

10. Głowiczki P. Superficial thrombophlebitis. Handbook of Venous and Lymphatic Disorders. 4th ed. ed. 2017:343–347. (in Engl).
11. Decousus H. [et al.] Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med. 2010;152(4):218–224. (in Engl).
12. Bauersachs R. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). Eur J VascEndovasc Surg. England. 2021;62(2):241–249. (in Engl).
13. Bitsadze V.O. [et al.] Superficial phlebitis and thrombophlebitis. Flebologiya. 2021;15(3):211–244. (In Russ).
14. Karathanos C. [et al.] Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. Phlebology. England. 2016;31(7):489–495. (in Engl).
15. Decousus H. [et al.] Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010; 363(13):1222–1232. (in Engl).
16. KurginyanKhM, Raskin VV. Endovascular treatment of acute thrombophlebitis of the lower extremities in patients with varicose veins. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;(10):50–54. (In Russ).
17. Cannegieter S.C. [et al.] Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: A nationwide cohort study. Blood. American Society of Hematology. 2015;125(2):229–235. (in Engl)
18. StoykoYu.M. [et al.] Diagnosis and treatment of superficial thrombophlebitis. Guidelines of the Russian association of phlebologists. Flebologiya. 2019;13(2):78–97. (In Russ.)
19. Kudlaty E [et al.] Isolated great saphenous vein thrombus is associated with high rates of complications regardless of management. Ann Vasc Surg. 2017;45: 154–159. (in Engl).
20. Gradman W.S. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. Phlebology. 2015;30(3):204–209. (in Engl).
21. Hirmerova J. Prevalence of cancer in patients with superficial vein thrombosis and its clinical importance. J of VascSurg: Venous and Lymphatic Disorders. 2022;10(1):26–32. (in Engl)
22. Ibragimov D. R. [et al.] Ambulatomaya profilaktika legochnoi embolii, pri tromboflebite, v praktike vracha sosudistogo khirurga (Outpatient prevention of pulmonary embolism, thrombophlebitis, in the practice of a vascular surgeon). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2019; 24(3):7b–8a. (in Russ).

УДК 616.24-002:578.834.1
© Коллектив авторов, 2023

Л.Р. Ахтарова¹, Д.С. Сарксян², Н.Р. Ямолдинов²,
Р.Т. Мурзабаева¹, В.П. Аникаев², Д.А. Валишин¹

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

На фоне продолжающейся пандемии интенсивно изучаются наиболее важные патогенетические механизмы COVID-19, во многом определяющие степень тяжести течения и прогноз болезни, включающие иммунновоспалительный синдром и нарушения в системе гемостаза. В связи с этим актуально изучение полиморфизма генов, контролирующих свертывающую систему крови.

Цель работы: провести анализ полиморфизма некоторых генов системы гемостаза и влияния наиболее значимых его показателей на особенности течения и исходы COVID-19 по данным доступной литературы.

Материал и методы. Проведен поиск источников литературы в базах PubMed, elibrary, cyberleninka с целью определения полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у пациентов с COVID-19.

Результаты. У коморбидных пациентов с COVID-19 на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, неврологической и онкологической патологий возможно исследовать полиморфизм гена MTHFR C677T и связать его с образованием тромбозов. Поскольку установлено, что нарушение полиморфизма гена MTR ведет к гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин способен оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов и вызывать эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, с развитием тромбообразования.

Мутация гена MTRR, возможно, и не приводит к эндотелиальной дисфункции, однако она четко связана с тяжелым течением хронической сердечной недостаточности у женщин. А тяжелое течение COVID-19 часто регистрируется у данного контингента пациентов.

Также необходимо исследовать полиморфизм генов F2 G20210A, F5 G1691A, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 5G-6754G, поскольку их мутации могут привести к тромбообразованию и к осложнениям в течении заболевания.

Выводы. Данные литературы свидетельствуют, что полиморфизм ряда генов системы гемостаза могут повлиять на тяжесть течения и исходы COVID-19. Однако в результате проведенных исследований не выявлены генетические маркеры, которые могли бы прогнозировать развитие неблагоприятного течения и тромбозов при COVID-19.

