 µg/mL, and ristomycin 7.5 mg/mL were used as aggregation inducers. In patients with COVID-19-DAD and T2D, the rate of aggregate formation with the ADP induction was higher in carriers of the T/C and C/C variants compared to carriers of the T/T variant — by 14 and 23% based on the median ($p < 0.05$). Polymorphisms were determined by polymerase chain reaction in buccal epithelial scrapings. In the group of patients with COVID-19-DAD having no T2D, depending on the *ITGA2* gene rs1126643 polymorphism the collagen-induced platelet aggregation is accelerated with the C/T and T/T variants compared to the C/C variant — by 55 and 49%, respectively ($p < 0.05$); among individuals with COVID-19-DAD and T2D, carriers of the T/T variant show the rate of the collagen-induced platelet aggregation 30% higher compared to carriers of the C/C variant ($p < 0.05$). Conclusion: in patients with COVID-19-DAD and T2D, the presence of the mutant allele T of the *ITGA2* gene rs1126643 polymorphism and allele C of the *ITGB3* gene rs5918 polymorphism increases the rate of the collagen- and ADP-induced platelet aggregation.

Keywords: COVID-19, platelets, aggregation, polymorphisms, genotype, alleles**Author contribution:** Osikov MV, Antonov VN — study planning; Zotov SO — literature review, data acquisition, analysis, and interpretation.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 4 dated May 24, 2021, protocol No. 2 dated March 5, 2026). All patients submitted the informed consent.✉ **Correspondence should be addressed:** Semen O. Zotov
Vorovsky, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia; semenz2007@yandex.ru**Received:** 18.05.2026 **Accepted:** 17.07.2026 **Published online:** 28.07.2026**DOI:** 10.24075/brsmu.2026.041**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Выраженность проявлений COVID-19-АПЛ обусловлена в том числе генетическим разнообразием пациентов. В настоящее время продолжается активный поиск маркеров генетического детерминирования тяжести течения и исходов COVID-19. Основной массив исследований касается полиморфизмов генов ангиотензинпревращающих ферментов и мембранно-связанной сериновой протеазы (*TMPRSS2*), имеются данные о влиянии на течение COVID-19 полиморфизмов генов молекул адгезии эндотелиоцитов, эпоксиредуктазного комплекса витамина K, компонентов системы интерферона, цитокинов и факторов транскрипции, окислительного стресса, метаболических молекул и некоторых других факторов [1–4].

В то же время COVID-19-АПЛ может протекать как с осложнениями, связанными с системой гемостаза, так и без них; часть пациентов чувствительна к антикоагулянтной терапии, другая часть — нет. Для определения функции тромбоцитов целесообразно исследовать их молекулярно-генетическую основу и вклад в осложнения, связанные с тромбообразованием при COVID-19. Высокая частота тромботических осложнений при тяжелых формах COVID-19-АПЛ связана с гиперреактивностью тромбоцитов в условиях альтерации таких генов, как *GP1BA* (glycoprotein Ib-alpha), *ITGB3* (integrin beta 3) и *ITGA2* (integrin alpha 2) [5].

Ряд проведенных ранее исследований не выявил различий по влиянию на тромбоциты у полиморбидных лиц с полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*, получены противоречивые сведения о вкладе генов *F2*, *NLRP3*, *TLR4*, *CX3CR*, *IL1RN* и *IL1B* в течение COVID-19 [6]. Полиморфизмы в генах, регулирующих систему гемостаза, могут помочь выявить различия в восприимчивости и тяжести у разных пациентов. Однако конкретные генетические факторы и степень, в которой они могут объяснить вариации в восприимчивости и тяжести течения COVID-19-АПЛ, остаются неясными.

У пациентов с СД 2-го типа (СД 2) гипергликемия и инсулинорезистентность вызывают повышение продукции тромбоцитов и их активацию, качественные и количественные изменения факторов свертывания и фибринолиза, что усугубляет дисфункцию гемостаза [7]. Однако у пациентов с COVID-19-АПЛ и СД 2 выявляются изменения гемостаза и наблюдается значительная функциональная вариабельность отдельных его компонентов, что может быть связано в том числе с полиморфизмами генов факторов.

Клинико-патогенетические аспекты гемостаза при COVID-19, особенно в сочетании с СД 2, изучены недостаточно, однако достоверно известно, что генетические факторы оказывают влияние на изменение функции звеньев гемостаза. Тромбогеморрагические осложнения при COVID-19 представляют актуальную медико-социальную проблему, несмотря на окончание пандемии, в связи с их значимым влиянием на прогноз и качество жизни больных, возникновение осложнений и отсроченную летальность. Чтобы понять механизмы тяжелого течения и возникновения тромбогеморрагических осложнений при COVID-19 с СД 2, следует использовать клинико-лабораторные, инструментальные и математические методы для исследования роли генетических факторов в изменении показателей гемостаза.

