

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра молекулярної біології, біохімії та генетики

К в а л і ф і к а ц і я н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

«Асоційованість груп крові АВ0 з захворюваністю на COVID-19 в Одеській популяції»

«Association of AB0 blood groups with the incidence of COVID-19 in the Odesa
population»

Виконала: здобувачка заочної форми
навчання

Гоцкалюк Валерія Ростиславівна
спеціальності 091 Біологія
Освітня програма Біологія

Керівник: кандидат біологічних наук,
доцент Білоконь Світлана Василівна _____

Рецензент: кандидат біологічних наук,
доцент к.б.н., доцент Делі Ольга Федорівна

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри

№ _____ від « ____ » _____ р.

Завідувач кафедри

(підпис) **Чеботар С.В.**
(прізвище та ініціали)

Захищено на засіданні ЕК № __ 1 __
Протокол № _____ від « ____ »

_____ р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Голова ЕК

(підпис) **Макаренко О.А.**
(прізвище та ініціали)

АНОТАЦІЯ

Вивчали асоційованість груп крові системи *ABO* з захворюваністю на COVID-19. З'ясували, що найменший ризик інфікування SARS-CoV-2 був у осіб з групою крові АВ, дещо слабша негативна асоціація спостерігалася у людей з групою крові 0. Особи з групами крові А та В мали позитивну асоціацію; ступінь інфікування осіб з групою крові А був найвищим. Основною категорією інфікованих у 2020-2021 рр. були представники середнього покоління віком від 40 до 59 років, а кількість хворих в інших вікових групах була 13-15%. У 2022-2023 роках ситуація змінилася і представників молодшого покоління віком 20-39 стало достовірно більше.

Кваліфікаційну роботу “Асоційованість груп крові *ABO* з захворюваністю на COVID-19 в Одеській популяції” викладено на 51 сторінці друкованого тексту, робота містить 3 рисунки і 4 таблиці. У роботі наведено посилання на 12 публікацій кирилицею та 88 латиницею.

Ключові слова: *коронавірус, вік, стать, групи крові ABO*

The association of *ABO* blood groups with the incidence of COVID-19 was studied. It was found that the lowest risk of SARS-CoV-2 infection was in people with blood group AB, a slightly weaker negative association was observed in people with blood group 0. People with blood groups A and B had a positive association; the degree of infection of persons with blood type A was the highest. The main category of infected in 2020-2021 were representatives of the middle generation aged 40 to 59, and the number of patients in other age groups was 13-15%. In 2022-2023, the situation changed and the number of representatives of the younger generation aged 20-39 significantly increased.

The qualification work "Association of *ABO* blood groups with the incidence of COVID-19 in the Odesa population" is laid out on 51 pages of printed text, the work contains 3 figures and 4 tables. The work contains references to 12 publications in Cyrillic and 88 in Latin.

Key words: *coronavirus, age, gender, ABO blood group*

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

CoV - коронавірус

MERS- CoV - респіраторний синдром ближнього сходу

MHC - молекули головного комплексу гістосумісності

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Групи крові за системою АВ0.....	6
1.1.1.Частота зустрічальності груп крові системи АВ0 у різних популяціях світу.....	8
1.1.2.Асоційованість груп крові із захворюваннями.....	9
1.1.3. Огляд досліджень, що пов'язують групу крові АВ0 з COVID-19.....	12
1.1.4 Зв'язок груп крові системи АВ0 з тромбозом	14
1.2.Таксономічне положення і геномна організація вірусу SARS-CoV2	
1.2.1. Мутації генома SARS-CoV-2 і найбільш розповсюджені варіанти коронавірусу.....	17
1.2.2. Вакцинація як спосіб запобігання COVID-19.....	19
1.2.3. Поточні популярні вакцини проти COVID-19.....	21
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	25
2.1. Визначення груп крові.....	25
2.2. Статистичні методи.....	27
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	28
3.1. Розподіл хворих на COVID-19 за віком і статтю.....	28
3.2. Розподіл за групами крові системи АВ0 у здорових людей і хворих на Covid-19.....	30
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	38
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	42

ВСТУП

З моменту першого опису COVID-19 в Ухані, Китай, поява нового коронавірусу SARS-CoV-2 призвела до глобальної кризи громадського здоров'я через масову захворюваність і смертність [Latz et al., 2020; Niles et al., 2021]. Коронавіруси (CoV) були вперше виділені від людей у 1962 році [Rastogi, et al., 2020]. Вважалося, що CoV викликають лише легкі респіраторні та шлунково-кишкові інфекції у людей і тварин [Perlman, Netland, 2009]. Спалахи коронавірусу і важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-1) в 2002–2003 рр. в провінції Гуандун, Китай [Zhong, et al., 2003] і коронавірусу ближньосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) в країнах Близького Сходу, зокрема в Саудовській Аравії, в 2012 році [Zaki et al., 2012] змінили концепцію про коронавірусні інфекції. Обидва віруси виникли від летучих мишей, і їх ланцюг передачі встановився від тварини до людини і від людини до людини [Hu, et al., 2017]. Вірус вражає людей по-різному в залежності від генетичної схильності, імунного статусу і захворювань, пов'язаних з дихальною системою [Khan et al., 2023]. З повторними епідеміями SARS-CoV-2 еволюціонував від варіантів альфа та дельта до варіанту омікрон. Ці мутації спричинили кілька змін у патології COVID-19 і політиці лікування та профілактики захворювання [Cabrera-Rayo, 2023].

Однак, існують значні відмінності між захворюваністю на Covid серед населення різних країн та географічних районів з причин, які ще не з'ясовані і погано вивчені. Крім відмінностей в економічній, соціологічній, поведінковій та політичній реакції на пандемію, генетичні фактори також можуть відігравати певну роль у розповсюдженості захворювання. Так, незабаром після початку пандемії вийшла публікація в Ухані (Китай), автори якої повідомили про вищий ризик зараження Covid-19 носіїв групи крові А і, навпаки, нижчий ризик для носіїв групи крові 0 [Zhao et al., 2021; Hussein, Bakr, 2022]. З того часу дослідники різних країн вивчають асоціації з групами крові

AB0 і результати цих досліджень були описані в кількох додаткових публікаціях з Китаю, а також у публікаціях з Азії, Близького Сходу, Європи та Північної Америки [Aktimur et al., 2020; Delanghe, De Buyzere, 2020; Latz et al., 2020; Wu et al., 2020; Niles et al., 2021].

В роботах, присвячених асоційованості між фенотипами AB0 і захворюваністю на Covid-19 були описані або ризики виникнення інфекції, або важкість перебігу хвороби, хоча більшість досліджень чітко не розмежовують ці два аспекти. Групи крові зазвичай сприймаються як маркери еритроцитів. Їхня потенційна роль у COVID-19 тому не є очевидною.

Метою дослідження було встановити асоційованість груп крові системи *AB0* з захворюваністю на COVID-19.

Завдання:

1. Встановити розподіл за віком і статтю у хворих на COVID-19 в 2020-2021 рр і в 2022-2023 рр.
2. Встановити частоту фенотипів груп крові в Одеській популяції.
3. З'ясувати частоту зустрічальності груп крові системи AB0 у хворих на COVID-19 в 2020-2021 рр і в 2022-2023 рр
4. Порівняти частоту зустрічальності груп крові системи AB0 у здорового населення і у хворих на COVID-19.
5. Встановити асоціацію між системою AB0 та сприйнятливістю або несприйнятливістю до SARS-CoV-2

Об'єкт дослідження: фенотипи систем *AB0* у здорових людей і у хворих на COVID-19.