Ключевые слова: особенности течения COVID-19, полиморфизм генов гемостаза, фолатный цикл.

L.R. Akhtarova, D.S. Sarksyian, N.R. Yamoldinov,
R.T. Murzabaeva, V.P. Anikaev, D.A. Valishin

POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN COVID-19

Against the background of the ongoing pandemic, the most important pathogenetic mechanisms of COVID-19 are being intensively studied, which largely determine the severity of the course and prognosis of the disease, including the immune-inflammatory syndrome and disorders in the hemostasis system. In this regard, it is important to study the polymorphism of genes that control the blood coagulation system.

The purpose of the work is to analyze the polymorphism of some genes of the hemostatic system, the influence of its most significant indicators on the course and outcomes of COVID-19 according to the available literature.

Material and methods. A search for sources in the databases PubMed, elibrary, cyberleninka was carried out in order to determine the polymorphism of some genes of the hemostasis system in patients with COVID-19.

Results. In comorbid patients with COVID-19 on the background of chronic diseases of the cardiovascular system, neurological and oncological pathology, it is possible to study the polymorphism of the MTHFR C677T gene and associate it with the formation of thromboses. Since it has been established that a violation of the MTR gene polymorphism leads to hyperhomocysteinemia. Homocysteine can have a damaging effect on the vascular endothelium with the development of endothelial dysfunction, hypercoagulation, which can lead to thrombosis.

Mutation of the MTRR gene may not lead to endothelial dysfunction, but is clearly associated with severe chronic heart failure in women. A severe course of COVID-19 is often recorded in this group of patients.

The polymorphism of the F2 G20210A, F5 G1691A, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 5G-6754G genes should also be investigated, since their mutations can lead to thrombosis and complications during the course of the disease.

Findings. Literature data indicate that polymorphism of a number of genes of the hemostasis system can affect the severity and outcomes of COVID-19. However, according to the results of the studies, no genetic markers that could predict the development of an unfavorable course and thrombosis in COVID-19 have been identified.

Key words: Features of the course of COVID-19, polymorphism of hemostasis genes, folate cycle.

Вирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, тропен к клеткам, имеющим АПФ-2 рецепторы, из этого следует характерное поражение альвеолоцитов 2-го типа и эндотелия сосудов, в первую очередь легочных капилляров [1]. Такое воздействие вируса на эндотелиоциты сосудов, вызывает повреждение клеток и апоптоз, при этом нарушается целостность стенок просвета сосудов и снижается антитромботическая активность. В результате в системе гемостаза происходят нарушения, играющие важную роль в патогенезе COVID-19. При новой коронавирусной инфекции (нКВИ) чаще наблюдаются осложнения, связанные с тромбозами, приводящим к нарушению микроциркуляции и повреждению альвеол, что дополнительно усугубляет функции внешнего дыхания. Микротромбы в альвеолярных капиллярах определялись у пациентов с COVID-19 в 9 раз чаще, чем у больных гриппом ($p < 0,001$) [2].

В целях поиска лабораторных маркеров нарушений в системе гемостаза мы проводилось изучение данных доступной литературы о метаболических нарушениях и генетической предрасположенности к особенностям течения COVID-19. Несмотря на проводимую терапию, у части пациентов с генетической предрасположенностью к тяжелому, прогрессирующему течению нКВИ с летальным исходом [3]. Представляет интерес изучение полиморфизма генов системы гемостаза и поиск значимых генетических дефектов, влияющих на течение COVID-19 на основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы.

Цель работы – провести анализ полиморфизма некоторых генов системы гемостаза, влияния наиболее значимых его показателей на особенности течения и исходы COVID-19 по данным литературы.