Цель работы — оценить роль полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2* и *GP1BA* в изменении агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сочетании с СД 2.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 108 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ГАУЗ ОКБ № 3 г. Челябинск (50 женщин и 58 мужчин), в возрасте от 45 до 74 лет, не принимавших перед госпитализацией антикоагулянты и другие препараты с влиянием на гемостаз. У всех пациентов методом мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки на аппарате «Siemens SOMATOM Definition AS 64» (Siemens AG, Германия) выявлены двустороннее диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями (объем поражения легочной ткани 11–64%). Диагноз COVID-19 подтверждали обнаружением на слизистых оболочках зева и носовой полости РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (РеалБест РНК SARS-CoV-2; «Вектор Бест», Россия), больные соответствовали критериям среднетяжелого и тяжелого течения заболевания согласно клиническим рекомендациям актуальной версии [8]. В контрольную группу вошли 22 клинически здоровых добровольца (группа 1), сопоставимых по полу и возрасту с больными COVID-19. В зависимости от наличия СД 2 больные с COVID-19-АПЛ были поделены на группы: группа 2 без СД 2 ($n = 52$) и группа 3 с СД 2 ($n = 56$). Критерии включения в группу 3: наличие клинического диагноза СД 2 со стажем заболевания 1–5 лет (с целью исключения осложнений СД 2 — ангиопатий), достигнутыми целевыми уровнями глюкозы крови и гликированного гемоглобина. Критерии исключения: наличие онкологических, аутоиммунных заболеваний, хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, органов желудочно-кишечного тракта и почек; крайне тяжелое течение COVID-19-АПЛ, требующее госпитализации пациента в ОРИТ; развитие бактериальной и/или другой вирусной инфекции, наличие у пациента артериальной гипертензии 3-й степени и выше, индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м², анемия (гемоглобин менее 119 г/л).

Забор крови проводили на 7-е сутки поступления больного в стационар. Стандартная тромбопрофилактика всем исследуемым лицам была единообразна и состояла из подкожного введения низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия 4 тыс. анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза в день на весь период госпитализации). Помимо антикоагулянтной терапии больные получали стандартную терапию фавибирином и глюкокортикоидами, антибактериальную терапию.

Для оценки выраженности воспаления при COVID-19-АПЛ концентрацию С-реактивного белка в сыворотке определяли на иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc., США) с помощью тест-системы АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), лактат крови — с использованием анализатора кислотно-щелочного состояния «EasyLyte Plus» (Medica Corporation, США). Количество тромбоцитов в крови, их морфологические характеристики определяли на анализаторе «Mindray BC 5800» (Mindray Co. Ltd., Китай). В плазме определяли концентрацию фибриногена (г/л), концентрацию Д-димера (мг/л) с использованием коагулометра «АПГ4 – 02П» (ООО «ЭМКО», Россия) и тест-систем («Технология-Стандарт», Россия).

Исследовали полиморфизмы генов, продукты которых участвуют в агрегации тромбоцитов и плазменном гемостазе. Исследования одиночных полиморфизмов проводили методом ПЦР в реальном времени (Roche

Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели исследуемых групп при госпитализации

Показатель	Группа 2 COVID-19-АПЛ, <i>n</i> = 52	Группа 3 COVID-19-АПЛ + СД 2, <i>n</i> = 56	<i>p</i> ₁₋₂
Возраст, лет [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	59,3 (55,8; 67,2)	61,1 (55,4; 68,6)	0,48
Мужской пол, <i>n</i> (%)	28 (53,8)	30 (53,6)	0,872
Женский пол, <i>n</i> (%)	24 (46,2)	26 (46,4)	0,87
Количество пациентов с ДН, <i>n</i> (%)	43 (82,7)	48 (85,7)	0,67
I степень, <i>n</i> (%)	35 (67,3)	34 (60,7)	0,26
II степень, <i>n</i> (%)	8 (15,4)	14 (25,0)	0,33
ИМТ, кг/м ² [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	26,7 (21,5; 30,4)	31,2 (28,5; 33,4)	0,040 *
SpO ₂ , % [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	93,2 (89,4; 96,1)	91,0 (86,3; 93,6)	0,74
Лактат, ммоль/л [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	1,86 (1,21; 2,26)	2,47 (2,01; 3,12)	0,003 *
СРБ, мг/л [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	97,7 (71,2; 120,8)	123,4 (101,5; 162,5)	0,010 *
Д-димер, мг/л [Ме (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)]	1,39 (0,81; 2,11)	2,65 (1,87; 3,13)	0,040 *
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	346,00 (245,00; 422,00)	275,00 (204,00; 316,50)	0,010 *
Фибриноген, г/л	3,31 (2,88; 5,07)	5,84 (4,34; 7,19)	0,016 *

Примечание: * — статистически значимые (*p* < 0,05) различия с группой 1.

LightCycler 96; Roche Molecular Systems, США), материал — буккальный соскоб эпителия. Использовали наборы реагентов для выявления полиморфизмов в генах «SNP-экспресс-кардиогенетика» (НПФ «Литех», Россия). Определяли полиморфизмы rs6065 гена *GP1BA*, rs1126643 гена *ITGA2* и rs5918 гена *ITGB3*, чьи мутантные гомозиготные и гетерозиготные полиморфизмы повышают риск агрегации тромбоцитов и, как следствие, увеличивают вероятность тромбообразования. Выбор полиморфизмов обусловлен их способностью участвовать в регуляции функции соответствующих ключевых элементов клеточного гомеостаза (в частности компонентов основных рецепторов тромбоцитов) и их клинической значимостью.

Агрегацию тромбоцитов оценивали на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «АЛАТ-2» («БИОЛА», Россия). Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) цельную венозную кровь центрифугировали при 1500 об./мин в течение 5 мин. Для получения бедной тромбоцитами плазмы (БТП) остаток центрифугировали в течение 15 мин при 4500 об./мин. Для оценки индуцированной агрегации использовали наборы индукторов агрегации ООО «Технология Стандарт» (Россия): АДФ в конечной концентрации 2,5 мкг/мл, коллаген в концентрации 2,0 мкг/мл, адреналин в концентрации 5 мкг/мл и ристомин в концентрации 7,5 мг/мл. При концентрации АДФ 2,5 мкг/мл наблюдали интенсивную двухволновую (двухфазную) агрегацию с минимальной дезагрегацией, в связи с чем для исследования была выбрана данная концентрация АДФ.