Предмет: асоційованість груп крові системи *AB0* з COVID-19.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Групи крові за системою АВ0

Система груп крові АВ0 була відкрита більше століття тому, і її розуміння дозволило розробити переливання крові. Ген, що відповідає за синтез антигенів системи АВ0 розміщується на ділянці плеча q34 аутосомальної хромосоми 9. Проте відповідні антигени, крім еритроцитів, експресуються на великій кількості типів клітин [Ravn, Dabelsteen, 2000]. Вони відносяться до вуглеводного типу, складаючи кінцеві мотиви або N-зв'язаних, або O-пов'язаних ланцюгів глікопротеїнів, а також гліколіпідів. Їх синтез відбувається шляхом додавання моносахаридних одиниць до попередників гліканових ланцюгів через специфічні глікозилтрансферази. Спочатку потрібен синтез антигену-попередника гістогрупи крові H, який каталізується за допомогою альфа1,2фукозилтрансфераз, які додають фукозу в α 1,2-зв'язку до кінцевої β -галактози сусіднього гліканового ланцюга. Ферменти FUT1 відповідають за цю активність в еритроблестах, мегакаріюцитах, ендотеліальних клітинах судин та кількох інших типах клітин, в той час фермент FUT2 каталізує синтез H-антигену в більшості епітеліальних клітин, таких як верхні дихальні шляхи, травний тракт і нижні сечостатеві шляхи. Ферменти A і B кодуються різними алелями гена АВ0, тоді як алелі 0 відповідають нульовим алелям, які не можуть генерувати жодного активного ферменту. Ці три основні типи алелей генерують чотири основні фенотипи: 0, A, B і AB [Yamamoto, 2000].

Обидва гени FUT1 і FUT2 також мають нульові алелі, які призводять до відсутності синтезу H-антигену попередника у відповідних типах клітин і, отже, до відсутності експресії антигенів груп крові A та B у цих клітинах [Marionneau, Cailleau-Thomas, 2001].

Нульові алелі FUT1 є відповідальними за рідкісний фенотип еритроцитів під назвою «Бомбей». Враховуючи його рідкість, він не буде обговорюватися далі. Навпаки, нульові алелі гена FUT2 є поширеними і їх частота є різною в

різних популяціях. Ці алелі відповідають за так званий «несекреторний» фенотип, який на відміну від «секреторного» характеризується через брак антигенів А, В і Н у багатьох секретах, таких як слина та в епітелії.

Крім своїх антигенів, система АВ0 характеризується наявністю антитіл проти антигенів А і В. Таким чином, особи групи крові 0 мають анти-А і антитіла до В, особи, з групою крові А мають антитіла до В і носії групи крові В особи мають анти-А антитіла. Лише особи групи крові АВ позбавлені обох анти-А і анти-В антитіл. Ця система антигенів і споріднених їм антитіл визначає основні правила переливання, де група крові 0 є універсальним донором, тоді як група крові АВ є універсальним реципієнтом [Cooling, 2015].

Походження природного анти-АВ0 антитіл досі обговорюються. Тим не менш, здається, що більшість з цих антитіл з'являються протягом першого року життя під впливом мікроорганізмів або патогенних, або з мікробіоти, які несуть подібні антигени [Bello-Gil D., Audebert, 2019]. Їх кількість сильно варіюється між особами, а деякі дані свідчать про те, що вони можуть зменшитися при покращенні умов гігієни [Ayala, 1980; Berséus, 2017].

1.1.1. Частота зустрічальності груп крові системи АВ0 у різних популяціях світу

Частоти алелів А, В і 0 і відповідних фенотипів груп крові системи АВ0 досить варіабельні серед людських популяцій [Villanea, Safi, 2015]. Загалом на Євразійському континенті існує градієнт групи крові В, частота якого збільшується при русі із заходу на схід.

Це підвищення відбувається за рахунок обох груп крові А і 0, які рідше зустрічаються в Східній Азії, ніж у Західній Європі, Близькому Сході де представлені проміжні частоти цих фенотипів [Mourant, 1983; Yamamoto, 2000].

Африканський континент характеризується досить великим і складним розмаїттям за частотами груп крові системи АВ0 між географічними місцями та етнічними групами [Hodzic, De la Fuente, 2020]. Американський континент

характеризується надзвичайно високою частотою групи крові 0 серед Індіанського населення, найбільше ця різниця у розподілах за групами крові помітна в центральній та південній частинах континенту [Mourant, 1983].

Враховуючи ці великі відмінності між розподілом частоти генотипів за групами крові серед географічних районів та людських популяцій, слід очікувати варіації впливу фенотипів АВ0 на COVID-19. Документування ефекту є складнішим в етнічно змішаних групах населення, як-от у Західній Європі або в Америці. Тому, слід приділяти особливу увагу у дослідженнях асоційованості груп крові із захворюваністю, оскільки ризик зараження COVID-19 чітко пов'язаний з соціально-економічними умовами, етнічним походженням і т.ін.

Для всіх висунутих гіпотез, які б пояснювали зв'язок між фенотипами АВ0 та COVID-19, варіації у відносних частотах генотипів є основною статистичною проблемою.

Серед населення України, за даними Г. Н. Дранник, Г. М. Дизик (1990), група крові О (I) зустрічається в 32,4–33,8 %, а серед мешканців міст Києва – у 31,5 %, Донецька – 38 [Дизик, Дранник, 1990].

Група крові А(II). Серед населення України така група крові А(II) зустрічається у 37,6–40 %, у мешканців Києва – у 38,01 %.

Антигени крові групи В(III). Серед населення України фенотип В у групах крові зустрічається з частотою 18-22 %, зокрема, серед мешканців міста Києва у 19 %. Антигени групи крові В не настільки поліморфні як антигени А. Сучасні досягнення в галузі імуногенетики та біотехнологій дозволили встановити, що у деяких осіб із групою крові В, для еритроцитів є властивою низька здатність до аглютинації під дією сироватки анти-В. Це дозволило встановити підгрупи антигена В. Так, для еритроцитів із антигеном В2 характерні низькі аглютинаційні властивості із сироваткою анти-В, порівняно із антигеном В. Ще більше знижені такі властивості у антигена В3 [Дранник, 1990].

Вивчення поширеності груп крові у людській популяції показало, що група крові з фенотипом АВ(IV) зустрічається в Україні у 7,5–8,8 %, у місті Києві його мають 11,3 % мешканців.

1.1.2. Асоційованість груп крові із захворюваннями

Встановлено взаємозв'язок груп крові і ряду інфекційних та соматичних захворювань. Досліджено асоційованість між групами крові АВ0 і Rh та рівнем у сироватці крові холестерину, сечовини та сечової кислоти [48]. Взаємозв'язок груп крові з розвитком певних захворювань був помічений давно. Існує взаємозв'язок різних груп крові системи АВ0 і Rh у хворих з ЛОР-патологією: хворі хронічним тонзилітом – з А(II), АВ(IV), Rh(-); отосклерозом – з А(II), АВ(IV), Rh(-); раком гортані – з АВ(IV), Rh(-); юнацькою ангіофібромою основи черепа – з В(III), Rh(-); сенсоневральною туговухістю – з А(II), Rh(-); фарингопатією – з В(III), Rh (-) групами крові. Наявність групових антигенів системи АВ0 на поверхні слизової оболонки ШКТ і у шлунковому соці дозволяє зробити припущення про різноманітну нормофлору ШКТ з різними групами крові, яка відіграє суттєву роль у процесах метаболізму білків, жирів, вуглеводів та жовчних кислот, у водно-електролітному обміні, виробленні ферментів (протеаз, ліпаз, амілаз), всмоктуванні кальцію та заліза [Козовий, 2008].