Материал и методы

Проведен поиск источников литературы в базах PubMed, elibrary, cyberleninka с целью определения полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у паци-

ентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Результаты

Фолатный цикл представляет собой каскадный процесс преобразования фолиевой кислоты в различные виды фолатов, которые являются источниками одноуглеродных фрагментов метильной группы $-CH_3$, необходимых для жизненно важных клеточных процессов в организме. Фолатный цикл контролируется ферментами, в качестве таких коферментов выступают производные фолиевой кислоты. Фолиевая кислота в большом количестве содержится в свежей зелени, крупах, дрожжах, печени и некоторых фруктах в виде восстановленного полиглутамата, который гидролизуется до моноглутамата, затем происходит его усвоение в проксимальном отделе тонкой кишки, где он восстанавливается до тетрагидрофолата (ТГФ) [4].

Взаимодействие ТГФ и серина приводит к образованию 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-МТГФ) и глицина. Затем в энтероцитах протекает процесс метилирования и 5,10-МТГФ преобразуется в 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) под воздействием фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и витамина B2. Затем 5-МТГФ попадает в кровоток, а оттуда внутрь клеток и становится донором для метильных групп и основным источником ТГФ. Тетрагидрофолат, в свою очередь, участвует во многих внутриклеточных процессах, таких как синтез пуринов и пиримидиновых оснований, являясь производным многих фолатов, которые преобразуются в специфические коферменты. Это возможно благодаря акцепторной способности ТГФ, к нему присоединяется большое число одноуглеродных фрагментов метильной группы $-CH_3$, которые и превращаются в фолаты [4].

Фолатный цикл тесно связан с метиониновым циклом, который также состоит из серии реакций, необходимых для катаболизма и восстановления метионина. Одним из важ-

ных процессов является образование метионина из гомоцистеина и 5-метилтетрагидрофолата. Этот процесс называется реметилирование, он протекает под воздействием фермента метионинсинтазы (MTR) и метилкобаламина (витамин B12). Затем вследствие окисления кобаламина происходит инактивация фермента MTR. Для восстановления функции MTR необходима реакция метилирования, которая катализируется ферментом метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Образовавшийся метионин преобразуется в S-аденозилметионин (активная форма метионина), который используется для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов [4,5].

Ген MTHFR кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу – ключевой фермент – в фолатном и метиониновом циклах, он катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, последний включается в метиониновый цикл, затем с помощью MTR и B12 происходит процесс превращения гомоцистеина в метионин.

Выделяют 2 полиморфизма генов MTHFR: C677T и A1298C. Полиморфизм MTHFR C677T наиболее широко известен, чрезвычайно распространен в определенных расовых и географических популяциях. Полиморфизм MTHFR A1298C обнаруживается у 7-12% населения Северной Америки, Европы и Австралии и реже встречается у латиноамериканцев (4-5%), китайцев (1-4%) и азиатов (1-4%) [6].

В исследовании Манахова К.М. и соавт. (2020) установлено, что ген MTHFR A1298C отвечает за тяжелое острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) [14]. Дисфункция фермента MTHFR может привести к невынашиванию беременности, врожденным порокам сердца, канцерогенезу и психоневрологическим расстройствам (когнитивные нарушения и деменция), тромбозам в акушерской и кардиологической практике. В большинстве исследований статус полиморфизма MTHFR был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным уровнем гомоцистеина на фоне дефицита фолиевой кислоты [6,7].

Генетический маркер MTR отвечает за метионинсинтазу – витамин B12 зависимый фермент, который катализирует реметилирование гомоцистеина до метионина и сохраняет достаточное количество внутриклеточного метионина. Он также необходим для обеспечения внутриклеточного запаса фолатов и оп-

тимальной концентрации гомоцистеина. Вариация гена MTR A2756G приводит к гипергомоцистеинемии, являющейся одной из причин возникновения ряда осложнений беременности и внутриутробной патологии плода. Установлено патогенетическое значение гипергомоцистеинемии при ГЛПС как маркера эндотелиальной и почечной дисфункций [8]. В другой научной публикации выявлен высокий уровень гомоцистеина в крови у пациентов с COVID-19, установлена четкая зависимость степени тяжести течения болезни, риска развития осложнений и неблагоприятного исхода болезни от уровня гипергомоцистеинемии [9].