По кривой светопропускания по методу Борна регистрировали амплитуду, или степень, агрегации (%), время агрегации (мин), скорость агрегации (%/мин); за 0% принимали степень агрегации ОТП, за 100% — БТП. Дополнительно определяли параметры агрегации по кривой среднего размера агрегатов [9]. После калибровки прибора размер одиночных тромбоцитов принимали за 1 относительную единицу (отн. ед.), после добавления индуктора определяли максимальное значение среднего размера агрегатов (далее — размер агрегатов). Скорость формирования агрегатов определяли как максимальный наклон кривой среднего размера и измеряли в относительных единицах в минуту (отн. ед./мин).

Статистическую обработку проводили с использованием IBM SPSS Statistics v. 23 («SPSS: An IBM Company»; США). Характеристика выборок представлена в формате «Ме (*Q*₂₅; *Q*₇₅)», где Ме — медиана, *Q*₂₅, *Q*₇₅ — значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для проверки равновесия Харди–Вайнберга использовали программу Hardy-Weinberg carrier frequency («Focus Information Technology»; США). Для оценки распределения непрерывных переменных использовали тест Шапиро–Уилка. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни с расчетом точного критерия *p*. Различия считали статистически значимыми при уровне *p* ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Общая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1. Согласно полученным данным, у больных с COVID-19-АПЛ в сочетании с СД 2 по сравнению с больными без СД 2 выше ИМТ, в плазме выше уровни СРБ, лактата, Д-димера и фибриногена, снижается количество тромбоцитов.

Для установления роли генетических факторов в изменении показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных с COVID-19-АПЛ и с СД 2 проанализирована встречаемость полиморфизмов rs5918 гена *ITGB3*, rs1126643 гена *ITGA2* и rs6065 гена *GP1BA*. Выбор указанных полиморфизмов обусловлен их ролью в экспрессии и реализации функции рецепторов тромбоцитов, участвующих в агрегации с АДФ, коллагеном и ристоминном. С учетом результатов теста Шапиро–Уилка (*p* ≤ 0,05) для исследованных переменных, дальнейший анализ проводили с использованием непараметрических методов для всех сравнений. Распределение частот генотипов генов *ITGB3*, *ITGA2*, *GP1BA* в группе контроля соответствовало ожидаемому равновесию согласно точному тесту Харди–Вайнберга (*p* = 0,77; *p* = 0,18; *p* = 0,31 соответственно), в группе пациентов с COVID-19-АПЛ (*p* = 0,50; *p* = 0,87; *p* = 0,82 соответственно) и в группе больных COVID-19-АПЛ с СД 2 (*p* = 0,47; *p* = 0,82; *p* = 0,71). Комбинация двух мутаций выявлена у пяти человек (22,7%) из группы контроля; у 13 (25%) — с

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов при анализе полиморфизма генов *ITGB3*, *GP1BA* и *ITGA2* при COVID-19-АПЛ и СД 2

Полиморфизм	Генотипы/аллели		Частота встречаемости генотипа, n (%)		
			Группа 1 Здоровые, n = 22	Группа 2 COVID-19-АПЛ, n = 52	Группа 3 COVID-19-АПЛ + СД 2, n = 56
rs5918 гена <i>ITGB3</i>	Генотипы	0 (Т/Т)	17 (77,3)	34 (65,4)	29 (51,9) *
		I (Т/С)	4 (18,2)	15 (28,8)	16 (29,6)
		II (С/С)	1 (4,5)	3 (5,8)	11 (18,5) * #
	Аллели	Т	38 (86,4)	83 (79,8)	74 (64,8)
		С	6 (13,6)	21 (20,2) *	38 (35,2) * #
rs1126643 гена <i>ITGA2</i>	Генотипы	0 (С/С)	16 (72,7)	31 (59,6)	34 (60,7)
		I (С/Т)	4 (18,2)	13 (25,0)	13 (23,2)
		II (Т/Т)	2 (9,1)	8 (15,4) *	9 (16,1)
	Аллели	С	36 (81,8)	75 (72,2)	81 (72,3)
		Т	8 (18,2)	29 (27,8) *	31 (27,7) *
rs6065 гена <i>GP1BA</i>	Генотипы	0 (С/С)	19 (83,4)	42 (79,1)	46 (81,4)
		I (С/Т)	3 (16,6)	9 (18,8)	10 (18,6)
		II (Т/Т)	0	1 (2,1)	0
	Аллели	С	40 (90,9)	93 (89,4)	102 (91,1)
		Т	4 (9,1)	11 (10,6)	10 (8,9)

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1; # — с группой 2; 0 — дикий генотип; I — гетерозигота; II — мутантная гомозигота.

COVID-19-АПЛ без СД 2; у шести человек (10,7 %) с COVID-19-АПЛ и СД 2. Комбинация трех мутаций одновременно выявлена у одного больного (4,4 %) из группы контроля; у четырех больных (7,7 %) из группы COVID-19-АПЛ без СД 2; у трех пациентов (5,4 %) с COVID-19-АПЛ и СД 2.

Ген *ITGB3* регулирует синтез мембранного белка интегрин β -3, компонента гликопротеина IIb/IIIa, участвующего во взаимодействии между тромбоцитами. Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* вызван заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в определенном участке ДНК, из-за чего происходит замена аминокислоты лейцин на пролин в 33-м положении белковой цепи и возникает нарушение трехмерной структуры рецептора [10]. Нарушение структуры рецептора в свою очередь приводит к повышению реактивности тромбоцитов и способствует усилению их агрегации [11]. У лиц с вариантом С/С этого полиморфизма повышается склонность к агрегации тромбоцитов и, соответственно, риск тромбообразования [10]. В группе пациентов с COVID-19-АПЛ без СД 2 в гене *ITGB3* по сравнению с контролем не обнаружено значимых отличий во встречаемости генотипов Т/Т, Т/С, С/С ($p > 0,05$), чаще встречается аллель С полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* ($p = 0,045$) (табл. 2). У пациентов с COVID-19-АПЛ и СД 2 по сравнению с контролем реже встречается генотип Т/Т рассматриваемого полиморфизма, не меняется частота варианта Т/С ($p > 0,05$), чаще встречается С/С ($p = 0,03$) и в 1,82 раза чаще встречается аллель С ($p = 0,049$). У пациентов с COVID-19-АПЛ и СД 2 по сравнению с больными COVID-19-АПЛ без СД 2 не меняется частота встречаемости генотипов Т/Т и Т/С рассматриваемого полиморфизма, в 3,86 раза чаще встречается вариант С/С ($p = 0,01$), в 2,43 раза чаще — аллель С ($p = 0,04$).

Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин альфа-2 — мембранный гликопротеин GPIa, находящийся на мембранах различных клеток, в том числе на тромбоцитах. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIb, являющимся одним из рецепторов коллагена. Полиморфизм rs1126643 гена *ITGA2* обусловлен заменой

нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) [12]. Эта мутация не изменяет аминокислотную последовательность, но обуславливает корреляцию между данным полиморфизмом и уровнем экспрессии GPIa на мембране тромбоцитов. В случае варианта Т/Т полиморфизма rs1126643 связь тромбоцитов с коллагеном происходит быстрее, гетерозиготные индивидуумы с вариантом С/Т демонстрируют промежуточный уровень экспрессии рецепторов [13].

В группе больных COVID-19-АПЛ без СД 2 при сравнении с контролем нет различий в частоте встречаемости генотипов С/С, С/Т и Т/Т ($p > 0,05$); в 1,82 раза чаще встречается аллель Т полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* ($p = 0,007$). У больных COVID-19-АПЛ с СД 2 при сравнении с контролем нет различий в частоте встречаемости генотипов С/С, С/Т, Т/Т ($p > 0,05$); чаще встречается аллель Т полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* ($p = 0,03$). У больных COVID-19-АПЛ с СД 2 при сравнении с больными COVID-19-АПЛ без СД 2 нет различий в частоте встречаемости генотипов С/С, С/Т, Т/Т и аллеля Т ($p > 0,05$).

Ген *GP1BA* кодирует α -субъединицу гликопротеина Ib, участвующую в образовании тромбоцитарного рецептора GpIb/IX/V. Основным лигандом рецептора является vWF, связывающий тромбоциты с участком поврежденного сосуда [14]. Сила образующейся между ними связи во многом зависит от конфигурации рецептора, структуры vWF и скорости потока крови. Полиморфизм rs6065 гена *GP1BA* связан с заменой цитозина (С) на тимин (Т) вблизи старта транскрипции гена, что приводит к замене треонина на метионин в участке рецептора, отвечающем за связывание с vWF, в результате чего у носителей генотипа Т/Т концентрация гликопротеина Ib на мембране тромбоцитов выше, чем у лиц с другими вариантами генотипа. При мутантной гомозиготной форме Т/Т (частота в популяции около 1,5%) резко повышаются риски тромбообразования [15]. При гетерозиготном варианте С/Т экспрессия рецепторов GpIb/IX/V на тромбоцитах не так сильно выражена, однако в некоторых исследованиях выявлен повышенный риск тромбообразования у носителей этого варианта гена [16].

Таблица 3. Характеристика больных с COVID-19-АПЛ и СД 2 по встречаемости полиморфизмов генов *ITGB3*, *GP1BA* и *ITGA2*

Полиморфизм	Генотипы/ аллели	COVID-19-АПЛ относительно контроля		COVID-19-АПЛ + СД 2 относительно контроля		COVID-19-АПЛ + СД 2 относительно COVID-19-АПЛ	
		χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)	ОШ (95 % ДИ)	χ^2 (p)	ОШ (95 % ДИ)
rs5918 гена <i>ITGB3</i>	I (Т/С)	0,99 (0,32)	1,86 (0,54–6,53)	1,85 (0,181)	2,34 (0,67–8,17)	1,19 (0,28)	1,25 (0,68–2,31)
	II (С/С)	0,12 (0,73)	1,50 (0,16–15,52)	1,53 (0,25)	1,80 (0,43–7,51)	6,55 (0,011) *	3,89 (1,07–14,12) *
	С	3,86 (0,045) *	1,61 (1,32–4,29)	7,60 (0,02) *	1,82 (1,15–2,86) *	9,35 (0,002) *	2,43 (1,54–3,83) *
rs6065 гена <i>GP1BA</i>	I (С/Т)	1,465 (0,226)	1,36 (0,33–5,58)	1,77 (0,18)	0,65 (0,21–2,08)	0,04 (0,84)	1,02 (0,38–2,74)
	II (Т/Т)	–	–	–	–	–	–
	Т	0,12 (0,73)	0,83 (0,47–3,90)	0,75 (0,39)	0,69 (0,37–1,28)	0,16 (0,69)	0,83 (0,44–1,58)
rs1126643 гена <i>ITGA2</i>	I (С/Т)	0,1 (0,093)	0,96 (0,32–2,77)	0,16 (0,69)	1,15 (0,38–3,50)	0,08 (0,78)	0,91 (0,47–1,77)
	II (Т/Т)	3,68 (0,060)	2,11 (0,98–4,61)	0,40 (0,80)	1,07 (0,23–4,91)	0,12 (0,73)	1,08 (0,44–2,69)
	Т	1,33 (0,04) *	1,71 (1,23–3,90) *	1,78 (0,013) *	1,84 (1,11–3,26) *	0,42 (0,52)	0,24 (0,11–0,52)

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия; I — гетерозигота; II — мутантная гомозигота.

