

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.94

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

ГРНТИ 76.29.50

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

### РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ СЕПСИСА (ОБЗОР)

Осиков М. В.<sup>1, 2</sup>, Телешева Л. Ф.<sup>1</sup>, Конашов А. Г.<sup>1, 3</sup>, Гусев А. В.<sup>1, 2</sup>,  
Конашов В. А.<sup>1, 3</sup>, Зотова М. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

<sup>2</sup> Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия)

**Аннотация** Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы, приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции. При сепсисе возникает дисфункция эндотелия, адгезия и агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, нарастает микротромбогенез, нарушения антикоагулянтной и фибринолитической систем. Лишь в немногих исследованиях оценивалась взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) факторов гемостаза в прогнозе сепсиса: VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1. Разрозненность результатов SNP подчеркивают необходимость проведения более масштабных исследований в рамках персонифицированного подхода для дополнения теоретической базы патогенеза сепсиса, а также получения новых лабораторных инструментов для совершенствования прогностических шкал, формирования математической модели в зависимости от исхода сепсиса.

**Ключевые слова:** сепсис, однонуклеотидные генетические полиморфизмы, гемостаз, тромбоциты, эндотелий, коагуляция

**Для цитирования:** Осиков М. В., Телешева Л. Ф., Конашов А. Г., Гусев А. В., Конашов В. А., Зотова М. А. Роль генетических полиморфизмов факторов гемостаза в патогенезе и прогнозе сепсиса (обзор) // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 230-246. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

Research Article

### THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS OF HEMOSTASIS FACTORS IN THE PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF SEPSIS (REVIEW)

Osikov M. V.<sup>1, 2</sup>, Telesheva L. F.<sup>1</sup>, Konashov A. G.<sup>1, 3</sup>, Gusev A. V.<sup>1, 2</sup>,  
Konashov V. A.<sup>1, 3</sup>, Zotova M. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 8 (Chelyabinsk, Russia)

**Abstract** Sepsis is a typical form of pathology, which is based on the body's reaction in the form of generalized inflammation to an infection of various nature, leading to acute multiple organ dysfunction. In sepsis, endothelial dysfunction, platelet adhesion and aggregation, hypercoagulation, hypocoagulation occur, microthrombogenesis, disturbances in the anticoagulant and fibrinolytic systems increase. Only a few studies have assessed the relationship of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of hemostatic factors in the prognosis of sepsis: VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1. The disparity of the SNP results highlights the need for larger-scale studies within the framework of a personalized approach to complement the theoretical basis of the pathogenesis of sepsis, as well as to

obtain new laboratory tools to improve prognostic scales, the formation of a mathematical model depending on the outcome of sepsis.

**Keywords:** *sepsis, single nucleotide genetic polymorphisms, hemostasis, platelets, endothelium, coagulation*

**For citation:** Osikov M. V., Telesheva L. F., Konashov A. G., Gusev A. V., Konashov V. A., Zotova M. A. The role of genetic polymorphisms of hemostasis factors in the pathogenesis and prognosis of sepsis (review) // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 230-246. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

## Введение

Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции [1].

У подавляющего большинства пациентов возникает интенсивная системная воспалительная реакция, которая приводит к нарушению гемостаза, варьирующая от сепсис-индуцированной коагулопатии (SIC), до молниеносного ДВС-синдрома [2]. Гемостазиологические нарушения включают эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, аутокоид – индуцированную коагуляцию, активацию внешнего пути, угнетение антикоагулянтных процессов, нарушение фибринолиза [3].

Особая роль в прогнозе развития сепсиса отводится генетическим факторам, одно-нуклеотидным полиморфизмам (англ. single-nucleotide polymorphisms или SNPs), связанных с летальностью/выживаемостью, соответственно более глубокое понимание механизмов открывает возможности в разработке новых методов диагностики и лечения [4]. Существует много данных о роли SNPs на иммунный статус пациентов с сепсисом, на генетическую предрасположенность и восприимчивость к нему [5, 6]. Мы полагаем, что некоторые из SNPs факторов гемостаза могут влиять на течение и прогноз сепсиса. Различная степень тяжести и исходов при сепсисе, вызванным одинаковым спектром микроорганизмов и/или локализацией первичного очага, может быть обусловлена индивидуальными особенностями генотипа SNPs.

*Цель исследования* – провести критический анализ современных данных, представленных в источниках, индексированных в Pubmed, Medline, РИНЦ, посвященных роли генетических компонентов гемостаза в патогенезе и прогнозе при сепсисе.

## Основная часть

При проникновении патогена в кровоток активируются два биологических механизма для защиты и поддержания надлежащего гомеостаза организма. Один из них – защитная физиологическая реакция посредством активации врожденной и адаптивной иммунной системы для нейтрализации патогена, а другой – активация системы гемостаза для защиты целостности эндотелия и предотвращения деструктивных реакций, ведущих к сепсису [7].

Однако при сепсисе возникает избыточное высвобождение как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов, возникает «цитокиновый шторм», который индуцирует адгезию нейтрофилов на эндотелиальных клетках, активирует каскады комплемента и свертывания крови, что приводит к образованию микротромбов [2].

### **Роль эндотелия в патогенезе сепсиса**

Эндотелиальная дисфункция является центральным событием в патогенезе сепсиса [8]. Эндотелий сосудов является первичной антитромботической системой, которая высвобождает оксид азота, простагландин для усиления антикоагулянтного действия в просвете сосудов, но при сепсисе способствует протромботическим реакциям путем экспрессии тканевого фактора (фактор III), молекул адгезии, с высвобождением фактора Виллебранда (VWF), фактора VIII [9]. Гликокаликс покрывает поверхность эндотелия, обеспечивает антитромботические свойства [9], но очень легко повреждается при сепсисе. Следовательно, эндотелиальная дисфункция, нарушение антикоагулянтной системы являются отличительными признаками коагулопатии при септических состояниях [9].