У наявній літературі є чимала кількість досліджень, які свідчать про кореляцію груп крові з деякими бактеріальними і вірусними інфекціями. Такі дані є зокрема за ревматизмом, цукровим діабетом, раком шлунку. Доведено, що раком легень, пухлинами печінки, підшлункової залози, кишківника, м'яких тканин і кісток, шкіри голови і шиї частіше хворіють особи з 0 (I) і АВ (IV) групами крові, а гемабластозами – з АВ (IV). Ці дані дозволили авторам зробити висновок, що існує певна залежність між групами крові і захворюваністю на злоякісні новоутворення.

Існують дані літератури, що вказують на то, що ризик виникнення ішемічної хвороби серця був вищим у хворих з А(II) групою крові на 23% порівняно до усіх інших до осіб.

Існує навіть кореляція між виникненням хронічного алкоголізму і групами крові системи АВ0 з урахуванням різниці по національному складу. Серед хворих на алкоголізм європейської приналежності переважають носії групи крові А, а серед осіб азійської приналежності – носії групи крові 0. Не було встановлено взаємозв'язку між виникненням алкоголізму і резус - фактором крові [Дизик, 1990].

Відомо, що виразка шлунку частіше зустрічається у носіїв групи 0 і це є фактором ризику, а от особи з групою крові АВ, навпаки, майже вдвічі рідше хворіють даним захворюванням.

Таким чином, з аналізу літературних даних, серед хворих багатьма інфекційними і неінфекційними захворюваннями превалюють особи, які мають антигени групи крові А (II) і дещо рідше – групи крові В (III) [Богатирьова, 2012].

Найбільш демонстративним доказом впливу генів груп крові на виникнення і розповсюдження хвороб являється порівняння частот груп крові в популяціях, які зазнавали спустошливих епідемій. Такий порівняльний аналіз був зроблений для двох епідемій (чума і натуральна віспа). Була висунута гіпотеза, згідно якої збудник чуми має схожість з 0-групою крові, а вірус віспи – з А-групою. Внаслідок цього особи – носії схожих антигенів не здатні відповісти імунною реакцією на проникнення збудника в організм. Затримка або навіть відсутність імунної відповіді призводить до розповсюдження збудника в організмі і смерті. Таким чином, частота антигену 0 найбільш висока серед народів, які не вражались чумою (у індіанців Америки, аборигенів Австралії і Полінезії, жителів Арктики). У вогнищах чуми – в Східній Монголії, південному Китаї, Турції, Єгипті та ін. частота антигену 0 менше передбачуваної. На цій підставі можна зробити висновок, що хворобі зі смертельним результатом піддавалися переважно особи з

групою 0 (I), що призвело до зменшення розповсюдження цієї групи крові в популяції [Колодченко, 2012].

1.1.3. Огляд досліджень, що пов'язують групу крові АВ0 з COVID-19

У наявній у вільному доступі літературі виявлено близько 50 статей, в яких повідомляється про дослідження випадок/контроль про зв'язки між групами крові системи АВ0 та ризик захворіти на COVID-19, тоді як лише у чотирьох дослідженнях не вдалося виявити значну асоціацію [Pendur, Breiman, 2021; Hussein, Bakr, 2022]. Як повідомлюють автори статті, люди з групою крові 0 хворіють на ковід найменше, а найчастіше хворіють особи з групою крові А. У повідомленні виявлено помірний вплив груп крові системи АВ0 на перебіг хвороби. OR для групи крові 0 варіювався від 0,53 до 0,9 і OR для не-0 груп крові становили від 1,12 до 3,7 [Golinelli, Voetto, 2020].

Цікавими є дані, отримані з країн Азії та Близького Сходу, де походження населення є досить однорідним. Це не так в США або країнах Європи. Варіації групи крові системи АВ0 і частоти між популяціями різного географічного походження та предків ще одне важливе джерело потенційної упередженості. Щоб врахувати це упередження, у кількох дослідженнях, групи пацієнтів та контрольні групи були стратифіковані за походженням [Leaf, Al-Samkari, 2020; Niles, 2021].

У Нью-Йорку, США, не вдалося виявити жодного значного зв'язку між групами крові АВ0 і ризиком захворіти на COVID-19 [Makivuokko, 2012; Dzik, Eliason, 2020]. У цьому дослідженні навіть не проводилося розшарування за походженням, хоча контрольна група складалася з госпіталізованих пацієнтів, які не хворіли на COVID-19.

Кількість пацієнтів, включених у різні дослідження, була дуже різною, від кількох тисяч до менше сотні. Тим не менш, були отримані дуже схожі результати, незважаючи на їх високі видимі відмінності в статистичній значущості. Коли аналізуються тільки дані про важких госпіталізованих пацієнтів, дуже важливі роль відіграють такі фактори, як стать, вік,

ожиріння, серцево-судинні та метаболічні основні захворювання. Як відомо, поліморфізм АВО пов'язаний з деякими з цих факторів ризику розвитку COVID-19, які можуть вплинути на важкість захворювання. Дослідженням з Ірану, в якому брали участь молоді пацієнти (<45 років) без супутніх важких захворювань, було підтвержено менший ризик захворіти для групи крові 0 в порівнянні з іншими фенотипами [Gampa, Engen, 2017; Sohlpour, 2020].

І навпаки, можна також стверджувати, що сукупна вага цих важливих факторів ризику настільки високі, що можуть маскувати будь-який генетичний вплив на сприйнятливність до COVID-19. Це було продемонстровано у дослідженні Pairo-Castineira із співавторами, в якому не вдалося виявити асоціації між COVID-19 і групами крові системи АВО [Pairo-Castineira; Clohisey, 2021]. У цьому дослідженні в контрольна група була заснована на популяційних даних з поправкою на походження, але група пацієнтів складалася виключно з пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, за винятком усіх неважких випадків та інших госпіталізованих пацієнтів. Спостереження впливу на ризик зараження за допомогою цього дослідження встановлено не було. Навпаки, це було зроблено у дослідженні Holland et al. [Holland, Fergusson, 2020], які також вперше порівняли частоти АВО у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії і так само не спостерігали будь-якої відмінності між пацієнтами і контрольною групою. Однак, у другому аналізі, навіть хоча він базувався на обмеженій кількості пацієнтів, автори змогли виявити чіткий вплив фенотипів АВО на тяжкість захворювання на ковід шляхом ретельного аналізу частот АВО всередині групи пацієнтів [Holland, Fergusson, 2020].