В результате исследования у больных COVID-19-АПЛ по сравнению с контролем не выявлено различий в частоте встречаемости рассматриваемых генотипов полиморфизма rs6065 гена *GP1BA* ($p > 0,05$); нет различий в частоте генотипов у больных COVID-19-АПЛ и с СД 2 как с группой контроля, так и с группой COVID-19-АПЛ без СД 2.

Проведена оценка частоты встречаемости рассматриваемых полиморфизмов по критерию Пирсона с расчетом ОШ (табл. 3).

У больных COVID-19-АПЛ относительно группы контроля в 1,71 раза чаще встречается аллель Т полиморфизма rs1126643 в гене *ITGA2* (95 % ДИ: 1,23–3,90); у больных COVID-19-АПЛ и с СД 2 в 1,82 раза (95 % ДИ: 1,15–2,86) и 1,84 раза (95 % ДИ: 1,11–3,26) чаще встречаются мутантные аллели С и Т полиморфизмов rs5918 гена *ITGB3* и rs1126643 гена *ITGA2* соответственно. У больных COVID-19-АПЛ и СД 2 относительно больных без СД 2 в 3,89 раза (95 % ДИ: 1,07–14,12) и 2,43 раза

Таблица 4. Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов при COVID-19-АПЛ и СД 2 в зависимости от полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2* и *GP1BA* на 7-е сутки, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Полиморфизм	Генотипы	Группа 2 COVID-19-АПЛ, n = 52	Группа 3 COVID-19-АПЛ + СД 2, n = 56
rs5918 гена <i>ITGB3</i>	Скорость АДФ-индуцированной агрегации, %/мин		
	0 (Т/Т)	7,70 (5,07; 9,44)	8,53 (7,89; 12,35)
	I (Т/С)	8,98 (5,78; 13,81)	11,44 (9,61; 15,24) *
	II (С/С)	8,28 (6,51; 9,57)	16,53 (7,89; 18,35) * #
	Скорость формирования агрегатов, АДФ-индуцированная агрегация, отн. ед./мин		
	0 (Т/Т)	17,22 (12,38; 22,11)	20,19 (17,11; 23,17)
	I (Т/С)	17,38 (11,26; 24,75)	23,19 (17,31; 25,72) *
	II (С/С)	18,04 (13,26; 21,82)	24,74 (16,91; 28,12) *
rs1126643 гена <i>ITGA2</i>	Скорость коллаген-индуцированной агрегации, %/мин		
	0 (С/С)	7,80 (6,97; 10,01)	9,39 (7,78; 11,55)
	I (С/Т)	12,09 (10,37; 18,22) *	11,11 (9,51; 13,05)
	II (Т/Т)	11,59 (10,24; 13,39) *	12,24 (10,98; 14,45) *
	Скорость формирования агрегатов, коллаген-индуцированная агрегация, отн. ед./мин		
	0 (С/С)	13,17 (7,31; 19,63)	17,17 (12,60; 24,11)
	I (С/Т)	14,02 (8,67; 24,15)	18,24 (13,41; 22,58)
	II (Т/Т)	17,25 (9,42; 22,14) * #	16,22 (13,01; 19,28)
rs6065 гена <i>GP1BA</i>	Скорость ристомин-индуцированной агрегации, %/мин		
	0 (С/С)	8,34 (5,02; 10,24)	9,34 (4,54; 12,06)
	I (С/Т)	10,41 (8,67; 12,34)	10,32 (7,66; 14,43)
	II (Т/Т)	7,92	–
	Скорость формирования агрегатов, ристомин-индуцированная агрегация, отн. ед./мин		
	0 (С/С)	12,72 (6,17; 19,03)	21,59 (11,24; 25,74)
	I (С/Т)	13,06 (8,44; 17,28)	22,44 (12,78; 26,67)
	II (Т/Т)	13,68	–

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с гомозиготным немутантным вариантом внутри группы по критериям Краскела–Уоллиса с тестом Данна; # — с гетерозиготным вариантом внутри группы; 0 — дикий генотип; I — гетерозигота; II — мутантная гомозигота.

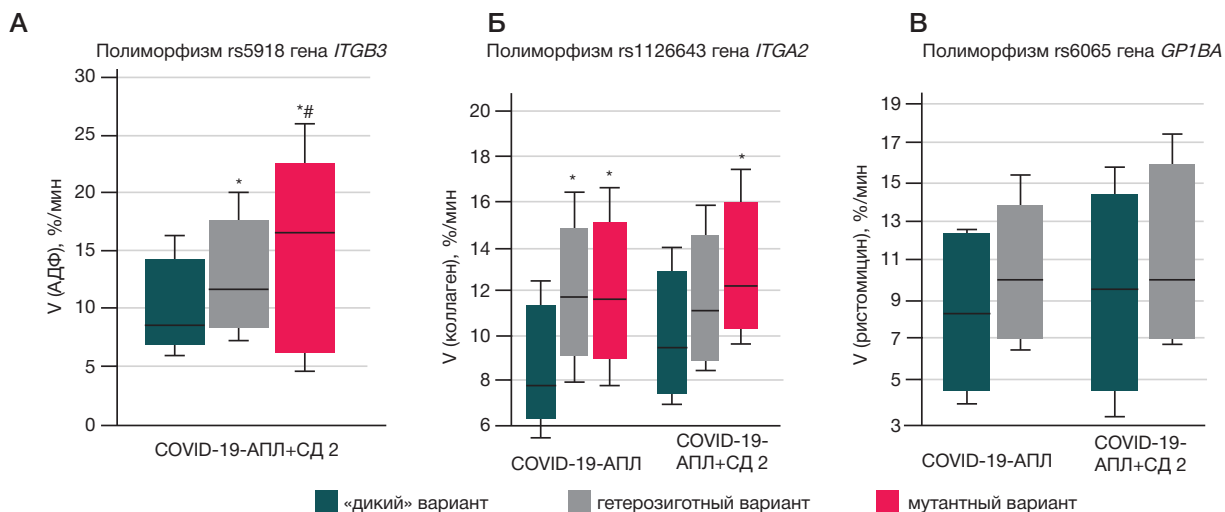


Рис. Показатели гемостаза у больных COVID-19-АПЛ и с СД 2 носителей мутантных полиморфизмов генов факторов гемостаза: rs5918 гена *ITGB3* (**А**); rs1126643 гена *ITGA2* (**Б**); rs6065 гена *GP1BA* (**В**). V (индуктор) — скорость индуцированной агрегации тромбоцитов; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) с носителями «дикого» генотипа; # — с носителями гетерозиготы