Сепсис приводит к системной эндотелиопатии, микротромбогенезу [7]. Активация комплемента, провоспалительные цитокины (TNF-альфа и ИЛ-6), провоцируют эндотелиопатию, способствуя экзоцитозу ультравысокомолекулярных мультимеров VWF (ULVWF) и активации тромбоцитов, что запускает ULVWF путь гемостаза, развитию микротромбогенеза. ULVWF могут фиксироваться на поверхности эндотелиоцитов при помощи Р-селектина, который секретируется из телец Weibel-Palade одновременно с ULVWF. Сосуды микроциркуляции перекрываются ULVWF, на которых оседают возрастающее количество тромбоцитов, образуя тромбоцитарные тромбы, состоящие из комплексов тромбоцит-ULVWF. При эндотелиопатии, связанной с сепсисом, активируется преимущественно ULVWF-путь гемостаза [7].

### **Роль активации тромбоцитов при сепсисе**

Тромбоциты при сепсисе выполняют несколько различных функций: адгезия, агрегация, секреция и образование тромбоцитарно-лейкоцитарного комплекса. Мегакариоциты произошли от гематоцита, поэтому они не только приобрели гемостатические свойства гематоцитов, но и сохранили некоторые иммунные функции, стали частью врожденной иммунной системы [10].

Образование тромба — сложный процесс, в котором также участвуют клетки врожденной иммунной системы. Их активность приводит к неконтролируемой гиперкоагуляции и воспалению («тромбовоспаление» - thromboinflammation) [11-13].

Тромбоциты обладают рецепторами молекулярного паттерна, такими как Toll-подобные рецепторы (TLRs), который активируется бактериальными эндотоксинами. Повышенный уровень адреналина и серотонина, во время сепсиса также активируют

тромбоциты через специфические рецепторы [10]. Выработка провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8, приводит к активации тромбоцитов [10]. Кроме этого, тромбоциты способны подвергаться пироптозу [14, 15]. Суммарно эта активация приводит к усилению адгезии и агрегации.

Бактерии при сепсисе индуцируют агрегацию тромбоцитов через рецепторы, путем прямого взаимодействия между патогеном и тромбоцитами [10]. Например, гликопротеин GPIIb/IIIa представляет собой рецептор фибриногена, VWF, является ключевым рецептором взаимодействия с патогенами. Он связывает многие белки RGD-зависимым образом, фибриноген-специфичный домен (додекапептид  $\gamma$ -цепи). Хотя GPIIb/IIIa в первую очередь является рецептором фибриногена и опосредует взаимодействие FOG через додекапептид  $\gamma$ -цепи, он также представляет собой RGD-связывающий интегрин и способен связывать многие RGD-содержащие белки, в том числе бактериальные, что ведет к активации тромбоцитов [10].

Тромбоциты экспрессируют множество иммунных рецепторов, таких как Fc $\gamma$ RIIa и TLRs [5]. Fc $\gamma$ RIIa — единственный FcR на тромбоцитах, где он играет ключевую роль в качестве костимулирующего рецептора для агрегации, индуцированной патогеном [16]. Основная функция Fc $\gamma$ RIIa — связывание IgG, связанного с патогеном с последующей активацией тромбоцитов. Тромбоцитарный Fc $\gamma$ RIIa участвует в активации тромбоцитов, но и может быть причиной иммунной тромбоцитопении, при которой антитела к антигенам тромбоцитов запускают разрушение тромбоцитов [10].

Среди TLRs основное значение имеют TLR2 и TLR4 [17, 18]. Конечной точкой этого взаимодействия является активация агрегации тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов, индукция пироптоза TLR-4-зависимым образом [19, 20, 14].

Активация тромбоцитов возможна через компоненты комплемента. Связанные с комплементом иммунные комплексы могут взаимодействовать как с Fc $\gamma$ RIIa, так и с рецепторами комплемента gC1q-R, запуская агрегацию тромбоцитов [10].

Немаловажно, что при сепсисе повышается высвобождение тромбоцитов из костного мозга, это приводит к тромбоцитозу, опосредованному повышением уровня тромбопоэтина и усилением действия цитокинов, таких как IL-6 [10].

Активированные тромбоциты слипаются, образуя тромбы, блокируя микроциркуляторное русло, увеличивается их потребление, развивается полиорганная недостаточность. В ответ на повышенное потребление происходит увеличение производства тромбоцитов, наблюдается тромбоцитоз. Вскоре синтетическая способность истощается, начинает развиваться тромбоцитопения, являющаяся неблагоприятным фактором в прогнозе развития сепсиса [10].

### **Роль коагуляционного гемостаза при сепсисе**

Повреждение эндотелия бактериальными токсинами приводит к усилению образования фактора III, который активирует фактор VII, запуская внешний путь каскада свертывания крови [2]. Путь тканевого фактора является начальным при сепсисе.

Нейтрофилы также играют важную роль в активации каскада свертывания посредством экспрессии тканевого фактора и высвобождения химических медиаторов и белков. Они активируют каскад свертывания крови путем высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [21, 22]. NETs обладают высокой протромботической активностью, способствуя прокоагулянтному состоянию при инфекции [21, 22]. Взаимодействие между NETs, тромбоцитами и эндотелием важно для формирования имунотромбоза при сепсисе [23, 24]. Полное формирование NETs требует образования комплексов тромбоцитов-нейтрофилов в TLR4-зависимом процессе [10].

Активация коагуляции поддерживается и усиливается при сепсисе за счет высвобождения воспалительных цитокинов и эндотоксинов [2]. Эндотоксины являются мощными стимулами для активации коагуляционного каскада, особенно при грамотрицательных инфекциях, посредством моноцитов, эндотелиальных клеток, что ведет к высвобождению цитокинов, запуску путей тканевого фактора, внешнего пути свертывания [2].