Оскільки більшість випадків захворювання на COVID-19 призводить до відносно легкого або навіть легкого перебігу захворювання, залишаються безсимптомними, дослідження з урахуванням всіх діагностованих пацієнтів, незалежно від симптомів, добре підходять для виявлення впливу на інфекцію, і навпаки, не в змозі спостерігати асоціації з тяжкими випадками захворювання. Варто зазначити, що такі дослідження постійно спостерігали або менший

ризик для групи крові O та/або підвищений ризик для інших груп, зокрема групи крові A. Тому здається цілком зрозумілим, що особи з групою крові O мають нижчий ризик зараження SARS-CoV-2 порівняно з іншими. Єдиним винятком є дослідження, проведене в Бахреїні, де, на додаток до носіїв I групи крові, спостерігали підвищений ризик для групи крові A, значно знижений ризик виявлено для групи крові AB [Almahdi, Abdulrahman, 2020; Zhao et al., 2021; Hussein, Bakr, 2022]. Проте слід мати на увазі, що група крові AB завжди найменш представлена у популяції і тому дані у подібних дослідженнях ґрунтуються на досить обмеженій кількості випадків.

1.1.4. Зв'язок груп крові системи АВ0 з тромбозом

Огляд великої кількості досліджень показує зв'язок між групами крові АВ0 та тромбоемболічними захворюваннями [Stowell, Stowell, 2019]. Наприклад, такий зв'язок встановлено для інфаркта міокарда, атеросклеротичної хвороби судин, венозної тромбоемболії та серцево-судинних захворюваннях, ішемії. У всіх випадках люди з групами крові відмінними від I страждали на ці захворювання значно частіше, ніж особи з групою крові O.

Одне з пояснень базується на спостереженні рівня факторів згортання в плазмі крові, особливо фактора фон Віллебранда (vWF), який є на майже 30% меншим у носіїв групи крові O. Синтез vWF відбувається в мегакаріюцитах і ендотеліальних клітинах судин, які експресують антигени АВН. Оскільки він сильно N- та O-глікозильований, він несе антигени залежно від фенотипу людини за АВ0. Крім того, є докази того, що групи крові АВ0 також впливають на функцію судин, хоча точні механізми, що лежать в основі, повністю не з'ясовані. У деяких дослідженнях доведено, що рівні судинної адгезії молекул, таких як розчинні форми ICAM, P-селектин та E-селектин корелюють з групами крові АВ0, і ці фактори виявлені в осіб групи крові A більше, ніж у осіб з групою крові O [Kiechl, 2011].

Незалежно від точних механізмів, що лежать в основі, ці спостереження свідчать про те, що групи крові АВ0 модулюють лейкоцитарно-ендотеліальні взаємодії та впливають на величину запальної реакції. Важка форма COVID-19 характеризується запальним станом, що пошкоджує альвеолярно-капілярний бар'єр і тим самим порушує газообмін. Внутрішньокapілярний тромбоз і ендотеліальна дисфункція є важливими компонентами важкої форми захворювання. Враховуючи, що групи крові АВ0 модулюють як гемостаз, так і функцію ендотелію, включаючи його взаємодію із запальними клітинами, це було запропоновано як пояснення зареєстрованих асоціацій між COVID-19 та групами крові системи АВ0 [Abdel Massih, 2020; Dai, 2020].

В рамках цієї гіпотези виявляється, що групи крові системи АВ0 будуть впливати лише на результат захворювання на пізній стадії, коли має місце виражена дисфункція легенів.

1.2. Таксономічне положення і геномна організація вірусу SARS-CoV2

Коронавіруси (CoV) відносяться до сімейства Coronaviridae (підсімейство Coronavirinae), отряду Nidovirales [Woo et al., 2012]. Підсімейство Coronavirinae розділено на чотири роди: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus і Deltacoronavirus [Woo et al., 2012]. Відомо, що альфакоронавірус і бетакоронавірус заражають людей [Perlman, Netland, 2009]. Летючі миші служать еволюційними хазяями альфа- і бетакоронавірусів. Повногеномне секвенування та філогенетичний аналіз класифікували SARS-CoV-2 як бетакоронавірус із родини Sarbecovirus, який також включає SARS-CoV-1 [Lu et al., 2020].

Мутації, та рекомбінації зазвичай відбуваються в РНК-вірусах як частина еволюційного процесу збільшення генетичного різноманіття. Повідомлялося, що бетакоронавірус піддається рекомбінації всередині летучих мишей. SARS-CoV-2 належить до сарбековірусу і має схожість з двома штаммами коронавірусу, отриманими від летучих мишей: bat-SL-CoVZC45 і bat-SL-CoVZXC21 [Walls, 2020]. Геном SARS-CoV-2 демонструє

96% схожість з вірусом підковоноса RaTG13 *Rhinolophus affinis* [Zhang, 2020]. Екологічне відділення летючих мишей від людської популяції чітко вказує на наявність проміжного господаря, в якому SARS-CoV-2 розвиває адаптивні зміни перед передачею до людини. Це підтверджує відмінність ключових геномних особливостей SARS-CoV-2 від RaTG13 і SARS-CoV-1 [Rehman, 2020]. Хоча RaTG13 на 96% схожий на SARS-CoV-2, але рецептор-зв'язуючий домен (RBD) шиповидного білку SARS-CoV2 має лише 85% схожості з RaTG13, і тільки один із шести критичних амінокислотних залишків RBD сходиться на RaTG13 і SARS-CoV-2 [Wu et al., 2020]. П'ять із шести амінокислотних залишків відрізняються від SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2 [Woo et al., 2012]. Білки-шипи SARS-CoV-2 містять вставку багатоосновного фурінового сайту розщеплення на стиках S1 і S2, що, ймовірно, підвищує інфекційність SARS-CoV-2 і не присутній ні в одному другому коронавірусі [Rastogi, et al., 2020]. У малайських ящерів було зареєстровано декілька вірусів, пов'язаних із SARS-CoV-2. Дані секвенування цих штамів показують, що вони дуже тісно пов'язані з SARS-CoV-2 і мають ідентичність послідовностей на 92,4–99,8%. Рецептор-зв'язуючий мотив спайкового білку цих штамів також ідентичний SARS-CoV-2 і відрізняється тільки одним із п'яти критичних амінокислотних залишків [Wu et al., 2020]. Таким чином, SARS-CoV-2 може бути рекомбінантною формою коронавірусу летючих мишей і панголінів, і події гомологічної рекомбінації могли виникнути в генах спайкових глікопротеїнів між CoV летючих мишей і панголінів [Shanbehzadeh, Tavahomi, 2-21]. Повідомлялося, що кішки і хорьки також можуть заразитися SARS-CoV-2 і сприйнятливі до передачі вірусу повітряно-крапельним шляхом.

Цікаво, що вірус погано реплікується у собак, свиней і курей [Rastogi et al., 2020].

SARS-CoV-2 являє собою одноланцюговий вірус з позитивною РНК розміром ~ 29,9 кБ. SARS-CoV-2 має 14 відкритих рамок зчитування, які кодують 27 різних білків. Він має 5'-нетранскрибуючу ділянку, реплікаційний

комплекс, ген Spike (S), ген Envelope (E), ген мембрани (M), ген нуклеокапсиду (N), 3'-UTR, кілька невідомих ділянок, що не транскрибуються, структурні ділянки і полі(A)-хвіст [Wu et al., 2020]. SARS-CoV-2 являє собою несегментований вірус з діаметром оболонки 50–200 нм [58]. Структурно він має двошарову ліпідну оболонку, що включає глікопротеїн Spike (S), білок оболонки (E), мембранний глікопротеїн (M) і білок нуклеокапсиду (N). Вірусний генетичний матеріал має RBD для взаємодії з рецепторами клітин хазяїна, покритий глікопротеїном Spike [Walls, 2020]. Глікопротеїн M, відповідальний за збір вірусних частинок, має три домени: цитоплазматичний домен, трансмембранний домен і гідрофільний домен. Повідомляється, що білок Envelope відіграє роль у патогенезі, оскільки він взаємодіє з білком PALS1, пов'язаним із щільними з'єднаннями [Wu et al., 2020]. Білок нуклеокапсиду упаковує вірусний генетичний матеріал у рибонуклеопротеїновий комплекс. Нуклеокапсид, фосфопротеїн, відіграє роль у реплікації вірусного генетичного матеріалу та у клітинному сигнальному шляху.

