

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА
РАЗВИТИЕМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19**

Перевезенцев О. А. ^{1,2},

Мамедов И. С. ²,

Бурцев Д. В. ¹

¹ ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава РФ, 344012, Ростов-на-Дону, Россия.

² ГБУ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи
детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, 119620, Москва, Россия.

**THE ROLE OF GENETIC HEMOSTASIS GENE VARIANTS IN THE
DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH
ATHEROSCLEROSIS AFTER COVID-19 INFECTION**

Perevezentsev O. A. ^{a, b},

Mamedov I. S. ^b,

Burtsev D. V. ^a

^a Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

^b Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the city of Moscow.

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция – одна из важнейших проблем современной медицины. Одним из этиопатогенетических звеньев данного заболевания является нарушение в системе гемостаза, которое может быть ассоциировано с возникновением тромбозов различной локализации и с нарушением сосудистой циркуляции в мелких сосудах. Но нарушения свертывания могут патогенетически быть ассоциированы с атеросклеротическими процессами в сосудистом русле, которые могут активизироваться уже в возрасте 35-40 лет. Поэтому актуальным является изучение генетических факторов этиопатогенетической взаимосвязи COVID19 с тромбогенными и атеросклеротическими патологическими процессами.

Цель исследования. Установить взаимосвязь между риском возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID19 8 генетических вариантов ((F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 -675 5G>4G) генов свертывающей системы у пациентов с атеросклерозом.

Материал и методы. Были обследованы 172 пациента в возрасте от 30 до 55 лет с признаками атерогенного поражения сосудов, у которых в течение года после перенесенной клинически выраженной COVID-19, подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2, были выявлены эпизоды венозных тромбозов различных локализаций, и 151 пациент группы сравнения в возрасте от 30 до 54 лет, у которых после перенесенной инфекции данных эпизодов не наблюдалось. Молекулярно-генетический анализ генетических вариантов генов системы гемостаза проводился методом ПЦР в реальном времени с автоматическим анализом кривых плавления.

Результаты. По результатам анализа ассоциации генетических

вариантов с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, связь с данной патологией была установлена для 2 генетических вариантов, ITGA2 807C>T (TT OR=5.59 (CI:2.86-10.93, P<0.001)) и ITGB3 1565 T>C (генотип CC, OR=6.55 (CI:2.23–19.22, P<0.001)).

Заключение. Таким образом, мы установили ассоциацию 2 генетических вариантов (ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов с атеросклерозом, перенесших COVID19.

Ключевые слова: COVID19, атеросклероз, тромбоз, генетический вариант, фактор лейдена, протромбин.

Abstract

Introduction. The new coronavirus infection (COVID-19) is one of the most important problems in modern medicine. One of the etiopathogenetic COVID-19 arms is presented by a disorder in the hemostasis system, which can be associated with emerging thrombosis of various localizations and altered vascular circulation in small vessels. But coagulation disorders can be pathogenetically associated with atherosclerotic processes in the vascular bed, which can be activated as early as at age of 35-40 years. Therefore, it is relevant to study the genetic factors between COVID-19 etiopathogenetic relation and thrombogenic and atherosclerotic pathological processes.

Purpose of the study. To establish a relation between previous COVID-19 infection and risk of venous thrombosis caused by 8 genetic variants ((F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 -675 5G>4G) in the coagulation system genes in patients with atherosclerosis.

Material and methods. The study included 172 patients aged 30 to 55 years with signs of atherogenic vascular lesions, who had episodes of venous thrombosis of various localizations within a year after clinically manifested COVID-19, confirmed by molecular genetic diagnostics of SARS-CoV-2, and 151 COVID-19 convalescent patients aged 30 to 54 years (comparison group), without episodes of venous thrombosis. Molecular genetic analysis of genetic variants of the hemostasis system genes was performed by real-time PCR with automated melting curve analysis.

Results. According to the results of the association analysis of genetic variants with venous thrombosis in COVID-19 convalescent patients, a relation was established for 2 genetic variants, ITGA2 807C>T (TT OR=5.59 (CI:2.86-10.93, P<0.001)) and ITGB3 1565 T>C (genotype CC, OR=6.55 (CI:2.23–19.22, P<0.001)).