При сепсисе существует перекрестное взаимодействие с внутренним путем посредством активации фактора VIIa фактором IX. Результатом является образование тромбина, что дополнительно приводит к активации тромбоцитов, и наоборот, активированные тромбоциты способствуют образованию тромбина через мембрану и высвобождению прокоагулянтных факторов при дегрануляции. Изначально наблюдается гиперкоагуляция, с повышенным фибриногенезом, микрососудистым тромбозом, по мере прогрессирования сепсиса возникает коагулопатия потребления, а следовательно - гипокоагуляция.

### **Роль антикоагулянтной системы при сепсисе**

Активации свертывания при сепсисе противостоит три антикоагулянтных пути: антитромбин III, протеин С, ингибитор пути тканевого фактора TFPI [2]. При прогрессировании эти механизмы нарушаются, развивается гиперкоагуляция. Уровень антитромбина III, протеина С падает из-за сниженного синтеза и повышенной деградации под действием протеаз и нейтрофильных эластаз [3]. Рецептор эндотелиального протеина С (EPCR) экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, дополнительно усиливает активацию протеина С, при дисфункции эндотелия количество этих рецепторов может снижаться [2].

### **Роль фибринолитической системы при сепсисе**

При сепсисе фибринолитическая активность зависит от баланса между тканевым активатором плазминогена (t-PA) и ингибитором тканевого активатора плазминогена (PAI-1) [2, 25]. Т-РА облегчает фибринолиз посредством деградации фибрина плазмином, в то время как PAI-1 ингибирует фибринолиз. В ранней стадии сепсиса фибринолиз повышен из-за превращения плазминогена в плазмин под действием усиленного действия t-PA. Далее происходит нарушение фибринолиза по мере увеличения PAI-1, повышения уровня тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАFI) и уровня ядерных продуктов в плазме. Нарушение фибринолиза способствует гиперкоагуляционному состоянию [2, 25].

### **Роль SNPs факторов гемостаза в патогенезе и лабораторной диагностике сепсиса**

#### ***Роль SNPs рецепторов эндотелия в патогенезе сепсиса***

Роль SNPs эндотелия в патогенезе сепсиса. Механизм эндотелиопатии при сепсисе активируется через воспалительный и микротромботический путь. Запускается избыточное высвобождение ULVWF и фактора VIII в результате эндотелиального экзоцитоза [7]. При наличии относительной недостаточности плазматической металлопротеазы ADAMTS-13 из-за гетерозиготной генной мутации или полиморфизма гена и/или из-за избыточного высвобождения ULVWF активируются тромбоциты, образуются “цепочки микротромбов”, состоящих из комплексов тромбоцит – VWF, причем аффинность ULVWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц VWF [7]. Этот процесс называется микротромбогенезом, ведет к диссеминированному микротромботическому заболеванию сосудов, связанному с эндотелиопатией (EA-VMTD) [7]. Однако при исследовании набора SNPs в генах VWF (rs216311, rs216321, rs1063856, rs1800378, rs1800383) и ADAMTS13 (rs2301612, rs28729234, rs34024143) не удалось выявить связи какого-либо полиморфизма с тяжестью и прогнозом сепсиса [26, с. 617].

Сегодня изучены аномалии в функциях EPCR, высокоаффинного рецептора протеина С, экспрессируемый на эндотелиоцитах, который также опосредует противовоспалительные и цитопротекторные эффекты при сепсисе через активированный протеин С [27]. В исследованиях были проанализированы полиморфизмы EPCR rs2069948C/ T и rs867186A / G на предмет их связи с уровнями растворимых рецепторов к протеину С (sEPCR). Результаты показали, что женщины, несущие аллель rs2069948 T и генотип C / T, и мужчины, несущие аллель rs867186 A, имели повышенный риск развития сепсиса [27].

Немаловажную роль играет мембранный Р - селектин. Он образует димеры или олигомеры для усиления связывания лейкоцитов с мембраной, что приводит к воспалительным и тромботическим реакциям [28]. Описано несколько вариантов

гена Р-селектина (SELP), которые влияют на последовательность белка. Один такой вариант T/G SNP (rs 6136), который производит аминокислотную замену треонина (Thr) на пролин (Pro) в 715 позиции (Thr715Pro), стимулирует экспрессию и уровень секреции тромбоцитарного селектина [29]. Выявлено, что Pro715 последовательно ассоциируется с более низкими концентрациями sP - селектина, что имеет протективный эффект, обеспечивая защиту от увеличения концентрации sP-селектина, в основном у гомозигот Thr 715 [29]. В исследованиях отмечено, что A/G SNP (rs3917862) был ассоциирован с вторичными тромбэмболическими осложнениями. Авторы доказали, что гаплотип, содержащий аллель T rs6025 F5 и аллель G rs3917862 SELP, связан с повышенным риском тромбэмболических осложнений по сравнению с гаплотипом TA (rs6025-rs3917862) [29].

Е-селектин также является регулятором образования тромбов, который экспрессируется эндотелием и способствует тромбозу, непосредственно модулируя активность нейтрофилов и моноцитов [28]. Исследования показали, что варианты rs5361 гена Е-селектина (Ser128Arg) были связаны с риском ишемического инсульта (ИИ). Так, SNPs (rs 5361) с заменой аминокислоты серина (Ser) на аргинин (Arg) в 128 позиции (Ser128Arg) связан с широким спектром тромботических нарушений, в том числе и при сепсисе [29].

### ***Роль SNPs рецепторов тромбоцитов в патогенезе сепсиса***

Тромбоциты все чаще рассматриваются как терапевтические при сепсисе [30]. Ген интегрин α2b (ITGA2b) активируется в циркулирующих тромбоцитах и с ним связаны более высокие показатели смертности пациентов с сепсисом и у мышей. Он кодирует интегрин α2b (CD41), который образует комплекс с интегрином 3, маркером линии мегакариоцитов/тромбоцитов. мРНК ITGA2B активно превращается в новые белки в тромбоцитах во время сепсиса, что сопровождается повышенной активацией интегрин αIIbβ3 [31]. Китайские исследователи выяснили, что ITGA2B тромбоцитов/мегакариоцитов играют решающую роль в патогенезе сепсиса. ITGA2B имеет несколько SNPs, включая полиморфизм BgIII. A/G SNP в интроне 7 создает сайт рестрикции для фермента BgIII (последовательность AGATCT, BgIII +/-). Этот полиморфизм находится в неравновесном сцеплении, и аллель BgIII (+) связан с аллелем 807T/873A. BgIII (-) связан с аллелем 807C/873G. Аллель BgIII(+) был связан с высоким уровнем ITGA2B, а аллель BgIII (-) был связан с низким [32].