Ген метионинсинтазы редуктазы (MTRR) в участке A66G, определяют при генетической предрасположенности к ряду патологий репродуктивной системы, атеросклерозе, тромбозам и аномалиях плода. В то же время установлено, что MTRR A66G не влияет на концентрацию общего гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B12 [10]. В работе Панченко Д.И. и соавт. (2018) выявлено, что полиморфизм гена MTRR чаще встречается у женщин с тяжелым течением ХСН при ИБС, а полиморфизм гена MTHFR у этого контингента встречается реже [11].

Полиморфизм генов факторов свёртывания крови F2 G20210A, F5 G1691A, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 5G-6754G непосредственно отвечает за развитие тромбозов у людей при различных заболеваниях.

Ген F2 кодирует коагуляционный фактор II (протромбин), который является основным компонентом свёртывающей системы крови. Гены F2 и F5 совместно влияют на развитие артериальных/венозных тромбозов. Однонуклеотидная мутация гена F2 G20210A становится причиной избыточной продукции протромбина, повышающей риск развития инфаркта миокарда и тромбоза лёгочной артерии часто со смертельным исходом [12,13].

Ген F5 отвечает за коагуляционный фактор V (фактор Лейдена), который запускает реакцию образования тромбина из протромбина. Под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин и образуется кровяной сгусток. При полиморфизме гена F5 G1691A (R506Q) развивается гиперкоагуляция крови, что является фактором риска венных и артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта, также она сопровождается повышением уровня мочевой кислоты и провоспалительных цитокинов в крови. Следует отметить, что данный полиморфизм генов у беременных женщин проявляется развитием таких осложнений,

как выкидыш на ранних сроках беременности, отставание развития плода, поздний токсикоз, фетоплацентарная недостаточность [12,13].

Ген PAI1 кодирует ингибитор активатора плазминогена и является частью противосвёртывающей системы крови. Мутации 5G/4G и 4G/4G приводят к избыточной выработке плазминогена, что увеличивает риск тромбоза. Гомозиготная мутация 4G/4G является фактором риска тромбоза воротной вены и внутренних органов, инфаркта миокарда, семейной предрасположенности к ишемической болезни сердца, а также существует ряд осложнений у беременных женщин. В исследованиях ряда авторов показано что, PAI-1 4G/4G является предиктором тяжелого течения гриппа A(H1N1) pdm 2009 у беременных, а полиморфизм гена PAI:675 5G/4G предрасполагает к развитию инфекционно-токсического шока при ГЛПС [14,15].

Тромбоцитарный рецептор фибриногена кодируется геном ITGB3, который позволяет тромбоцитам взаимодействовать с фибриногеном плазмы, что приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромба. Полиморфизм гена ITGB3:1565T/C является одним из факторов риска тяжёлого течения ГЛПС и отвечает за тяжелое острое повреждение почек [14].

Ген ITGA2 кодирует последовательность аминокислот специфических рецепторов тромбоцитов – $\alpha 2$ -субъединицы интегринов, с помощью которых тромбоциты взаимодействуют с белками, которые выделяются при повреждении стенки сосуда. Интегрины способствуют образованию монослоя из тромбоцитов в области повреждённых тканей, без этого процесса невозможен запуск последующих звеньев свёртывающей системы крови, предохраняющей организм от кровопотери [14].

Ген FGB отвечает за аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена, из которого фибрин – основной компонент тромба. Полиморфизм гена FGB:–455G/A является одним из факторов риска развития у пациентов ИБС, ОКС, тромбозов периферических сосудов и ОНМК. Наличие полиморфизма гена FGB:–455G/A у больных с ГЛПС являлся прогностическим фактором тяжелого течения болезни [14].

Однонуклеотидная мутация генов F13A1 G103T, F7 G10976A отвечает за развитие гипокоагуляции, редко проявляющейся при COVID-19.