Conclusion. Thus, we established an association between 2 genetic variants (ITGA2 807C>T and ITGB3 1565 T>C) and venous thrombosis in COVID-19 convalescent patients with atherosclerosis.

Keywords: COVID19, atherosclerosis, thrombosis, genetic variant, factor Leiden, prothrombin.

1 **1 Введение**

2 Коронавирусы (CoV) (Coronaviridae) – семейство вирусов, содержащих
3 в качестве генома одноцепочечную (+) РНК со специфическими
4 гликопротеидными шипами вокруг вирусного капсида, которые при
5 электронном микрокопировании похожи на солнечную корону [1]. Семейство
6 коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода
7 (от альфа- до дельта-), которые потенциально патогенны для различных видов
8 млекопитающих, включая человека [2]. За последние 20 лет, кроме ранее
9 известных четырёх видов коронавирусов у человека, входящих в структуру
10 сезонных ОРВИ, были описаны новые, более патогенные, виды данного
11 семейства, а именно: SARS-CoV (подрод Sarbecovirus), описанный в 2002
12 году, и ставший в 2002-2003 годах причиной вспышки атипичной пневмонии
13 (тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС, SARS) в Китае; MERS-
14 CoV (подрод Merbecovirus), который 2012 году вызвал вспышку
15 ближневосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015
16 году - в Южной Корее (MERS), а также новый коронавирус SARS-CoV-2 (как
17 и вирус атипичной пневмонии, относящийся к подроду Sarbecovirus), который
18 привел к вспышке болезни, названной COVID-19, в китайской провинции
19 Ухань, перешедшей в глобальную пандемию [3]. Высокая степень
20 трансмиссии нового коронавируса (среднее медианное значение индекса
21 репродукции 2.2, разброс 3.3-5.47), его способность, в отличие от вируса
22 SARS-CoV, передаваться от человек к человеку и возможная тяжесть
23 последствий заболевания COVID19, вызываемого данным вирусом,
24 превратили его в острейшую проблемы современной медицинской науки [4].

25 Исследование механизмов проявления патогенных свойств
26 коронавируса SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он инкорпорирует
27 через рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2-ого типа (АПФ-
28 2, ACE2), которые достаточно распространены в различных тканях [5].
29 Поэтому при COVID19, потенциально, могут поражаться не только

30 дыхательная система, но и другие органы и ткани [1,5,6]. Таким образом,
31 отражается мультисистемный характер этиопатогенеза COVID19 [7, 8, 9].

32 Показано, что с COVID19 ассоциированы нарушения системы
33 свертывания крови в виде повышения риска возникновения у пациентов
34 венозных тромбозов различных локализаций, в частности, церебральных [10].
35 Вместе с тем, известно, что тромбозы являются полигенным
36 мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого играют роль
37 как внешние факторы (каким, потенциально, может быть перенесенная
38 инфекция SARS-CoV-2), так и наследственная предрасположенность [11]. Был
39 выявлен ряд генетических вариантов, обуславливающих дисфункцию
40 факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих
41 склонность больных к тому или иному виду нарушений в системе гемостаза
42 [12, 13]. Одним из факторов риска развития венозных тромбозов является
43 сопутствующее атерогенное поражение сосудов, что подтверждается рядом
44 исследований [14, 15]. Поэтому, нам кажется интересным проанализировать
45 взаимосвязь с возникновением венозных тромбозов у пациентов с
46 атеросклерозом, которые перенесли COVID19, с рядом генетических
47 вариантов генов системы свертывания крови.

48 **Цель работы** – провести анализ ассоциации между риском
49 возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID19
50 у пациентов с атерогенным поражением сосудов 8 генетических вариантов (F2
51 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565
52 T>C, PAI-1 -675 5G>4G) генов системы гемостаза.

53 2 Материал и методы

54 Были обследованы 172 пациента в возрасте от 30 до 55 лет (средний
55 возраст – 39 лет) с установленным по данным УЗИ атерогенным поражением
56 сосудов и лабораторными признаками дислипидемии (изменение
57 липидограммы с повышением индекса атерогенности выше 4.0), у которых в

58 течение года после перенесенной клинически выраженной COVID-19,
59 подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-
60 CoV-2 (ПЦР в реальном времени), были выявлены эпизоды венозных
61 тромбозов различных локализаций, и 151 пациент группы сравнения также с
62 признаками атеросклеротического поражения сосудов в возрасте от 30 до 54
63 лет (средний возраст 38 лет), у которых после перенесенной инфекции данных
64 эпизодов не наблюдалось. Каждый участник исследование подписывал
65 информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим
66 комитетом Ростовского Государственного Медицинского Университета.
67 Количество пациентов и индивидуумов группы сравнения, разделенных по
68 тяжести перенесенного COVID19 согласно анамнестическим данным,
69 представлены в таблице 1.