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин GPIa тромбоцитов. На мембране GPIa образует комплекс с GPIIa, являющимся одним из рецепторов коллагена. Полиморфизм rs1126643 гена ITGA2 обусловлен заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T), это не меняет аминокислотную последовательность, но обуславливает корреляцию между полиморфизмом и уровнем экспрессии GPIa на мембране тромбоцитов [33]. В случае варианта T/T полиморфизма rs1126643 связь тромбоцитов с коллагеном происходит быстрее,

увеличивается агрегация, тромбообразование. Гетерозиготные индивидуумы с вариантом С/Т демонстрируют меньший уровень экспрессии рецепторов [34].

Ген ITGB3 регулирует синтез мембранного белка интегрин  $\beta$ -3, компонента гликопротеина IIb/IIIa, состоящего из субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$  [21]. Полиморфизм rs5918 гена ITGB3 вызван заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в определенном участке ДНК, из-за этого возникает замена аминокислоты лейцин на пролин в 33 положении белковой цепи, нарушается структура рецептора, что приводит к повышению активности тромбоцитов, усилению их тромбогенности [22]. При варианте С/С этого полиморфизма склонность к агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, наблюдается только для гомозигот по аллелю С [22].

Тромбоцитарный рецептор GPIIb/IX/V является продуктом четырех генов: ген GP1BA, ген GPIIb $\beta$ , гены, кодирующие GPIX и GPV. Полиморфизм rs6065 гена GP1BA связанная с заменой цитозина (С) на тимидин (Т), приводит к замене аминокислоты треонин на метионин в участке рецептора, отвечающем за связывание с VWF. В результате, у носителей генотипа С/С концентрация гликопротеина Ib на мембране тромбоцитов выше, чем при других вариантах генотипа. При мутантной гомозиготной форме Т/Т резко повышаются риски тромбообразования. При гетерозиготном варианте С/Т экспрессия рецепторов GPIIb/IX/V на тромбоцитах не так сильно выражена [35, с. 62-67].

### ***Роль SNPs факторов коагуляционного каскада в патогенезе сепсиса***

Фактор свертывания VII (FVII) представляет собой витамин К-зависимый зимоген, расщепляющийся до активированной сериновой протеазы FVIIa. FVIIa-фактора III инициирует внешний путь свертывания крови путем активации факторов свертывания IX и X, образуется тромбин, фибриновый сгусток [0]. Исследования выявили, что SNPs FVII, включая вставку -323 декануклеотида (-323 ins10) (rs5742910) и мутацию R353Q (rs6046), важны для концентрации FVIIa в крови. Распространенный полиморфизм в гене рецептора белка С (PROCR) (rs867186), кодирующий замену серина на глицин (Ser219Gly) в рецепторе EPCR, был связан с более высокими уровнями FVIIa и с повышенным риском тромбоза. Влияют ли SNPs, ассоциированные с FVIIa, на прогноз развития сепсиса остается неясным [36].

Полиморфизм rs1799963 гена протромбина (FII) возникает в результате мутаций и комбинативной изменчивости, в результате происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена FII. Изменение касается регуляторного участка, поэтому нарушения структуры протромбина не происходит, но у носителей мутантного аллеля А в крови обнаруживается повышенный уровень протромбина за счет избыточной экспрессии гена. Мутация в гене FII наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (гетерозиготный генотип GA). Наличие генотипа AA повышает риск венозного тромбоза в 6,7 раз, GA – в 2,8 раза [37]. Носительство

мутаций высокого тромбогенного риска FII (G20210A) является предиктором летального исхода, развития тромбоцитопении, коагулопатии у больных с инфекциями [38].

Фактор V (FV) играет важную роль в свертывании крови, в форме FVa он связывается с активированным фактором X (FXa) и образует протромбиназный комплекс, образование тромбина, фибрина [39]. Одноточечная мутация в положении 1691G/A гена FV приводит к синтезу аномального белка (FV Leiden). Поскольку мутация затрагивает один из трех участков действия APC, инактивация FVa будет происходить медленнее, а инактивация FVIIIa будет нарушена, что приведет к протромботическому состоянию [39]. В исследованиях выявлено, что мутация Лейдена (генотипы G/A и A/A) в гене проакцелерина FV (rs 6025) приводит к высокому тромбогенному риску при тяжелой инфекции [38].

### ***Роль SNPs факторов противосвертывающей и фибринолитической систем***

Тромбомодулин (THBD) представляет собой гликопротеин, экспрессируемый в основном на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитах, моноцитах, гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах. При сепсисе SNPs вызывает изменения в структуре THBD, что ведет к дисбалансу антикоагулянтной и противовоспалительным функции [39]. В гене THBD отмечены SNPs rs1962, rs3176123 и rs1042580 [40]. Исследования ученых показали, что аллель rs1962 C гена THBD, аллель rs3176123 G аллеля и аллель rs1042580 T аллеля были связаны с восприимчивостью к сепсису, повышенным риском септического острого почечного повреждения (ОПП), что послужило факторами высокого риска развития сепсиса и ОПП. Другое исследование показало, что SNPs гена THBD, ассоциированного с коагулопатией, rs2239562, оказал значительное влияние на исход, а также на прогрессирование сепсиса и септического шока [41].