1.2.1. Мутації генома SARS-CoV-2 і найбільш розповсюджені варіанти коронавірусу

Віруси постійно змінюються в міру появи нових мутацій, що призводить до появи нових варіантів. Деякі з них швидко зникають, інші зберігаються і витісняють ті, які раніше циркулювали в навколишньому середовищі. З початку епідемії COVID-19 варіабельність SARS-CoV-2 вивчається і документується. Очікується певна кількість генетичних варіацій по мірі розмноження SARS-CoV-2, тому важливо контролювати циркулюючі варіанти вірусу для порівняння ключових мутацій [Duchene, et al., 2020]. Компіляція корисних мутацій для коронавірусу може створити штам із вищою швидкістю передачі або викликати важкі наслідки захворювання. Це ставить питання: чи будуть нинішні вакцини або реконвалесцентний імунітет від неваріантної інфекції SARS CoV-2 забезпечує адекватний імунологічний захист від цих нових варіантів [Farhud, Mojahed, 2022].

Варіанти, що викликають занепокоєність, що пов'язані з більш високою передачею інфекції, а також збільшенням кількості госпіталізацій або захворювань, перераховані нижче:

Альфа-варіант

Варіант SARS-COV-2 Alpha — один із самих ранніх мутованих штамів вихідного SARSCOV-2. Цей варіант був виявлений у вересні 2020 року у Великобританії. Ключові мутації, придбані варіантом Альфа, які створюють цей варіант, викликають безтурботність: кілька мутацій RBD N501Y, P681H, у положеннях 69–70 і делеції 144 NTD, а також кілька мутацій без спайків.

Бета-варіант

Бета-варіант був вперше виявлений у липні 2020 року в Південній Африці. Ключові мутації, придбані бета-варіантом, які створили цей варіант, викликають безтурботність: дев'ять мутацій в білку-шипі і делеції в положеннях 242–244.

Гамма-варіант

Гамма-варіант був вперше виявлений в Бразилії в січні 2021 року. У результаті генетичного секвенування багатьох зразків вірусу від інфікованих людей було виявлено, що варіант Гамма копіював понад 22 мутації, з них близько 12 мутацій у білку-шипі. Цей варіант мав більш високий рівень госпіталізації та захворюваності в 3-4 рази порівняно з раніше виявленими варіантами [Bhattacharyya, 2022].

Дельта-варіант

Варіант Дельта вперше був виявлений в Індії наприкінці 2020 року. Варіант Дельта швидко став домінуючим штамом у багатьох країнах. ВОЗ на ранніх стадіях виявлення варіанту Дельта оголосила, що варіант Дельта є найбільш заразним із виявлених до цього часу варіантів. Дельта-варіант має 23 мутації, серед яких ключові мутації включають: мутацію білка Spike E484Q і L452R RBD. Цей варіант мав більшу передачу і заразність, ніж інші варіанти. Дослідження, проведені в Шотландії, показали, що варіант Дельта розповсюджений серед людей молодого віку. Симптоми, які часто

зустрічаються у пацієнтів з дельта-вірусом, включають: кашель, лихоманку і задишку, діарею, головний біль і біль у горлі, втрату смаку [Delanghe, 2020].

Омікрон

Цей варіант був вперше виявлений у листопаді 2021 року. Оміврон класифікується як варіант, що викликає стурбованість, оскільки в нього є деякі тривожні властивості. Цей варіант має велику кількість мутацій, понад 50, більшість з яких беруть участь у втечі від імунітету або мають більш високу трансмісійність. У цьому варіанті дуже багато мутацій, і немає жодного зв'язку з попередніми варіантами [Cabrerа-Rayо, 2023]. Вчені виявили, що в білку шипа є понад 30 генетичних змін. Відносно проявів цього варіанту існують різні думки. Цілком очевидно, що перші випадки цього варіанту були вперше виявлені в Південній Африці, в Ботсвані, і одна з можливостей виявлення вірусу полягає в тому, що цей варіант з'явився у людей з ослабленим імунітетом, пацієнтів, які хворіли коронавірусом протягом багатьох місяців, і ця хронічна інфекція дозволила вірусу повільно адаптуватися всередині пацієнта. Симптоми, які проявляються у пацієнтів з варіантом Оміврона, включають: лихоманку, кашель і зменшення від легкої до важкої ступені. Втрата смаку нечасто траплялася при цьому варіанті [Bhattacharyya, 2022].

1.2.2. Вакцинація як спосіб запобігання COVID-19

Хоча ідеальна ціль впровадження вакцини проти COVID-19 — створити глобальний колективний імунітет; важливо пам'ятати, що ця ціль може ніколи не бути досягнутою. Крім того, додатковими цілями вакцинації може бути зниження смертності та навантаження на системи охорони здоров'я за рахунок зменшення числа госпіталізованих пацієнтів. Різні країни вже розробили вакцини проти COVID-19 для людей, і очікується, що з кожним роком використання буде ліцензовано ще більше вакцин. Важливо, щоб ці вакцини були безпечними, ефективними й могли застосовуватися у великих масштабах [Yap et al., 2021].

Процес виробництва вакцини та клінічних випробувань займає близько 10 років, але дослідження були прискорені, щоб можна було отримати всю важливу інформацію, що стосується фармакокінетики, фармакодинаміки, дозування, ефективності та побічних ефектів вакцини.

Глобальна пандемія вимагає ефективної вакцини, що викликає стійкий імунітет проти SARS-CoV-2. Це стане важливою зброєю для попередження важкості захворювань і смертності, викликаних інфекцією SARS-CoV-2.

Технології, які використовуються при синтезі та розробці вакцини, спрямовані на запуск адаптивної імунної системи та вихід клітин пам'яті, які захищають організм від наслідків інфекцій. Цими технологіями можуть бути вакцини на основі мРНК, такі як Moderna і Pfizer/BioNTech, інактивовані векторні вірусні вакцини, ДНК-вакцини та безліч інших технологій [Krammer, 2020].

Через термінову розробку вакцини з найбільш очевидною мішенню стануть надійні білки, які експресуються на поверхні вірусу. Таким чином, ці технології націлені на молекулярну експресію тримірного глікопротеїну спайка (S) SARS-CoV-2. Ці мишені можуть включати мРНК, ДНК, повну субодиницю S1 або злиті субодиниці. Білок S є основним компонентом оболонки вірусу, він життєво важливий для злиття вірусу, зв'язку з рецептором і проникнення вірусу через розпізнавання рецептора клітини-хазяїна. Білок S складається з двох основних функціональних одиниць: суб'єкта S1, який містить рецептор-зв'язуючий домен, і суб'єкта S2, який відповідає за злиття вірусу з мембранною клітиною-господарем [Florindo 2020].