(95% ДИ: 1,54–3,83) чаще встречаются вариант C/C и аллель C полиморфизма rs5918 гена *ITGB3*.

Для установления роли генетических факторов в изменении показателей клеточного звена гемостаза у больных с COVID-19-АПЛ и с СД 2 проанализирована скорость индуцированной АДФ, коллагеном и ристомиином агрегации тромбоцитов при вариантах полиморфизмов rs5918 гена *ITGB3*, rs1126643 гена *ITGA2* и rs6065 гена *GP1BA* (табл. 4, рис.).

В результате анализа агрегации тромбоцитов у больных COVID-19-АПЛ без СД 2 полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* не оказывает влияния на скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; при COVID-19-АПЛ с СД 2 у носителей T/C варианта скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов выше на 34% по сравнению с носителями T/T варианта; у носителей C/C — выше на 92% по сравнению с T/T и на 44% — по сравнению с T/C. Скорость формирования агрегатов при индукции АДФ у больных с COVID-19-АПЛ без СД 2 не меняется в зависимости от наличия мутантного аллеля; у больных с СД 2-го типа — выше у носителей T/C и C/C вариантов по сравнению с T/T вариантом на 14 и 23% по медиане соответственно.

Для установления роли полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* в изменении скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-АПЛ и с СД 2 использован метод Краскела–Уоллиса с тестом Данна; установлено, что наличие мутантного аллеля объясняет значительную долю общей вариабельности скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных COVID-19-АПЛ при наличии СД 2 ($p = 0,0045$). Возможным объяснением полученных данных может служить увеличение среднего объема тромбоцита у носителей повышенного количества гликопротеина IIb/IIIa на мембране тромбоцитов и, как следствие, их повышенная реактивность. Однако точные механизмы, вызывающие агрегацию тромбоцитов при наличии варианта C/C полиморфизма rs5918, до конца не ясны и требуют дальнейшего исследования.

В ходе анализа агрегации тромбоцитов в группе больных COVID-19-АПЛ без СД 2 в зависимости от полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* отмечено, что при вариантах C/T и T/T по сравнению с C/C ускоряется коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов — на 55

и 49% соответственно ($p = 0,003$, $p = 0,005$); при COVID-19-АПЛ с СД 2 у носителей T/T варианта скорость коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов выше на 30% по сравнению с носителями C/C варианта ($p = 0,014$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тромбоциты пациентов с СД 2 демонстрируют более сильный ответ на агонисты и более заметную мембранную экспрессию адгезивных молекул, таких как тромбоспондин, Р-селектин, GPIIb-IIIa, GPVI и CD40L [17]. Гипергликемия, связанная с СД 2, влияет на экспрессию ключевых рецепторов и активность ферментов тромбоцитов: уровень экспрессии рецепторов простаглицина снижен при СД 2, что усиливает агрегацию тромбоцитов; повышена активность рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), что делает тромбоциты этих пациентов более чувствительными к IGF1, который является регулятором передачи сигналов и ответов тромбоцитов и вызывает их гиперактивность [18]. При СД 2 на тромбоцитах повышается экспрессия интегрин β_3 , компонента гликопротеина IIb/IIIa, обеспечивающего агрегацию тромбоцитов, что приводит к их повышенной активации и объясняет полученные показатели агрегации тромбоцитов [19].

Полученные в ходе исследования данные — ускорение индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов — соответствуют известным сведениям о функции интегрин альфа-2 и могут указывать на роль полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в патогенезе COVID-19, хотя его механизм остается не до конца ясным. Наблюдаемые результаты демонстрируют меньшее влияние полиморфизма на скорость коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с СД 2, что может быть объяснено преобладанием других активаторов тромбоцита в этой группе: окислительным стрессом или хроническим воспалением.

В представленном исследовании не получено данных, указывающих на влияние полиморфизма rs6065 гена *GP1BA* на ускорение ристомиин-индуцированной агрегации тромбоцитов, отражающей взаимодействие vWF с рецептором GPIb. Возможное объяснение — отсутствие в исследуемой популяции значительного количества носителей гомозиготного мутантного варианта

гена T/T. Кроме того, в связывании vWF с GpIb тромбоцитов имеет место эффект кооперативности: в формировании комплекса с коллагеном участвуют гликопротеины IX и V, чья структура и функция могут оставаться интактными [20]. Кроме этого, в большей степени рецептор GpIb/IX/V служит для адгезии тромбоцитов, его роль в агрегации выражена в меньшей степени [21]. Таким образом, полиморфизм rs6065 гена *GP1BA* не является ведущим фактором в ускорении ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-АПЛ, полученный результат можно объяснить преобладающим действием других активаторов тромбоцитов: окислительным стрессом или гиперэргическим воспалением.

Полученные данные указывают на вероятную роль генетической предрасположенности, в частности полиморфизмов rs5918 гена *ITGB3* и rs1126643 гена *ITGA2*, в гиперактивации тромбоцитов у больных с COVID-19-АПЛ из-за усиления связи рецепторов IIb/IIIa с АДФ и увеличением уровня экспрессии рецепторов к коллагену GPIa/IIa [22].