PAI-1 регулируют фибринолиз путем ингибирования как тканевого активатора плазминогена (t-PA), так и активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA). При сепсисе экспрессия PAI-1 быстро возрастает. Повышенные уровни PAI-1 были связаны с тяжелыми осложнениями во многих случаях сепсиса [42]. Сегодня изучена связь между сывороточными уровнями PAI-1 и частотой полиморфизмов гена промотора PAI-1 4G / 5G (5G(-675)4G), иммунологическими показателями и клиническими исходами у пациентов с сепсисом. Анализ показал, что высокий уровень PAI-1 в сыворотке крови был связан с rs1799768 SNP PAI-1 (4G / 4G и 4G / 5G) (отношение шансов [OR]: 2.49; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,09, 5,68). Кроме того, высокий уровень PAI-1 в сыворотке крови сильно влиял на 28-дневную смертность (ОШ 3,36; 95% ДИ 1,51, 7,49). Данный SNPs может использоваться в прогнозе развития сепсиса [42].

### Заключение

1. Полученные данные продемонстрировали изменения всех звеньев системы гемостаза (эндотелиальной, тромбоцитарной, коагуляционной, противосвертывающей, фибринолитической) у пациентов с сепсисом. Пусковым фактором явился ответ на инфекцию в виде системного воспаления, участником которого является система гемостаза. Развивается дисфункция эндотелия (эндотелиопатия), адгезия, агрегация тромбоцитов, запускаются внешний и внутренний путь свертывания, нарастает микротромбогенез, возникают нарушения антикоагулянтной и фибринолитической системы, кумулятивно приводя к прокоагулянтному состоянию при сепсисе, развитию полиорганной недостаточности.

2. На сегодняшний день лишь в немногих проспективных исследованиях оценивалась взаимосвязь SNPs факторов гемостаза и прогноза сепсиса. В данной статье мы сфокусировались на текущем состоянии исследований связи SNPs факторов гемостаза, в прогнозе развития сепсиса. Прогресс в генотипировании SNPs генов гемостаза – VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1 предоставил ценную информацию о их роли в патогенезе сепсиса и влиянии на клинические исходы. Однако разрозненность результатов, наблюдаемых во многих исследованиях SNPs при сепсисе, подчеркивают необходимость проведения более масштабных будущих исследований с целью выявления ключевых биомаркеров в рамках персонализированного подхода.

3. Изучение биомаркеров системы гемостаза и их SNPs позволит не только дополнить имеющиеся представления о патогенезе сепсиса, но и получить новые лабораторные инструменты для совершенствования прогностических шкал. Такой подход является эффективным инструментом выявления пациентов с риском неблагоприятного прогноза, с последующим формированием математической модели в зависимости от исхода сепсиса.

### Список литературы

1. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // Journal of the American Medical Association (JAMA). 2016. 315(8). 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Giustozzi M., Ehrlicher H., Bongiovanni D., Borovac J. A., Guerreiro R. A., Gąsecka A., Papakonstantinou P. E., Parker W. A. E. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment // Blood Reviews. 2021. 50. 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864
3. Sungurlu S., Kuppy J., Balk R. A. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis // Critical Care Clinics. 2020. 36(2). 255-265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002

4. Lu H., Wen D., Wang X., Gan L., Du J., Sun J., Zeng L., Jiang J., Zhang A. Host genetic variants in sepsis risk: A field synopsis and meta-analysis // *Crit Care*. 2019. 26. DOI: 10.1186/s13054-019-2313-0
5. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Medical Genetics*. 2019. 20(1). 35. DOI: 10.1186/s12881-019-0766-2
6. Georgescu A. M., Banescu C., Azamfirei R., Hutanu A., Moldovan V., Badea I., Voidazan S., Dobreanu M., Chirtes I. R., Azamfirei L. Evaluation of TNF- $\alpha$  genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression // *BMC Infectious Diseases*. 2020. 20(1). 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
7. Chang J. C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease // *Thrombosis Journal*. 2019. 17. 10-29. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4
8. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 202(3). 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR
9. Neubauer K., Zieger B. Endothelial cells and coagulation // *Cell and Tissue Research*. 2022. 387(3). 391-398. DOI: 10.1007/s00441-021-03471-2
10. Cox D. Sepsis – it is all about the platelets // *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1210219. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210219
11. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843
12. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. 18(9). 666-682. DOI: 10.1038/s41569-021-00552-1
13. Zaid Y., Merhi Y. Implication of platelets in immuno-thrombosis and thromboinflammation // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9. 863846. DOI: 10.3389/fcvm.2022.863846
14. Su M., Chen C., Li S., Li M., Zeng Z., Zhang Y., Xia L., Li X., Zheng D., Lin Q., Fan X., Wen Y., Liu Y., Chen F., Luo W., Bu Y., Qin J., Guo M., Qiu M., Sun L., Liu R., Wang P., Hwa J., Tang W. H. Gasdermin d-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis // *Nature Cardiovascular Research*. 2022. 1(8). 732-747. DOI: 10.1038/s44161-022-00108-7
15. Su Y., Zhang T., Qiao R. Pyroptosis in platelets: thrombocytopenia and inflammation // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023. 37(4). e24852. DOI: 10.1002/jcla.24852
16. Patel P., Michael J. V., Naik U. P., McKenzie S. E. Platelet Fc $\gamma$ RIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 19(5). 1149-1160. DOI: 10.1111/jth.15265
17. Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(17). 6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
18. Ebermeyer T., Cognasse F., Berthelot P., Mismetti P., Garraud O., HamzehCognasse H. Platelet innate immune receptors and TLRs: a double-edged sword // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(15). 7894. DOI: 10.3390/ijms22157894
19. Dib P. R. B., Quirino-Teixeira A. C., Merij L. B., Mendonça Pinheiro M. B., Rozini S. V., Andrade F. B., Hottz E. D. Innate immune receptors in platelets and platelet-

leukocyte interactions // *Journal of Leukocyte Biology*. 2020. 108(4). 1157-1182. DOI: 10.1002/JLB.4MR0620-701R