70 В критерии исключения входили пациенты, которые перенесли
71 инфицирование SARS-CoV-2 бессимптомно, а также, в крайне тяжелой форме,
72 которым потребовалась ИВЛ в ОРИТ. Также в критерии исключения вошел
73 ряд широко распространенных заболеваний, для этиопатогенеза которых
74 характерны потенциальные нарушения свертывания: гипертоническая
75 болезнь, а также диабет 2 типа.

76 ДНК выделялась из периферической крови набором “Проба-Рapid-
77 Генетика (“ДНК технология)”. Молекулярно-генетическое исследование
78 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T,
79 ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 -675 5G>4G) проводилось методом
80 ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием
81 набора Кардиогенетика Тромбофилия (“ДНК-технология”) на детектирующем
82 амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет
83 результатов ПЦР проводился автоматически программным обеспечением для
84 амплификатора. Для анализа ассоциации определенных генетических
85 вариантов с венозными тромбозами использовались четырехпольные таблицы

86 распределения с вычислением отношения шансов OR как критерия
87 ассоциации с расчетом доверительного интервала CI. Статистический анализ
88 проводился с использованием программы STATISTICA 8.0.

89 3 Результаты и обсуждение

90 По результатам анализа ассоциации отдельных генетических вариантов
91 с венозными тромбозами у пациентов с атеросклерозом, которые перенесли
92 COVID19, связь с данной патологией была установлена для генетических
93 вариантов ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C.

94 Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения
95 генетического варианта ITGA2 807C>T в группе сравнения и в исследуемой
96 выборке даны в таблице 2.

97 Мы проанализировали частоты генотипов CC, CT и TT в исследуемой
98 выборке и в группе сравнения. Для редкого генотипа TT OR=5.59 (CI:2.86-
99 10.93, P<0.001). Для гетерозиготного генотипа CT OR=1.25 (CI:0.78-1.98,
100 P>0.351). Для частого генотипа CC OR=0.29 (CI: 0.19-0.46, P<0.001). Таким
101 образом, мы видим, что с венозными тромбозами у лиц с признаками
102 атеросклероза, перенесших COVID19, показывает ассоциацию редкий генотип
103 TT. Интересно, что частый генотип по данному генетическому варианту
104 ассоциирован с протективным эффектом. В литературе ассоциация данного
105 варианта гена интегрин α -2 была выявлена только у взрослых пациентов с
106 отягощенным анамнезом по тромбофилическим состояниям без связи с
107 перенесенным COVID19 [16, 17].

108 Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения
109 генетического варианта ITGB3 1565 T>C в группе сравнения и в исследуемой
110 выборке даны в таблице 3.

111 После анализа частот генотипов TT, TC и CC в выборке с венозными
112 тромбозами пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию, и в

113 группе сравнения получились следующие результаты: для редкого генотипа
114 CC OR=6.55 (CI:2.23 – 19.22, P<0.001); для гетерозиготного TC OR=1.08 (CI:
115 0.66 – 1.77, P>0.762); для частого TT OR составил 0.54 (CI: 0.34–0.86, P<0.010).
116 Таким образом, для данного генетического варианта ассоциация выявляется
117 только для редкого гомозиготного генотипа CC, а частый генотип TT также
118 показывает определенный протективный эффект. Таким образом, ген ITGB3
119 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к тромбозам у
120 пациентов с атеросклерозом, которые перенесли COVID19. Ранее ассоциацию
121 данного генетического варианта с тромбозами уже выявляли у взрослых
122 пациентов с онкологической патологией, но также, без учета перенесенного
123 COVID19 [18].