Различия в показателях гемостаза у пациентов с COVID-19-АПЛ и в сочетании с СД 2 являются предметом научных дискуссий, одним из ключевых вопросов является противоречивость данных относительно вклада генетических факторов. С одной стороны, современные исследования указывают на то, что полиморфизмы генов, участвующих в регуляции гемостаза, могут определять индивидуальную предрасположенность к тромбообразованию, которая активируется на фоне метаболических нарушений при СД 2; с другой стороны, существует убедительная доказательная база, подтверждающая, что выраженность воспалительного ответа и тяжесть течения COVID-19 настолько доминируют в патофизиологическом процессе, что полностью маскируют любые генетические различия, делая показатели гемостаза лишь отражением острого системного повреждения, а не конституциональных особенностей пациента [7, 17–19].

Несмотря на проведение исследования на фоне применения лекарственных препаратов, изменяющих

агрегацию, можно предположить, что влияние терапевтических доз низкомолекулярного гепарина и коротких курсов глюкокортикоидов на показатели агрегации было минимальным, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований [23, 24].

Ограничения исследования

К ограничениям представленного исследования относится небольшая выборка наблюдений, что ограничивает использование поправок на множественные сравнения, генетических моделей наследования и других статистических методов, в частности метода логистической регрессии, а также усложняет интерпретацию теста Харди-Вайнберга. Кроме того, помимо генетических факторов на функцию тромбоцитов COVID-19-АПЛ влияют особенности иммунного ответа и редокс-статуса пациентов, что также необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов.

ВЫВОДЫ

При COVID-19-АПЛ мутантный аллель Т полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в 1,71 раза чаще встречается у больных без СД 2 и в 1,84 раза — при наличии СД 2, у его носителей увеличивается скорость коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (на 30–55%, $p < 0,05$); при COVID-19-АПЛ и СД 2 в 3,89 раза чаще встречается мутантный вариант С/С и в 2,43 раза — аллель С полиморфизма rs5918 гена *ITGB3*, у их носителей ускоряется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (на 14–23%, $p < 0,05$). Полученные результаты являются предпосылкой для дальнейших исследований по изучению патогенеза изменений гемостаза, разработке персонализированных подходов диагностики, терапии и профилактики тромболических осложнений при COVID-19-АПЛ в условиях СД 2 и других коморбидных состояний, в том числе роли эпигенетических факторов и мультиколлинеарности исследованных полиморфизмов в формировании гиперреактивности тромбоцитов как одного из ведущих звеньев патогенеза.

Литература

1. Degenhardt F, Ellinghaus D, Juzenas J, et al. Detailed stratified GWAS analysis for severe COVID-19 in four European populations. *Human Molecular Genetics*. 2022; 31 (23): 3945–66.
2. Koyou HL, Salleh MN, Jelemie CS, et al. TMPRSS2: A Key Host Factor in SARS-CoV-2 Infection and Potential Therapeutic Target. *Medical Management Journal*. 2025; 26 (4): 101–9.
3. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Medical Hypotheses*. 2020; 144. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720324713?via%3Dihub> (дата обращения: 23.04.2026).
4. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021; 35 (7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23798> (дата обращения: 23.04.2026).
5. Ryu T, Adler BL, Jeong SJ, et al. Quantitative serum proteomic analysis for biomarker discovery in post-COVID-19 postural orthostatic tachycardia syndrome (PC-POTS) patients. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2025; 258. Available from: [https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702\(25\)00009-8/fulltext](https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(25)00009-8/fulltext) (дата обращения: 23.04.2026).
6. Feng S, Song F, Guo W, et al. Potential Genes Associated with COVID-19 and Comorbidity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 19 (2): 402–15.
7. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relations. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021; 33 (3): 151–7.
8. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 (26.10.2023). КонтурНорматив. Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540&ysclid=mieheo3zin907543662> (дата обращения: 22.04.2026).
9. Габбасов З. А., Попов Б. Г., Гаврилов И. Ю., и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. *Лабораторное дело*. 1989; 10: 15–18.
10. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*. 2016; 1 (1): e9–e15.

11. Alsulaim AY, Azam F, Sebastian T, et al. The association between two genetic polymorphisms in ITGB3 and increase risk of venous thromboembolism in cancer patients in Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022; 29 (1): 183–9.
12. Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2021; 19 (1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12969-021-00494-5> (дата обращения: 23.04.2026).
13. Aloui C, Prigent A, Tariket S, et al. Levels of human platelet-derived soluble CD40 ligand depend on haplotypes of CD40LG-CD40-ITGA2. *Scientific Reports*. 2016; 6. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep24715> (дата обращения: 23.04.2026).
14. Dib F, Quémener A, Bayart S, et al. Biological, clinical features and modelling of heterozygous variants of glycoprotein Ib platelet subunit alpha (GP1BA) and glycoprotein Ib platelet subunit beta (GP1BB) genes responsible for constitutional thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2022; 199 (5): 744–53.
15. Ko EJ, Ahn EH, Park HW, et al. Genetic Associations of ITGB3, FGG, GP1BA, PECAM1, and PEAR1 Polymorphisms and the Platelet Activation Pathway with Recurrent Pregnancy Loss in the Korean Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (15). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/15/7505> (дата обращения: 23.04.2026).
16. Castaman G, Federici AB. Type 2B von Willebrand Disease: A Matter of Plasma Plus Platelet Abnormality. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016; 42 (5): 478–82.
17. Fields AT, Andraska EA, Kaltenmeier C, et al. Effects of the circulating environment of COVID-19 on platelet and neutrophil behavior. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14 Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1130288/full> (дата обращения: 23.04.2026).
18. Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (21). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12906> (дата обращения: 23.04.2026).
19. Timóteo AT. Is There a Second Wind for Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Elderly Diabetic Females with ST-Elevation Myocardial Infarction, or are We on Thin Ice? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021; 116 (2): 236–37.
20. Seth R, McKinnon TAJ, Zhang XF. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022; 322 (1): H87–H93.
21. Li, R. Recent advances on GPIIb-IX-V complex. *Platelets*. 2022; 33 (6): 809–10.
22. Осиков М. В., Антонов В. Н., Зотов С. О. Роль полиморфизма генов ITGB3, GP1B1 и ITGA2 в патогенезе гиперреактивности тромбоцитов при COVID-19-ассоциированном поражении легких средней и тяжелой степени тяжести. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8 (6): 14–22.
23. Buryachkovskaya L, Lomakin N, et al. Enoxaparin dose impacts blood cell phenotypes during mild SARS-CoV-2 infection: the observational single-center study. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021; 22 (4). Available from: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/22/4/10.31083/j.rcm2204176> (дата обращения: 31.05.2026).
24. Adiguzel C, Iqbal O. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009; 15 (5): 501–11.