20. Oyarzún M. C. P., Glembotsky A. C., Goette N. P., Lev P. R., De Luca G., Pietto B. M. C., Moiraghi B., Ríos C. M. A., Vicente A., Marta R. F., Schattner M., Heller P. G. Platelet toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia // *Frontiers in Immunology*. 2020. 11. 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705

21. Huang J., Li X., Shi X., Zhu M., Wang J., Huang S., Huang X., Wang H., Li L., Deng H., Zhou Y., Mao J., Long Z., Ma Z., Ye W., Pan J., Xi X., Jin J. Platelet integrin  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ : signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting // *Journal of Hematology and Oncology*. 2019. 12(1). 26. DOI: 10.1186/s13045-019-0709-6

22. Осиков М. В., Антонов В. Н., Зотов С. О., Чулков В. С. Роль полиморфизма генов F2, F5, FGB и PAI-1 в изменении гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023. 67(2). 33-41. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41

23. Scozzi D., Liao F., Krupnick A. S., Kreisel D., Gelman A. E. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 953195. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953195

24. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis // *Clinical and Translational Medicine*. 2023. 13(1). e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170

25. Iba T., Levy J. H., Raj A., Warkentin T. E. Advance in the management of sepsis induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(5). 728. DOI: 10.3390/jcm8050728

26. Elek Z., Losoncz E., Maricza K., Fülep Z., Bánlaki Z., Kovács-Nagy R., Keszler G., Rónai Z. Missense Variants of von Willebrand Factor in the Background of COVID-19 Associated Coagulopathy // *Genes*. 2023. 14(3). 617. DOI: 10.3390/genes14030617

27. Liang Y., Huang X., Jiang Y., Qin Y., Peng D., Huang Y., Li J., Sooranna S. R., Pinhu L. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of sepsis in a Chinese population // *Journal of International Medical Research (JIMR)*. 2017. 45(2). 504-513. DOI: 10.1177/0300060516686496

28. Purdy M., Obi A., Myers D., Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. 20(5). 1056-1066. DOI: 10.1111/jth.15689

29. Ding G., Wang J., Liu K., Huang B., Deng W., He T. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis // *International Journal of Neuroscience*. 2021. 131(5). 511-517. DOI: 10.1080/00207454.2020.1750385

30. Jiang J., Li W., Zhou L., Liu D., Wang Y., An J., Qiao S., Xie Z. Platelet ITGA2B inhibits caspase-8 and Rip3/Mkl-dependent platelet death though PTPN6 during sepsis // *iScience*. 2023. 26(8). 107414. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107414

31. Middleton E. A., Rowley J. W., Campbell R. A., Grissom C. K., Brown S. M., Beesley S. J., Schwartz H., Kosaka Y., Manne B. K., Krauel K., Tolley N. D., Eustes A. S., Guo L., Paine R., Harris E. S., Zimmerman G. A., Weyrich A. S., Rondina W. T. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets // *Blood*. 2019. 134(12). 911-923. DOI: 10.1182/blood.2019000067

32. Teixeira S. A., Burim R. V., Viapiano M. S., Bidinotto L. T., Nagashi Marie S. K., Fleury Malheiros S. M., Oba-Shinjo S. M., Andrade A. F., Carlotti C. G. Alpha2beta1 Integrin Polymorphism in Diffuse Astrocytoma Patients // *Frontiers in Oncology*. 2022. 12. 914156. DOI: 10.3389/fonc.2022.914156

33. Al-Taee H. Z., Alsabti Z. M., Al-Ani L. M. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 40(5). 469-476. DOI: 10.5281/zenodo.5449110
34. Li W., Pi L., Yuan J., Gu X., Wang Z., Liu Y., Deng Q., Wang Y., Huang P., Zhang L., Gu X. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/IIa C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients // *Cardiology Research and Practical*. 2021. 10. 1-6. DOI: 10.1155/2021/4895793
35. Анисимова А. В., Гунченко А. С., Иконникова А. И., Галкин С. С., Авдоница М. А., Наседкина Т. В. Клинико-генетический анализ факторов риска развития острой и хронической ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. 119(3-2). 62-67. DOI: 10.17116/jnevro201911903262.16
36. Olson N. C., Raffield L. M., Lange L. A., Lange E. M., Longstreth Jr. W. T., Chauhan G., Debette S., Seshadri S., Reiner A. P., Tracy R. P. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa-antithrombin levels with genome-wide polymorphisms and cardiovascular disease risk // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. 16(1). 19-30. DOI: 10.1111/jth.13899
37. Капуста А. А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции COVID-19: (литературный обзор) // Новые импульсы развития вопросы научных исследований. 2021. 1. 17-30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-literaturnyy-obzor> (Дата обращения: 28.02.2024).
38. Мойсова Д. Л., Городин В. Н., Скобликов Н. Э., Зотов С. В., Тихоненко Ю. В. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19 // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021. 16(6). 35-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-polimorfizma-nekotoryh-genov-sistemy-gemostaza-u-bolnyh-covid-19> (Дата обращения: 27.02.2024)
39. Badescu M. C., Butnariu L. I., Costache A. D., Gheorghe L., Seritean Isac P. N., Chetran A., Leancă S. A., Afrăsânie I., Duca Ș. T., Gorduza E. V., Costache I. I., Rezus C. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia-A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A // *Life (Basel)*. 2023. 13(6). 1371. DOI: 10.3390/life13061371
40. Li Q., Yang W., Zhao K., Sun X., Bao L. Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury // *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(26). e26293. DOI: 10.1097/MD.00000000000026293
41. Watanabe E., Takasu O., Teratake Y., Sakamoto T., Ikeda T., Kotani J., Kitamura N., Ohmori M., Teratani A., Honda G., Hatano M., Mayer B., Schneider E. M., Oda S. A Thrombomodulin Promoter Gene Polymorphism, rs2239562, Influences Both Susceptibility to and Outcome of Sepsis // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022. 8. 762198. DOI: 10.3389/fmed.2021.762198
42. Jiang S., Wang Y., Chen L., Mu H., Meaney C., Fan Y., Pillay J., Wang H., Zhang J., Pan S., Gao C. PAI-1 genetic polymorphisms influence septic patients' outcomes by regulating neutrophil activity // *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2023. 136(16). 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002316