Рішення використовувати S-білок у якості мішені було підтверджено дослідженням Dan та співавторів, які з'ясували, що у 169 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, спайк-специфічний імуноглобулін G (IgG) залишався стабільним протягом понад 6 місяців [Dan et al., 2021] Крім того, як спайк-специфічні CD4⁺ Т-клітини, так і спайк-специфічні CD8⁺ Т-клітини були присутні протягом 6-місячного періоду після одужання, але їх

субпопуляція демонструвала стійке зниження з періодом піврозпаду 139 днів і 225 днів відповідно.

Історично склалося так, що вакцини зазвичай містили ад'юванти, які є білковими сенсibilізаторами, які підсилюють міграційну реакцію та відповідь на вибірку антигенпрезентуючих клітин (APC). Цікаво, що сучасні мРНК-вакцини створені для кодування власного сенсibilізуючого білка поряд з епітопами S-білка. Тому ці нові мРНК-вакцини зазвичай не містять жодних ад'ювантів. Крім того, мРНК-вакцини використовують ліпідні наночастинки для доставки генетичного матеріалу вірусного S-білка. Навпаки, вакцини, такі як вакцина AstraZeneca, можуть використовувати вектор аденовірусу шимпанзе для перенесення генома ДНК S-білка до клітини-хазяїна [Poland, 2020]. Коли вони проходять процеси транскрипції та трансляції в білки, вони передаються та експресуються на клітинній поверхні хазяїна, на якій адаптивна імунна система реагує через молекули головного комплексу гістосумісності (MHC).

1.2.3. Поточні популярні вакцини проти COVID-19

BioNTech/Pfizer

Вакцина BNT162b2 проти COVID-19, розроблена BioNTech і Pfizer, — це ліпідна наночастинка, модифікована нуклеозидом РНК-вакцина, яка кодує закріплений на мембрані повнорозмірний спайковий білок SARS-CoV-29. Це була перша вакцина, схвалена Асоціацією харчових продуктів і ліків США, і тепер вона схвалена в багатьох інших країнах [Pfizer COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. (2020)]. Вакцину BNT162b2 COVID-19 можна зберігати при стандартній температурі холодильника перед використанням, але вона вимагає дуже низьких температур для тривалого зберігання та транспортування (-70°C) для підтримки стабільності ліпідної наночастинки. Проводили клінічне дослідження загальної кількості 43548 учасників які отримали дві дози вакцини BNT162b2 ($n = 21\ 720$) або плацебо ($n = 21\ 728$) з інтервалом у 21 день. Вік учасників коливався від 16 до 91 року, 35,1% учасників були класифіковані як такі, що мають ожиріння, а супутні

захворювання серед учасників включали ВІЛ, злоякісні пухлини, діабет і судинні захворювання [Polack et al. 2020]. Згідно з результатами дослідження, через 7 днів після другої дози BNT162b2 VE кількість здорових людей становила 95% із лише вісьмома спостережуваними випадками COVID-19 у реципієнтів після вакцини та 162 випадки в реципієнтів, що отримали плацебо. Хоча було 10 випадків тяжкого перебігу COVID-19 із початком після першої дози, лише один виник у реципієнта та дев'ять у отримувачів плацебо. Профіль безпеки залишався сприятливим, причому найпоширенішою місцевою реакцією був легкий або помірний біль у місці ін'єкції, тоді як найпоширенішими системними симптомами були втома та головний біль (повідомлялося у $\geq 50\%$), [Polack et al. 2020]. Як у групі вакцинації, так і в групі плацебо, частота важких побічних ефектів суттєво не відрізнялася (0,6% і 0,5%, відповідно), і жодних смертельних випадків, пов'язаних із застосуванням вакцини, не було. Згідно з інформацією виробника, протипоказаннями для застосування є підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин [Li, 2015, 2020; Hinton, 2021]. Ці дослідження показують, що мРНК-вакцина BNT162b2 є безпечною та ефективною для захисту від COVID-19. Однак необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити довгострокову безпеку та встановити безпеку та ефективність для популяцій, які не включені в це дослідження.

Moderna

Вакцина мРНК-1273, розроблена Moderna, покладається на технологію мРНК для кодування стабілізованого спайку білка SARS-CoV-2. Це друга вакцина проти COVID-19, яка отримала дозвіл на екстрене використання, і її вводять у вигляді двох доз по 100 мкг внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз з інтервалом у 28 днів [World Health Organization, 2021]. Вакцину зберігають при температурі від $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ для тривалого зберігання, від $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 днів або від $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до 12 годин. Результати дослідження фази 3 досліджень показали, що вакцина мРНК-1273 ефективна для запобігання захворюванню на COVID-19 у осіб віком від 18 років. Загалом

30 420 учасників віком від 18 років були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання двох доз вакцини або плацебо з інтервалом у 28 днів [Baden et al., 2020]. Середній вік учасників становив 51,4 роки. У дослідженні симптоматичне захворювання COVID-19 виникло в 11 учасників у групі вакцинації проти 185 учасників у групі плацебо, що показало у 94,1% ефективність вакцини. Ефективність була подібною залежно від віку, статі, раси та етнічної приналежності, а також у пацієнтів із факторами ризику важких захворювань та без них (наприклад, хронічні захворювання легенів, серцеві захворювання та важке ожиріння). Щодо побічних ефектів вакцини, то побічні явища в місці ін'єкції та системні побічні явища частіше виникали з мРНК- 1273 порівняно з плацебо. Найпоширенішою місцевою реакцією був легкий або помірний біль у місці ін'єкції (75%). Найпоширенішими системними симптомами були втома, міалгія, артралгія та головний біль (50%) [Baden et al., 2020]. Сучасні протипоказання вакцини мРНК-1273 включають будь-яких осіб з відомою алергією на поліетиленгліколь [Yap, Ali, 2021].

AstraZeneca

У вакцині Oxford і AstraZeneca ChAdOx1 COVID 19 використовується у якості вектору аденовірусу шимпанзе [Van Doremalen et al., 2020].

Зберігання вакцини ChAdOx1 є сприятливим, оскільки її можна охолоджувати при 2°C–8°C протягом 6 місяців. Зведений аналіз чотирьох клінічних досліджень для оцінки ефективності, безпеки та імуногенності вакцини ChAdOx1 загальною кількістю 23 848 учасників показав 78% ефективності, після першої дози і 90,0% під час двох дозувань. Загальна ефективність склала 80,4%. Щодо безпеки, більшість побічних ефектів були легкими або помірними, причому найчастіше повідомлялося про біль/чутливість у місці ін'єкції, втому, головний біль, нездужання та міалгію [Folegatti et al., 2020].

Одним з протипоказань до застосування вакцини є гіперчутливість до будь-якого з її компонентів. У дуже рідкісних випадках AstraZeneca може призводити до венозних тромбоемболічних подій з тромбоцитопенією, з

частотою 10-15 випадків на мільйон вакцинованих пацієнтів [Sadoff et al., 2021].

SinoVac

CoronaVac – розроблена інактивована вакцина від SinoVac Biotech, що містить інактивований SARS CoV-2 [Zhang et al., 2021]. Вакцину можна зберігати при температурі від 2°C до 8°C до 3 років, що робить її привабливим варіантом для застосування. Два клінічних випробування оцінили безпеку, переносимість та імуногенність вакцини CoronaVac [Zhang et al., 2021]. У першому дослідженні приймали участь особи 18–59 років і приймали 6 мкг для фази 1; і 3 і 6 мкг для фази 2. Результати безпеки обох випробувань показують сприятливий профіль побічних ефектів. Найбільшим загальним побічним ефектом був біль у місці ін'єкції; інші включали втому та лихоманку. Жодних серйозних побічних ефектів не було пов'язано з вакциною або плацебо. Багаторазові дослідження фази 3 також мали місце для визначення ефективності CoronaVac у таких країнах, як Бразилія, Індонезія та Туреччина [Wu et al., 2021].