Ген F7 отвечает за последовательность аминокислот коагуляционного фактора, функция которого – образование тромба. Ва-

риант 353Gln (10976A) снижает экспрессию генов фактора VII и является защитным фактором при развитии тромбоза и инфаркта миокарда. У больных с COVID-19 с летальным исходом не было выявлено защитного полиморфизма гена FVII 10976 G/A [16].

Ген F13 отвечает за работу фактора XIII (фибриназы), при участии которого образуется нерастворимый фибрин. Он является основой кровяного сгустка (тромба). Такие тромбы очень медленно растворяются/расщепляются. Полиморфизм гена F13A1 G103T повышает активность фактора XIII, в результате чего увеличивается адгезия и агрегация тромбов, что приводит к различным тромбозамболическим осложнениям [13].

Выводы

1. У коморбидных пациентов с COVID-19 с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, неврологическими и психоневрологическими состояниями, онкопатологией целесообразно исследовать полиморфизм гена MTHFR C677T с целью своевременного выявления тромбозов сосудов.

2. Нарушение полиморфизма гена MTR A2756G ведет к гипергомоцистеинемии, что оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции с высокой вероятностью тромбообразования.

3. Однонуклеотидная мутация гена MTRR A66G, возможно, и не приведёт к эндотелиальной дисфункции, но она четко связана с тяжелым течением хронической сердечной недостаточности, в частности, у женщин. При COVID-19 именно у данного контингента пациентов часто встречается тяжелое течение болезни.

4. Следует исследовать полиморфизм генов F2 G20210A, F5 G1691A, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 5G-6754G, поскольку их мутации могут привести к тромбообразованию и к осложнениям.

5. Вариация гена F7 G10976A может стать маркером благоприятного исхода COVID-19, поскольку у пациентов с летальным исходом этот полиморфизм генов не выявлен.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что полиморфизм генов системы гемостаза может повлиять на тяжесть течения и исходы COVID-19. Однако при анализе доступной литературы не выявлены генетические маркеры, которые могли бы прогнозировать развитие неблагоприятного течения болезни и тромбозов при COVID-19, что станет предметом для дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Ахтарова Ляйсан Раилевна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ahtarova94@mail.ru.

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(3412)64-64-39. E-mail: 1973@gmail.com.

Ямолдин Ниль Равилевич – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел. 8(3412)20-37-66. E-mail: nial-yamoldinov@yandex.ru.

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@yandex.ru.

Аникаев Вячеслав Петрович – заведующим реанимации и интенсивной терапии БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(341)264-64-39. E-mail: pm@rkib18.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen Y, Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – 525(1). – P.35–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / Ackermann M [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – 383(2). – P.120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
- Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01 / Weiner J. [et al.] // Eclinical Medicine. – 2021, Oct. – 40:101099. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101099.
- Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека / И.Н. Фетисова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т.11, № 1-2. – С.77-82.
- Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / А.М. Иванов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4 – С. 137-144. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16
- Levin BL. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature / Levin BL., Varga E. // J. Genet Couns. – 2016. Oct. – V.25 (5). – P. 901-911. doi: 10.1007/s10897-016-9956-7.
- LDLR, MTHFR and KLOTHO gene polymorphisms as an early predictor in the risk of coronary artery disease: A meta-analysis / M. Arthiyaa [et al.] // Gene Reports. – 2021. – Vol. 23 – P. 101-120. doi: org/10.1016/j.genrep. 2021.101120
- Гомоцистеин как маркер острого повреждения почек и эндотелия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Латыпова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 6 (84). – С.18-21.
- Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование / Н.В. Вохмянина [и др.] // Лабораторная служба. – 2022. – Т.11, №1 – С. 43-50. doi:org/10.17116/labs20221101143.
- Methionine synthase reductase MTRR 66A > G has no effect on total homocysteine, folate, and Vitamin B12 concentrations in renal transplant patients / Alexandra Feix [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174, Issue 1. – P.43-48. ISSN 0021-9150. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.036.
- Панченко, Д.И. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза / Д.И. Панченко, А.С. Адамчик // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – 25(5). – С.147-151. doi: 10.25207/1608-6228-2018- 25-5-147-151
- Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism / Abu-Farha M [et al.] // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11 – P. 1-10. doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
- Materna thrombophilic and hypofibrinolytic genetic variants in idiopathic recurrent pregnancy loss: a continuing mystery / Younis, M. [et al.] // Reproductive Genetics. – 2022. – https://doi.org/10.1007/s43032-022-01063-1
- Молекулярно-генетическая характеристика гемостаза пациентов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Манахов К.М. [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 6. – С. 812-819. doi: 10.17816/KMJ2020-812
- Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у беременных, перенесших грипп А(H1N1)pdm2009/ Тарбаева Д.А. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 4. – С. 46-50.
- Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19 / Мойсова Д.Л. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т.16, № 6 (96). – С.35-40.