## References

1. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2016. 315(8). 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Giustozzi M., Ehrlicher H., Bongiovanni D., Borovac J. A., Guerreiro R. A., Gasecka A., Papakonstantinou P. E., Parker W. A. E. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment // *Blood Reviews*. 2021. 50. 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864
3. Sungurlu S., Kuppy J., Balk R. A. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis // *Critical Care Clinics*. 2020. 36(2). 255-265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002
4. Lu H., Wen D., Wang X., Gan L., Du J., Sun J., Zeng L., Jiang J., Zhang A. Host genetic variants in sepsis risk: A field synopsis and meta-analysis // *Crit Care*. 2019. 26. DOI: 10.1186/s13054-019-2313-0
5. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Medical Genetics*. 2019. 20(1). 35. DOI: 10.1186/s12881-019-0766-2
6. Georgescu A. M., Banescu C., Azamfirei R., Hutanu A., Moldovan V., Badea I., Voidazan S., Dobreanu M., Chirtes I. R., Azamfirei L. Evaluation of TNF- $\alpha$  genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression // *BMC Infectious Diseases*. 2020. 20(1). 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
7. Chang J. C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease // *Thrombosis Journal*. 2019. 17. 10-29. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4
8. Joffe J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 202(3). 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR
9. Neubauer K., Zieger B. Endothelial cells and coagulation // *Cell and Tissue Research*. 2022. 387(3). 391-398. DOI: 10.1007/s00441-021-03471-2
10. Cox D. Sepsis – it is all about the platelets // *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1210219. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210219
11. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843
12. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. 18(9). 666-682. DOI: 10.1038/s41569-021-00552-1
13. Zaid Y., Merhi Y. Implication of platelets in immuno-thrombosis and thromboinflammation // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9. 863846. DOI: 10.3389/fcvm.2022.863846
14. Su M., Chen C., Li S., Li M., Zeng Z., Zhang Y., Xia L., Li X., Zheng D., Lin Q., Fan X., Wen Y., Liu Y., Chen F., Luo W., Bu Y., Qin J., Guo M., Qiu M., Sun L., Liu R., Wang P., Hwa J., Tang W. H. Gasdermin d-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis // *Nature Cardiovascular Research*. 2022. 1(8). 732-747. DOI: 10.1038/s44161-022-00108-7

15. Su Y., Zhang T., Qiao R. Pyroptosis in platelets: thrombocytopenia and inflammation // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023. 37(4). e24852. DOI: 10.1002/jcla.24852
16. Patel P., Michael J. V., Naik U. P., McKenzie S. E. Platelet FcγRIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 19(5). 1149-1160. DOI: 10.1111/jth.15265
17. Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(17). 6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
18. Ebermeyer T., Cognasse F., Berthelot P., Mismetti P., Garraud O., HamzehCognasse H. Platelet innate immune receptors and TLRs: a double-edged sword // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(15). 7894. DOI: 10.3390/ijms22157894
19. Dib P. R. B., Quirino-Teixeira A. C., Merij L. B., Mendonça Pinheiro M. B., Rozini S. V., Andrade F. B., Hottz E. D. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions // *Journal of Leukocyte Biology*. 2020. 108(4). 1157-1182. DOI: 10.1002/JLB.4MR0620-701R
20. Oyarzún M. C. P., Glembotsky A. C., Goette N. P., Lev P. R., De Luca G., Pietto B. M. C., Moiraghi B., Ríos C. M. A., Vicente A., Marta R. F., Schattner M., Heller P. G. Platelet toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia // *Frontiers in Immunology*. 2020. 11. 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705
21. Huang J., Li X., Shi X., Zhu M., Wang J., Huang S., Huang X., Wang H., Li L., Deng H., Zhou Y., Mao J., Long Z., Ma Z., Ye W., Pan J., Xi X., Jin J. Platelet integrin αIIbβ3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting // *Journal of Hematology and Oncology*. 2019. 12(1). 26. DOI: 10.1186/s13045-019-0709-6
22. Osikov M. V., Antonov V. N., Zotov S. O., Chulkov V. S. Rol' polimorfizma genov F2, F5, FGB i PAI-1 v izmenenii gemostaza u bol'nykh s COVID-19-assotsirovannykh porazheniyem legkikh [Role of F2, F5, FGB, and PAI-1 gene polymorphisms in changes of hemostasis in patients with COVID-19-associated lung injury] // *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2023. 67(2). DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41
23. Scozzi D., Liao F., Krupnick A. S., Kreisel D., Gelman A. E. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 953195. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953195
24. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis // *Clinical and Translational Medicine*. 2023. 13(1). e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170
25. Iba T., Levy J. H., Raj A., Warkentin T. E. Advance in the management of sepsis induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(5). 728. DOI: 10.3390/jcm8050728
26. Elek Z., Losoncz E., Maricza K., Fülep Z., Bánlaki Z., Kovács-Nagy R., Keszler G., Rónai Z. Missense Variants of von Willebrand Factor in the Background of COVID-19 Associated Coagulopathy // *Genes*. 2023. 14(3). 617. DOI: 10.3390/genes14030617
27. Liang Y., Huang X., Jiang Y., Qin Y., Peng D., Huang Y., Li J., Sooranna S. R., Pinhu L. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of sepsis in a Chinese population // *Journal of International Medical Research (JIMR)*. 2017. 45(2). 504-513. DOI: 10.1177/0300060516686496

