

Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с COVID-19

Дедова А.В., Вахрамеев А.А., Стучинская М.Д., Карпова Ю.С.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Уже более двух лет продолжается пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2. По данным ВОЗ в мире за все время пандемии выявлено более шестисот млн. случаев заражения и более 6,5 млн. летальных исходов.

Одними из тяжелых осложнений у больных COVID-19 являются внутрисосудистые тромбозы. Процесс тромбообразования контролируется системой гемостаза, в которой осуществляется сложный каскадный механизм взаимодействия биомолекул. Гены, кодирующие белки системы гемостаза, имеют вариабельные участки. Закрепившиеся в популяции генетические вариации, называемые однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП), могут влиять на функции белков системы гемостаза.

Целью данного исследования было выявление влияния ОНП генов системы гемостаза на заболеваемость COVID-19. Задачами исследования было изучение у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 частоты встречаемости вариантов ОНП генов *FGB* (455 G>A), *F2* (20210 G>A), *F5* (1691 G>A), *F7* (10976 G>A), *F13A1* (103 G>T), *SERPINE1* (-675 5G>4G), *ITGA2* (807 C>T), *ITGB3* (1565 T>C), влияющих на функционирование системы гемостаза.

Материалом анализа была ДНК участников исследования. Выявление ОНП генов *FGB* (455 G>A), *F2* (20210 G>A), *F5* (1691 G>A), *F7* (10976 G>A), *F13A1* (103 G>T), *SERPINE1* (-675 5G>4G), *ITGA2* (807 C>T) и *ITGB3* (1565 T>C) выполняли методом ПЦР в режиме реального времени, используя набор реактивов «КардиоГенетика Тромбофилия» (ДНК-технология, РФ). Группу сравнения (n = 100) составили кандидаты в доноры, анализируемую группу (n = 100) – пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме. Анализ достоверности различий между сопоставляемыми параметрами был выполнен методом χ -квадрат в программе Statistica v10 (StatSoft inc., США). Различия сравниваемых данных признавались достоверными при $p < 0,05$.

В результате сравнительного анализа было обнаружено достоверное различие ($p < 10^{-4}$) между анализируемой группой и группой сравнения только по гену *SERPINE1* (-675 5G>4G). В группе пациентов достоверно чаще выявлялись генотипы 5G/4G и 4G/4G. Наличие четырех или пяти гуаниновых оснований влияет на уровень экспрессии белка PAI-1, который кодирует ген *SERPINE1*. Избыток белка, транслируемого с этого гена, наблюдается при вариантах 4G/4G и 5G/4G, он приводит к сдвигу равновесия в процессе образования/разрушения тромба в сторону повышенного тромбообразования.

Следует отметить, что белок PAI-1, является гликопротеином с молекулярной массой около 50 кДа. Синтез его происходит в разных типах клеток (клетки эндотелия и гладкомышечного слоя кровеносных сосудов, жировая ткань, клетки печени). Синтезированный белок PAI-1 накапливается в тромбоцитах и, при их активации в месте повреждения сосуда, способен стабилизировать тромб, тормозя тем самым его лизис. Установлено, что повышенное содержание в плазме крови белка PAI-1 ассоциировано с высоким риском развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, фиброза тканей, некоторых форм рака.

В нашем исследовании был выполнен расчёт суммы неблагоприятных аллелей по анализируемым локусам. Каждая минорная аллель оценивалась в 1 балл. Теоретически сумма по восьми генам должна быть в пределах от 0 до 16 баллов. Однако в представленном исследовании максимальная сумма имела значение в 9 баллов. График распределения сумм неблагоприятных аллелей в анализируемой группе пациентов с COVID-19 и группе сравнения имел лёгкие различия (Рис. 1).

В группе сравнения суммы баллов распределялись по Гауссу с вершиной, соответствующей сумме в 3 балла (31% участников), в анализируемой группе пациентов – аналогичное распределение с вершиной в 3 балла (29% участников).

Однако количество пациентов с 2 баллами было меньше, чем в группе сравнения (13% против 23%), а количество больных с 4-мя и 5-ю баллами наоборот выше (24% и 14% против 17% и 9%). Различие между группами участников по сумме в 2 балла не достигло статистической значимости, но имело характер тенденции ($p = 0,0657$).

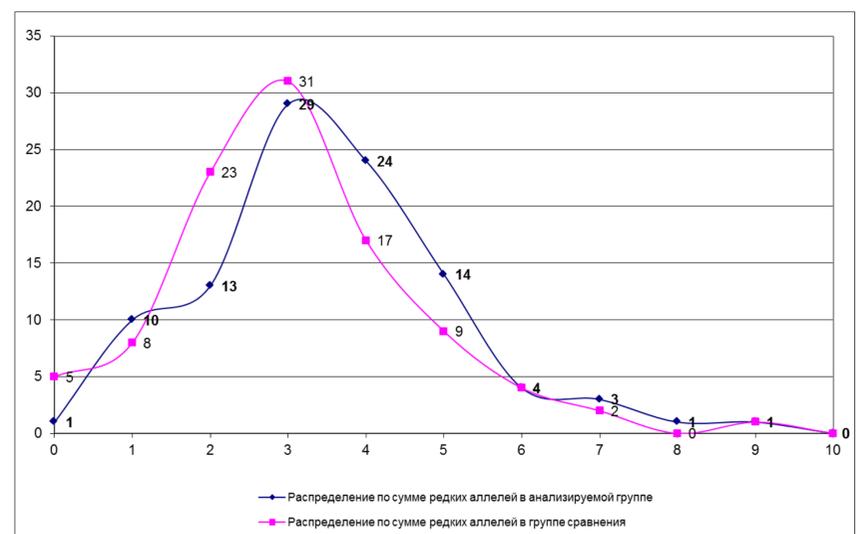


Рисунок 1. Распределение сумм неблагоприятных аллелей в группе больных COVID-19 и группе сравнения.

Обнаруженная разница количества пациентов с 2 баллами между участниками группы сравнения и изучаемой группой может свидетельствовать о том, что часть участников, с суммой неблагоприятных аллелей равной 2, перенесла инфекцию легко или бессимптомно, не обращаясь за медицинской помощью. Поэтому они не попали в экспериментальную выборку.

Новизна полученных результатов заключается в том, что выявлена ассоциация вариантов гена *SERPINE1* (4G/4G и 5G/4G) с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Полученные результаты имеют практическое значение для развития персонализированной медицины, а в случае подтверждения другими исследователями, для эпидемиологического прогнозирования течения COVID-19.

Выводы:

1. Среди восьми проанализированных генов системы гемостаза только у одного гена *SERPINE1* обнаружена достоверная ассоциация с COVID-19.
2. Сумма неблагоприятных аллелей по ОНП этих восьми генов колебалась от 0 до 9.
3. Установлена ассоциация генотипов 5G/4G и 4G/4G гена *SERPINE1* (rs1799889) с более тяжелым течением COVID-19.
4. График распределения сумм неблагоприятных аллелей в группе больных COVID-19 и группе сравнения имел Гауссовскую форму.
5. Различие между группами больных и участников группы сравнения по сумме (неблагоприятных аллелей) равной двум баллам имело характер тенденции ($p = 0,0657$).