REFERENCES

- Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 525(1):35–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071. (in Engl)
- Ackermann M. [et al.] Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020; 383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432(in Engl)
- Weiner J. [et al.]. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. Eclinical Medicine. 2021;40:101099. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101099. (in Engl)
- Fetisova, I.N. Polymorphism of folate cycle genes and human diseases. Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2006;11(1-2):77-82. (In Russ).
- Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Malyutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. Health Risk Analysis. 2020; 4:136-145.doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16 (In Russ).
- Levin BL., Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature . J. Genet Couns. 2016; 25 (5):901-911. doi: 10.1007/s10897-016-9956-7. (in Engl)
- Arthiyaa M., Bhavani S., Jenisha J. LDLR, MTHFR and KLOTHO gene polymorphisms as an early predictor in the risk of coronary artery disease: A meta-analysis. Gene Reports. 2021; 23:101-120. doi: org/10.1016/j.genrep. 2021.101120 (in Engl)
- Latypova G.R., Khunafina D.Kh., Valishin D.A., Khasanova G.M., Galieva G.A. Homocysteine as a marker of acute kidney injury and endothelial disfunction in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Bashkortostan Medical Journal.2019; 14(6):18-21. (In Russ).
- Vokhmianina NV, Gaikovaya LB, Evteeva DA, Vlasova YuA. Homocysteine as a predictor of the severity of coronavirus infection: biochemical justification. Laboratory Service. 2022;11(1):43-50. (In Russ.).
- Alexandra Feix [et al.]. Methionine synthase reductase MTRR 66A > G has no effect on total homocysteine, folate, and Vitamin B12 concentrations in renal transplant patients. Atherosclerosis. 2004; 174(1):43-48. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.036. (in Engl)
- Panchenko Dmitry I., Adamchik A.S. Predicting the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes. Kuban scientific medical bulletin. 2018;25(5):147-151. doi: 10.25207/1608-6228-2018- 25-5-147-151 (In Russ).

12. Abu-Farha M. [et al.]. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. *Front Pharmacol.* 2020;11:1-10. doi: 10.3389/fphar.2020.587451. (in Engl)
13. Younis M. [et al.]. Maternal thrombophilic and hypofibrinolytic genetic variants in idiopathic recurrent pregnancy loss: a continuing mystery. *Reproductive Genetics.* 2022. doi.org/10.1007/s43032-022-01063-1 (in Engl)
14. Manakhov K.M. [et al.]. Molecular genetic characteristics of hemostasis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kazan Medical Journal.* – 2020. – Т. 101. – №6. – С. 812-819. doi: 10.17816/KMJ2020-812 (In Russ).
15. Tarbaeva D.A., Belokrinskaya T.E., Stramovskaya N.N., Anokhova L.I. Polymorphism of candidate genes of hemostasis disorders in pregnant women after having A(H1N1)PDM2009 influenza. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;(4):46-50. (In Russ.)
16. Moiseva D.L., Gorodin V.N., Skoblikov N.E., Zotov S.V., Tikhonenko Y.V. Peculiarities of polymorphism of certain genes of the hemostasis system in patients with COVID-19. *Bashkortostan Medical Journal.* 2021;16(6):35-40. (In Russi).