References

1. Degenhardt F, Ellinghaus D, Juzenas J, et al. Detailed stratified GWAS analysis for severe COVID-19 in four European populations. *Human Molecular Genetics*. 2022; 31 (23): 3945–66.
2. Koyou HL, Salleh MN, Jelemeie CS, et al. TMPRSS2: A Key Host Factor in SARS-CoV-2 Infection and Potential Therapeutic Target. *Medical Management Journal*. 2025; 26 (4): 101–9.
3. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Medical Hypotheses*. 2020; 144. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720324713?via%3Dihub> (дата обращения: 23.04.2026).
4. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021; 35 (7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23798> (дата обращения: 23.04.2026).
5. Ryu T, Adler BL, Jeong SJ, et al. Quantitative serum proteomic analysis for biomarker discovery in post-COVID-19 postural orthostatic tachycardia syndrome (PC-POTS) patients. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2025; 258. Available from: [https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702\(25\)00009-8/fulltext](https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(25)00009-8/fulltext) (дата обращения: 23.04.2026).
6. Feng S, Song F, Guo W, et al. Potential Genes Associated with COVID-19 and Comorbidity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 19 (2): 402–15.
7. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relations. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021; 33 (3): 151–7.
8. Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)», versiya 18 (26.10.2023). *KonturNormativ*. Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540&ysclid=mieho3zin907543662> (дата обращения: 22.04.2026). Russian.
9. Gabbasov ZA, Popov BG, Gavrilov IYu, i dr. Novyj vysokochuvstvitel'nyj metod analiza agregacii trombocitov. *Laboratornoe delo*. 1989; 10: 15–18. Russian.
10. Khatami M, Heidari MM, Soheliyar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*. 2016; 1 (1): e9–e15.
11. Alsulaim AY, Azam F, Sebastian T, et al. The association between two genetic polymorphisms in ITGB3 and increase risk of venous thromboembolism in cancer patients in Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022; 29 (1): 183–9.
12. Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2021; 19 (1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12969-021-00494-5> (дата обращения: 23.04.2026).
13. Aloui C, Prigent A, Tariket S, et al. Levels of human platelet-derived soluble CD40 ligand depend on haplotypes of CD40LG-CD40-ITGA2. *Scientific Reports*. 2016; 6. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep24715> (дата обращения: 23.04.2026).
14. Dib F, Quémener A, Bayart S, et al. Biological, clinical features and modelling of heterozygous variants of glycoprotein Ib platelet subunit alpha (GP1BA) and glycoprotein Ib platelet subunit beta (GP1BB) genes responsible for constitutional thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2022; 199 (5): 744–53.
15. Ko EJ, Ahn EH, Park HW, et al. Genetic Associations of ITGB3, FGG, GP1BA, PECAM1, and PEAR1 Polymorphisms and the Platelet Activation Pathway with Recurrent Pregnancy Loss in the Korean Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (15). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/15/7505> (дата обращения: 23.04.2026).
16. Castaman G, Federici AB. Type 2B von Willebrand Disease: A Matter of Plasma Plus Platelet Abnormality. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016; 42 (5): 478–82.
17. Fields AT, Andraska EA, Kaltenmeier C, et al. Effects of the circulating environment of COVID-19 on platelet and neutrophil behavior. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14 Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1130288/full> (дата обращения: 23.04.2026).

- fimmu.2023.1130288/full (data obrashcheniya: 23.04.2026).
18. Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (21). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12906> (data obrashcheniya: 23.04.2026).
19. Timóteo AT. Is There a Second Wind for Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Elderly Diabetic Females with ST-Elevation Myocardial Infarction, or are We on Thin Ice? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021; 116 (2): 236–37.
20. Seth R, McKinnon TAJ, Zhang XF. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022; 322 (1): H87–H93.
21. Li, R. Recent advances on GPIIb-IX-V complex. *Platelets*. 2022; 33 (6): 809–10.
22. Osikov MV, Antonov VN, Zotov SO. Rol' polimorfizma genov ITGB3, GP1B1 i ITGA2 v patogeneze giperreaktivnosti trombocitov pri COVID-19-associrovannom porazhenii legkih srednej i tyazhelej stepeni tyazhesti. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023; 8 (6): 14–22. Russian.
23. Buryachkovskaya L, Lomakin N, et al. Enoxaparin dose impacts blood cell phenotypes during mild SARS-CoV-2 infection: the observational single-center study. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021; 22 (4). Available from: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/22/4/10.31083/j.rcm2204176> (data obrashcheniya: 31.05.2026).
24. Adiguzel C, Iqbal O. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009; 15 (5): 501–11.