Випробування в Бразилії могли включати підвищену ймовірність контакту з вірусом, оскільки учасниками були медичні працівники, і було недостатньо часу, щоб досягти піку імунітету після отриманих доз, до того ж вводили лише з інтервалом у 2 тижні [Mallapaty, 2021].

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі об'єднаної клініко-діагностичної лабораторії діагностичної служби при міській клінічній лікарні Одеської міської ради упродовж 2020-2023 років. Кваліфікаційна робота є продовженням досліджень, які увійшли в бакалаврську роботу [Гоцкалюк, 2022].

До дослідження були залучені особи з діагнозом COVID-19, які мали позитивні результатами тесту полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR), виконані на мазках із носоглотки та ротоглотки. Діагноз було встановлено за допомогою набору для мультиплексної РТ-ПЛР у режимі реального часу для нового коронавірусу (2019-nCoV) (Daan Gene Co. Ltd.) та набору E-gene Novel Wuhan CoV (TIB Molbiol, Німеччина) відповідно до інструкцій виробника на CFX96™. Система виявлення ПЛР у реальному часі (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Контрольну групу склали жителі **** району м.Одеси, які не хворіли на COVID-19. Всі залучені до дослідження особи мали вік від 20 до 80 років.

2.1.Визначення груп крові

У всіх обстежених визначали приналежність до фенотипів груп крові систем *ABO* методом гемаглютинації за допомогою стандартних сироваток [Інструкція з визначення груп крові, 1999].

Визначення групи крові за системою *ABO* реагентами анти-А, анти-В та анти-АВ проводили загальноприйнятими методами індивідуального виявлення антигенів еритроцитів на білій плоскій пластинці з поверхнею, яка змочується.

На пластинку під відповідними написами наносили по одній краплі реагенту анти-А, анти-В, анти-АВ. Поруч з краплями антитіл наносили по одній краплі крові, що досліджується. У разі визначення групи крові, взятої з пальця або взятої без консерванту, необхідно забезпечити достатньо велику кількість еритроцитів, тобто брати перші краплі з пальця (без сильного видавлювання) або вільні еритроцити з осаду крові, яка згорнулася (без

надмірної кількості сироватки). Реагенти та кров ретельно змішували сухою скляною паличкою (на пластині). Спостерігали за перебігом реакції при легкому похитуванні пластини або планшету протягом 5 хвилин.

Результат реакції в кожній краплі міг бути негативним або позитивним. Позитивний результат виражався в аглютинації (склеюванні) еритроцитів. Аглютинацію можна було спостерігати неозброєним оком у вигляді дрібних червоних агрегатів, які швидко зливалися, утворювали великі пластівці або один великий аглютинат. При негативній реакції крапля залишалася рівномірно забарвленою у червоний колір, аглютинати в ній не спостерігалися. Спостереження проводили на протязі 5 хвилин, бо можливий був більш повільний початок аглютинації з еритроцитами, які містять слабкі різновиди антигенів А або В. Якщо аглютинації не було ні з реагентом анти-А, ні з реагентом анти-В, ні з реагентом анти-АВ, то еритроцити, що досліджувалися, не мали антигенів А та В і кров належить до групи 0(I). Це підтверджувалося наявністю аглютининів α та β і в досліджуваній сироватці (плазмі) за результатом позитивної реакції аглютинації зі стандартними еритроцитами груп А (II) та В (III).

Якщо аглютинація спостерігалася з реагентом анти-А та реагентом анти-АВ, то виходило, що еритроцити, які досліджувалися, містять у своєму складі тільки антиген А, і кров належала до групи А (II). Це підтверджувалося наявністю аглютининів β у досліджуваній сироватці (плазмі) за результатом позитивної реакції аглютинації зі стандартними еритроцитами групи В (III).

Якщо аглютинація спостерігалася з реагентом анти-В та реагентом анти-АВ, то еритроцити, що досліджувалися, містили у своєму складі тільки антиген В, і кров належала до групи В (III). Це підтверджувалося наявністю аглютининів α у досліджуваній сироватці (плазмі) за результатом позитивної реакції аглютинації зі стандартними еритроцитами групи А (II).

У випадку, якщо аглютинація спостерігалася з реагентом анти-А, з реагентом анти-В та реагентом анти-АВ, то еритроцити містили у своєму складі обидва антигени А та В, і кров належала до групи АВ (IV). Це

підтверджувалося відсутністю аглютининів α та β у досліджуваній сироватці (плазмі) за результатом негативної реакції аглютинації зі стандартними еритроцитами груп А (II) та В (III) [Інструкція з визначення груп крові, 1999].

По завершенню роботи проводили обов'язкову дезинфекцію відпрацьованого посуду.

2.2. Статистичні методи

Для аналізу асоціацій між розвитком COVID-19 та антигенами груп крові системи АВ0 використовували метод визначення відносної частоти ризику (OR) виникнення певного захворювання [Запорожан, 2005] за формулою:

$$OR = M1(\text{інф}) \cdot M2(\text{к}) / M1(\text{к}) \cdot M2(\text{інф})$$

де $M1(\text{інф.})$ – частота досліджуваної групи крові у інфікованих,

$M2(\text{інф.})$ – частота інших (відмінних від досліджуваної) груп крові у інфікованих, $M1(\text{к})$ – частота досліджуваної групи крові у здорових,

$M2(\text{к})$ – частота інших (відмінних від досліджуваної) груп крові у здорових.

Якщо відношення $M1/M2$ однакове у двох вибірках – асоціація відсутня. Значення OR дорівнює 1 за відсутності відмінностей між порівнюваними групами. За наявності асоціації значення OR більше (позитивна асоціація) або менше (негативна асоціація) 1.

Математична обробка виконувалась на ПК з використанням стандартного статистичного пакета STATISTICA 6.0. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel. Для кількісних показників первинна статистична обробка включала розрахунок середнього арифметичного (\bar{X}), похибки середньоарифметичного значення (S_x) [Крюкова, 2012].

Відмінності між вибірками оцінювались за параметричним критерієм Стьюдента (t). Достовірність статистичних висновків оцінювалась за допомогою похибки p , граничним значенням якої було $p = 0,05$ [Крюкова, 2012].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Розподіл хворих на COVID-19 за віком і статтю

За даними, отриманими з клініко-діагностичної лабораторії діагностичної служби при міській клінічній лікарні Одеської міської ради, вивчали розподіл за статтю, віком за групами крові системи АВ0 у здорових і хворих на COVID-19 пацієнтів упродовж 2020-2023 років.

Пацієнти були різного віку, жінок було 4732 (59,3%), чоловіків 3245, що склало 40,7% (рис.1). Отримані дані співпадають з розподілом інфікованих на COVID-19 в Україні [<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/2023>].