124 4 Заключение

125 Таким образом, мы установили ассоциацию 2 генетических вариантов
126 (ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов с
127 атеросклерозом, которые переболели COVID19. Следовательно, данные гены
128 вносят вклад в наследственную предрасположенность к данной патологии и
129 действуют в этиопатогенетической связке с вирусом SARS-CoV-2 и
130 атерогенезом. Интересно, что ассоциацию показали гены интегринов, которые
131 являются тромбоцитарными факторами гемостаза. Можно предположить, что
132 возникающая при новой коронавирусной инфекции гипоксия, особенно, при
133 тяжёлом течении, потенциально, приводит к повреждению мембраны
134 тромбоцитов, что в совокупности с определенными генетическими
135 вариантами генов данных белков и при наличии сопутствующих
136 атеросклеротических процессов на фоне нарушения обмена липопротеидов
137 повышает риск тромбообразования. Резюмируя все выше сказанное, можно
138 сделать вывод, что молекулярно-генетический анализ вариантов ITGA2
139 807C>T и ITGB3 1565 T>C можно рекомендовать пациентам с выявленным
140 атеросклеротическим поражением сосудов, которые перенесли клинически

- 141 выраженную инфекцию вирусом SARS-CoV-2, в качестве теста на
142 предрасположенность к венозным тромбозам, что важно для профилактики
143 данной патологии.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение пациентов с венозными тромбозами и индивидуумов группы сравнения по степени тяжести перенесенного COVID19.

Table 1. Distribution of patients with venous thrombosis and comparison group individuals by severity of COVID19.

Степень тяжести перенесенного COVID19 Severity of COVID 19	Пациенты Patients	Группа сравнения Comparison group
Легкая Low	80	75
Средняя Medium	83	73
Тяжелая Hard	9	3

Таблица 2. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGA2 807C>T в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения.

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the ITGA2 807C>T genetic variant in a sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group.

Генотип Genotype	СС (частый генотип) (common genotype) (%)	СТ (гетерозиготный генотип) (heterozygous genotype) (%)	ТТ (редкий генотип) (rare genotype) (%)	Общее количество Summary
Больные Patients	54 (31.5)	62 (36.0)	56 (32.5)	172
Группа сравнения Comparison group	92 (61.0)	47 (31.1)	12 (7.9)	151
P	<0.001	>0.351	<0.001	

Таблица 3. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGB3 1565 T>C в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения.

Table 3. Frequency distribution of genotypes of the ITGB3 1565 T>C genetic variant in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group.

Генотип Genotype	ТТ (частый генотип) (common genotype) (%)	ТС (гетерозиготный генотип) (heterozygous genotype) (%)	СС (редкий генотип) (rare genotype) (%)	Общее количество Summary
Больные Patients	99 (57.6)	47 (27.3)	26 (15.1)	172
Группа сравнения Comparison group	108 (71.6)	39 (25.8)	4 (2.6)	151

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Перевезенцев Олег Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины РостГМУ, врач лабораторной генетики НПЦ специализированной медицинской помощи детям им.В.Ф.Войно-Ясенецкого;

адрес: 119620, Москва, ул.Авиаторов, 38;

телефон: 8(988)997-40-35;

e-mail: PZPO@mail.ru

Perevezentsev Oleg A., PhD, laboratory genetics doctor of laboratory of clinical diagnostic and genetic research Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the city of Moscow;

address: 119620, Aviatorov street, 38, Moscow, Russia;

telephone: 8(988)997-40-35;

e-mail: PZPO@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Мамедов Ильгар Салехович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

ORCID: 0000-0003-0783-2873

Mamedov Ilgar Salekh, PhD, Leading Researcher of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the city of Moscow;

ORCID: 0000-0003-0783-2873

Бурцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой персонализированной и трансляционной медицины РостГМУ;

ORCID: 0000-0002-4653-9867

Burtsev Dmitriv, MD, Professor, Head of the Department of Personalized and Translational Medicine of Rostov State Medical University.

ORCID: 0000-0002-4653-9867

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА РАЗВИТИЕМ
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

THE ROLE OF GENETIC VARIANTS OF HEMOSTASIS GENES IN THE
DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH
ATHEROSCLEROSIS WHO HAVE HAD COVID-19 INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РОЛЬ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ COVID19

THE ROLE OF HEMOSTASIS GENES AFTER COVID 19

Ключевые слова: COVID19, атеросклероз, тромбоз, генетический вариант,
фактор лейдена, протромбин.