УДК 616.578

© Коллектив авторов, 2023

М.В. Кулемин¹, Г.Н. Абуова², Л.Л. Сарыпбекова², Т.В. Полукчи²,
Д.С. Алиев², Д.К. Садыхова², Г.А. Мавзютова³, Г.М. Хасанова³
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛЕЩЕЙ, ПЕРЕНОСЧИКОВ ВИРУСА
КОНГО-КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ,
НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА**

¹Филиал республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева
«Шымкентская противочумная станция», г. Шымкент, Казахстан

²Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В настоящей статье представлен аналитический обзор литературных данных по распространенности клещей, переносчиков вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки, на территории Казахстана. Согласно проведенному литературному обзору неблагополучным по Конго-Крымской геморрагической лихорадке является Южный Казахстан, включающий Кызылординскую, Жамбылскую и Туркестанскую области. Наиболее распространенными переносчиками вируса в данных местностях являются *Hyalomma asiaticum*, *Hyalomma scupense*, *Hyalomma anatolicum*. Зараженность клещей колеблется от 0,3 до 20,2%.

Значительный диапазон абсолютных высот и особенности водного режима обуславливают наличие в Казахстане различных ландшафтов, которые оказывают значительное влияние на видовой состав и численность носителей и переносчиков вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки. В районах с высокой заболеваемостью Конго-Крымской геморрагической лихорадкой рекомендуется проводить своевременные и эффективные профилактические меры по борьбе с клещами.

Ключевые слова: векторный клещ, домашние животные, Конго-Крымская геморрагическая лихорадка, Казахстан.

M.V. Kulemin, G.N. Abuova, L.L. Sarypbekova, T.V. Polukchi,
D.S. Aliyev, D.K. Sadykhova, G.A. Mavziutova, G.M. Khasanova
**PREVALENCE OF TICKS, CARRIERS OF THE CONGO-CRIMEAN
HEMORRHAGIC FEVER VIRUS, ON THE TERRITORY OF KAZAKHSTAN**

This article presents an analytical review of the literature data on the prevalence of ticks, carriers of the Congo-Crimean hemorrhagic fever virus, on the territory of Kazakhstan. According to the literature review, Southern Kazakhstan, which includes the Kyzylorda, Zhambyl and Turkestan regions, is unfavorable in terms of the Congo-Crimean hemorrhagic fever. The most common carriers of the virus in these areas are *Hyalomma asiaticum*, *Hyalomma scupense*, *Hyalomma anatolicum*. The infection rate of ticks ranges from 0.3 to 20.2%.

A significant range of true altitudes and features of water relationships determine the presence of various landscapes in Kazakhstan, which have a significant impact on the species composition and the number of carriers and vectors of the Congo-Crimean hemorrhagic fever virus. It is recommended to carry out timely and effective preventive measures to control ticks in the areas with a high incidence of Congo-Crimean hemorrhagic fever.

Key words: vector tick, domestic animals, Congo-Crimean hemorrhagic fever, Kazakhstan.

Вопрос о роли диких и домашних животных, как о носителях вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ), возник еще в 1944–1946 гг., когда началось изучение очагов данной инфекции. В эти годы было установлено, что на фоне послевоенной разрухи сельского хозяйства в Крыму и увеличения кустарников резко выросла численность зайцев, а вслед за этим и клещей. В первую очередь интерес вызывали

животные, на которых паразитировали *H.plumbeum* (*H.marginatum*) и другие активные переносчики [1]. В европейских очагах Конго-Крымской геморрагической лихорадки при серологическом обследовании антитела к вирусу ККГЛ были найдены у зайцев-русаков (*Lepus europaeus*) в Астраханской и Ростовской областях России, в Болгарии и Венгрии, а также у лесных мышей в Ростовской области. Во Франции выявлены серопозитивные