28. Purdy M., Obi A., Myers D., Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. 20(5). 1056-1066. DOI: 10.1111/jth.15689
29. Ding G., Wang J., Liu K., Huang B., Deng W., He T. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis // *International Journal of Neuroscience*. 2021. 131(5). 511-517. DOI: 10.1080/00207454.2020.1750385
30. Jiang J., Li W., Zhou L., Liu D., Wang Y., An J., Qiao S., Xie Z. Platelet ITGA2B inhibits caspase-8 and Rip3/Mkl1-dependent platelet death through PTPN6 during sepsis // *iScience*. 2023. 26(8). 107414. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107414
31. Middleton E. A., Rowley J. W., Campbell R. A., Grissom C. K., Brown S. M., Beesley S. J., Schwartz H., Kosaka Y., Manne B. K., Krauel K., Tolley N. D., Eustes A. S., Guo L., Paine R., Harris E. S., Zimmerman G. A., Weyrich A. S., Rondina W. T. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets // *Blood*. 2019. 134(12). 911-923. DOI: 10.1182/blood.2019000067
32. Teixeira S. A., Burim R. V., Viapiano M. S., Bidinotto L. T., Nagashi Marie S. K., Fleury Malheiros S. M., Oba-Shinjo S. M., Andrade A. F., Carlotti C. G. Alpha2beta1 Integrin Polymorphism in Diffuse Astrocytoma Patients // *Frontiers in Oncology*. 2022. 12. 914156. DOI: 10.3389/fonc.2022.914156
33. Al-Taee H. Z., Alsabti Z. M., Al-Ani L. M. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 40(5). 469-476. DOI: 10.5281/zenodo.5449110
34. Li W., Pi L., Yuan J., Gu X., Wang Z., Liu Y., Deng Q., Wang Y., Huang P., Zhang L., Gu X. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/IIa C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients // *Cardiology Research and Practical*. 2021. 10. 1-6. DOI: 10.1155/2021/4895793
35. Anisimova A. V., Gunchenko A. S., Ikonnikova A. Yu., Galkin S. S., Avdonina M. A., Nasedkina T. V. Kliniko-geneticheskiy analiz faktorov riska razvitiya ostroy i khronicheskoy ishemii golovnogo mozga [A clinical and genetic analysis of risk factors for the development of acute and chronic cerebral ischemia] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019. 119(3-2). 62-67. DOI: 10.17116/jnevro201911903262.16
36. Olson N. C., Raffield L. M., Lange L. A., Lange E. M., Longstreth Jr. W. T., Chauhan G., Debette S., Seshadri S., Reiner A. P., Tracy R. P. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa-antithrombin levels with genome-wide polymorphisms and cardiovascular disease risk // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. 16(1). 19-30. DOI: 10.1111/jth.13899
37. Kapusta A. A. Molekulyarno-geneticheskiye osobennosti koronavirusnoy infektsii COVID-19: (literaturnyy obzor) [Molecular and genetic features of coronavirus infection COVID-19 (literature review)] // *New impulses for development: research questions*, 2021. 1. 17-30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiye-osobennosti-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-literaturnyy-obzor> (Accessed: 27.02.2024)
38. Moiseva D. L., Gorodin V. N., Skoblikov N. E., Zotov S. V., Tikhonenko Y. V. Osobennosti polimorfizma nekotorykh genov sistemy gemostaza u bol'nykh COVID-19 [Peculiarities of polymorphism of certain genes of the hemostasis system in patients with COVID-19] // *Bashkortostan Medical Journal*. 2021. 16(6). 35-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-polimorfizma-nekotorykh-genov-sistemy-gemostaza-u-bolnykh-covid-19> (Accessed: 27.02.2024)
39. Badescu M. C., Butnariu L. I., Costache A. D., Gheorghe L., Seritean Isac P. N., Chetran A., Leancă S. A., Afrăsânie I., Duca Ș. T., Gorduza E. V., Costache I. I.,

Rezus C. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia-A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A // *Life* (Basel). 2023. 13(6). 1371. DOI: 10.3390/life13061371

40. Li Q., Yang W., Zhao K., Sun X., Bao L. Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury // *Medicine* (Baltimore). 2021. 100(26). e26293. DOI: 10.1097/MD.00000000000026293

41. Watanabe E., Takasu O., Teratake Y., Sakamoto T., Ikeda T., Kotani J., Kitamura N., Ohmori M., Teratani A., Honda G., Hatano M., Mayer B., Schneider E. M., Oda S. A Thrombomodulin Promoter Gene Polymorphism, rs2239562, Influences Both Susceptibility to and Outcome of Sepsis // *Frontiers in Medicine* (Lausanne). 2022. 8. 762198. DOI: 10.3389/fmed.2021.762198

42. Jiang S., Wang Y., Chen L., Mu H., Meaney C., Fan Y., Pillay J., Wang H., Zhang J., Pan S., Gao C. PAI-1 genetic polymorphisms influence septic patients' outcomes by regulating neutrophil activity // *Chinese Medical Journal* (Engl). 2023. 136(16). 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002316

#### Информация об авторах

*Осиков Михаил Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; руководитель отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, [prof.osikov@gmail.com](mailto:prof.osikov@gmail.com)

*Телешева Лариса Федоровна* – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-7884-9675, [teleshevalarisa@mail.ru](mailto:teleshevalarisa@mail.ru)

*Конашов Алексей Геннадьевич* – кандидат медицинских наук, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); заместитель главного врача, Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-3275-6721, [vladkag5@gmail.com](mailto:vladkag5@gmail.com)

*Гусев Андрей Владимирович* – врач анестезиолог-реаниматолог, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия); старший лаборант, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); ORCID: 0009-0005-1441-7311, [andreigusev1509@gmail.ru](mailto:andreigusev1509@gmail.ru)

*Конашов Владислав Алексеевич* – лаборант, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); врач приемного отделения, Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1905-9155, [konashov74@bk.ru](mailto:konashov74@bk.ru)

*Зотова Мария Александровна* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-2391-7765, [zotova.chel@mail.ru](mailto:zotova.chel@mail.ru)