Keywords: COVID19, atherosclerosis, thrombosis, genetic variant, factor Leiden,
prothrombin.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 6,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 0.

13.11.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
11	Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. Тромбоз, гемостаз и реология 2007;3:32–40	Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis // Tromboz, gemostazireologiya. 2007; 3:32–40 (In Russ)	http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=173429
13	Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика.	Vasil'yevS.A., VinogradovV.L., SmirnovA.N., Pogorel'skayaYe.P., MarkovaM.L. Thrombosisandthrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention.	https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/ Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika/

	Русский медицинский журнал. 2013; 17: 896-901	Ruskiymeditsinskiyzhurnal. 2013; 17: 896-901. (In Russ)	utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru
9	Перевезенцев О.А, Мамедов И.С., Крапивкин, А.И. Ассоциация носительства SARS-CoV-2 с уровнем гиперметилованных форм аргинина в плазме крови как новых информативных биомаркеров эндотелиальной дисфункции//Лабораторная диагностика Восточная Европа», 2024, том 13, № 2	Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Krapivkin, A.I. Association of SARS-CoV-2 carriage with the level of hypermethylated forms of arginine in blood plasma as new informative biomarkers of endothelial dysfunction. Laboratory diagnostics Eastern Europe", 2024, volume 13, no. 2. (In Russ)	https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.001

10	Сафина Д.Р., Гисматуллина Э.И., Есин Р.Г. Церебральные венозные тромбозы, ассоциированны е с COVID19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(9):128- 131	Safina DR, Gismatullina EI, Esin RG. Cerebral venous thrombosis associated with COVID19. S.S. Korsakov Journal of Neuro logy and Psychiatry. 2022;122(9):128-131. (In Russ)	https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128
17	Arterial Thromboembolism. Res PractThrombHaemost. 2021 Oct 7;5(Suppl 2):e12589.		doi: 10.1002/rth2.12589

2	Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. Pathogens [Internet]. MDPI AG; 2020 Mar 4;9(3):186		https://doi.org/10.3390/pathogens9030186
4	Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R (2020) Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearlsPublishing. Accessed 3 Apr 2020.		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/ .
3	Center for Systems Science and Engineering (2020) Coronavirus COVID-19 global cases.		https://coronaviruses.jhu.edu/map.html

	Johns Hopkins University. Accessed 3 Apr 2020.		
5	Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochemical and Biophysical Research Communications [Internet]. Elsevier BV; 2020 Apr;525(1):135–40.		https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071 .
6	Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC); 2020 Jan 23;25(3).		DOI: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045.
18	Gunathilake KM, Sirisena UN, Nisansala PK, Goonasekera HW,		doi: 10.1007/s12288-014-0452-7. Epub 2014 Sep 2.

	Jayasekara RW, Dissanayake VH. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Sep;31(3):356-61		
14	Guo YS, Yang N, Wang Z, Wei YM. Research Progress on the Pathogenesis and Treatment of Neoatherosclerosis. Curr Med Sci. 2024 Aug;44(4):680-685.		doi: 10.1007/s11596-024-2915-x.
12	Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thromb J. 2006 Sep 12;4:15.		doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
1	Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., Basilico F., Mazzuti L., Turriziani O. et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with		https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1

	positive naso-pharyngeal swab. Journal of Endocrinological Investigation [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 23.		
8	Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. International Journal of Oral Science [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Mar 3;12(1).		https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9
15	Protty MB, Tyrrell VJ, Allen-Redpath K, Soyama S, Hajeyah AA, Costa D, Choudhury A, Mitra R, Sharman A, Yaqoob P, Jenkins PV, Yousef Z, Collins PW, O'Donnell VB. Thrombin Generation Is Associated With		doi: 10.1161/ATVBAHA.124.32090 2.

	Extracellular Vesicle and Leukocyte Lipid Membranes in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2024 Sep;44(9):2038-2052.		
16	Weng Z, Li X, Li Y, Lin J, Peng F, Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2013 Nov 14;8(11):e78093.		doi: 10.1371/journal.pone.0078093.
7	Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. <i>International Journal of Infectious</i>		https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050

	Diseases [Internet]. Elsevier BV; 2020 Apr;93:264–7.		
--	---	--	--