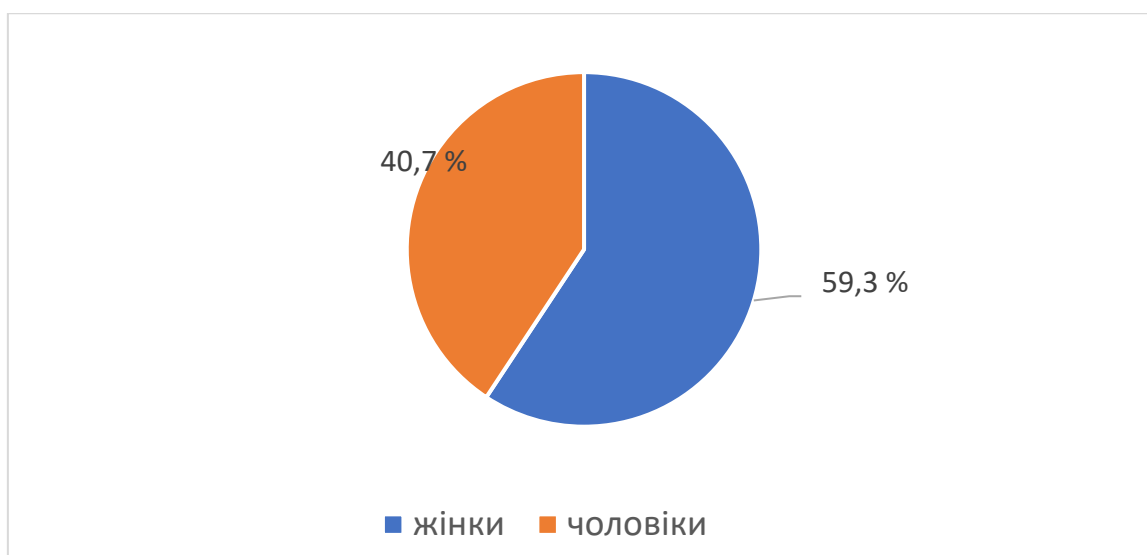


Рис. 1. Розподіл інфікованих на COVID-19 за статтю

За даними деяких дослідників, зокрема з Ірану, захворюваність на COVID-19 була вищою серед чоловіків, ніж серед жінок [Zeinab Karimi et al., 2022]. Науковці пояснюють це тим, що жінки мають більш чутливу та потужну імунну систему. Фундаментальним поясненням мінливої імунологічної відповіді на COVID-19 є статеві гормони, такі як естрогени та андрогени, які зустрічаються в різних доступних кількостях у жінок і чоловіків відповідно [Acheampong et al., 2020]. Згідно з дедалі більшою кількістю доказів, естроген модулює імунну систему, захищаючи жінок від серйозних запалень і, як наслідок, важкої форми COVID-19. З іншого боку, андрогени пов'язують із

гіперактивацією імунних клітин, цитокиновим штормом і сильним запаленням, що може схилити пацієнтів чоловічої статі до важкої форми COVID-19 [Naghranah et al., 2022].

Такі відмінності у розподілі пацієнтів за статтю у світі і в Україні, можливо пов'язане з воєнним станом в Україні, і потребує подальших досліджень.

Стосовно віку людей, що захворіли на COVID-19, то основною віковою категорією інфікованих у 2020-2021 рр. були представники середнього покоління віком від 40 до 59 років, а кількість хворих в інших групах була подібною, близько 13-15% (табл.1). У 2022-2023 роках ситуація змінилася і представників молодшого покоління віком 20-39 стало достовірно більше, ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Розподіл інфікованих на COVID-19 за віком

Вік	2020-2021рр.	2022-2023 рр.	p
	n, %	n, %	
20-29	489 13 %	1150 27,8 %	$p < 0,05$
30-39	538 14 %	914 22,1%	$p < 0,05$
40-49	845 22 %	826 20 %	$p > 0,05$
50-59	809 21,1 %	902 21,8 %	$p > 0,05$
60-69	586 15,3 %	658 15,9 %	$p > 0,05$
70-79	575 15 %	113 7,5 %	$p < 0,05$
Всього	3840, 100%	4137, 100%	

За даними деяких дослідників, на початку пандемії COVID-19 більшість хворих на COVID-19 були дорослими, а інфекція, що супроводжувалася прогресуванням варіанту COVID-19, поширилася на молоде покоління та дітей [Shanbehzadeh, 2021; Futoshi Kawaura, et al., 2023].

За іншими даними, у кількох дослідженнях у Китаї, найбільша кількість пацієнтів зустрічається у віковій групі від 45,0 до 62,0 років із середнім показником від 52,9 до 55,5 років [Huang et al., 2020], тоді як у статті в Нью-Йорку середній вік становив 63 роки [Richardson, Hirsch, 2022], а в Туреччині – 59 [Medetalibeyoğlu et al., 2022]. Середній вік в Ірані становить від 53,8 до 55,5 років.

Найбільш імовірним поясненням спостережуваних відмінностей можуть бути фактори ризику, які змінюються залежно від статі та віку. Ці результати вказують на необхідність подальших досліджень для визначення можливого впливу статі та віку на різні аспекти поточної епідемії.

3.2. Розподіл за групами крові системи АВ0 у здорових людей і хворих на Covid-19

Розподіл за групами крові системи АВ0 у здорових людей відповідає такому, яке має місце в Одеській популяції [Добрева та ін., 2018; Кротюк та ін., 2020]. Групу крові 0 мали 5860 осіб, що склало 31%, група крові А була відмічена у 2285 осіб, що складало 39%, В – у 1172 (20, %) осіб і фенотип АВ – у 10 % обстежених (табл. 2).

Досліджували групи крові у людей, що захворіли на ковід на початку пандемії і протягом 2022-2023 років. Ці пацієнти мали підтверджений діагноз за реакцією ПЛР або експрес тестів. Розподіл груп крові у пацієнтів, які вперше захворіли на Covid-19 у 2020-2021 роках показав дещо інший розподіл: відмічене значне достовірне зменшення носіїв групи крові 0 і АВ (15,9% і 5,7% відповідно) на тлі збільшення кількості осіб з групами А (46,9%) та В (31,5%) (табл.2, рис.2).

Таблиця 2

Розподіл груп крові системи *ABO* у здорових людей і хворих на Covid-19

Групи	n	Групи крові							
		0 (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Здорові	5860	1817	31	2285	39	1172	20	586	10
Хворі на Covid-19 2020-2021	3840	610	15,9*	1800	46,9*	1210	31,5*	220	5,7*
2022-2023	4137	1237	29,9	2000	48,3*	800	19,3	100	2,4*
Разом за 2020-2023 рр.	7977	1847	23,2*	3800	47,6*	2010	25,2*	320	4*

* - достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Дослідження розподілу груп крові у 2022 році продемонструвало зовсім іншу картину – частота зустрічальності у хворих на Covid-19 першої групи крові (0) і групи крові B не відрізнялася від такої у популяції, збільшилася кількість носіїв групи крові A, і зменшилося число осіб з групою крові AB. Групу крові 0 мали 1237 осіб, що склало 29,9%, група крові A була відмічена у 2000 осіб, що складало 48,3%, B – у 800 (19,3 %) осіб і фенотип AB – у 2,4% обстежених. Такі відмінності у розподілі груп крові, можливо пов’язані з тим, що пацієнти не в перший раз стикаються з хворобою Covid-19, вже мають природний імунітет чи вакциновані. Але самою уразливою залишаються носії групи крові A. Можливо, ці відмінності пов’язані з тим, що на перших етапах епідемії більше заражаються особи, що мають не I групу крові, але після, коли інфікується більшість населення, група 0 має подібний рівень зараження [Segal, 2020; Ellis, 2021].

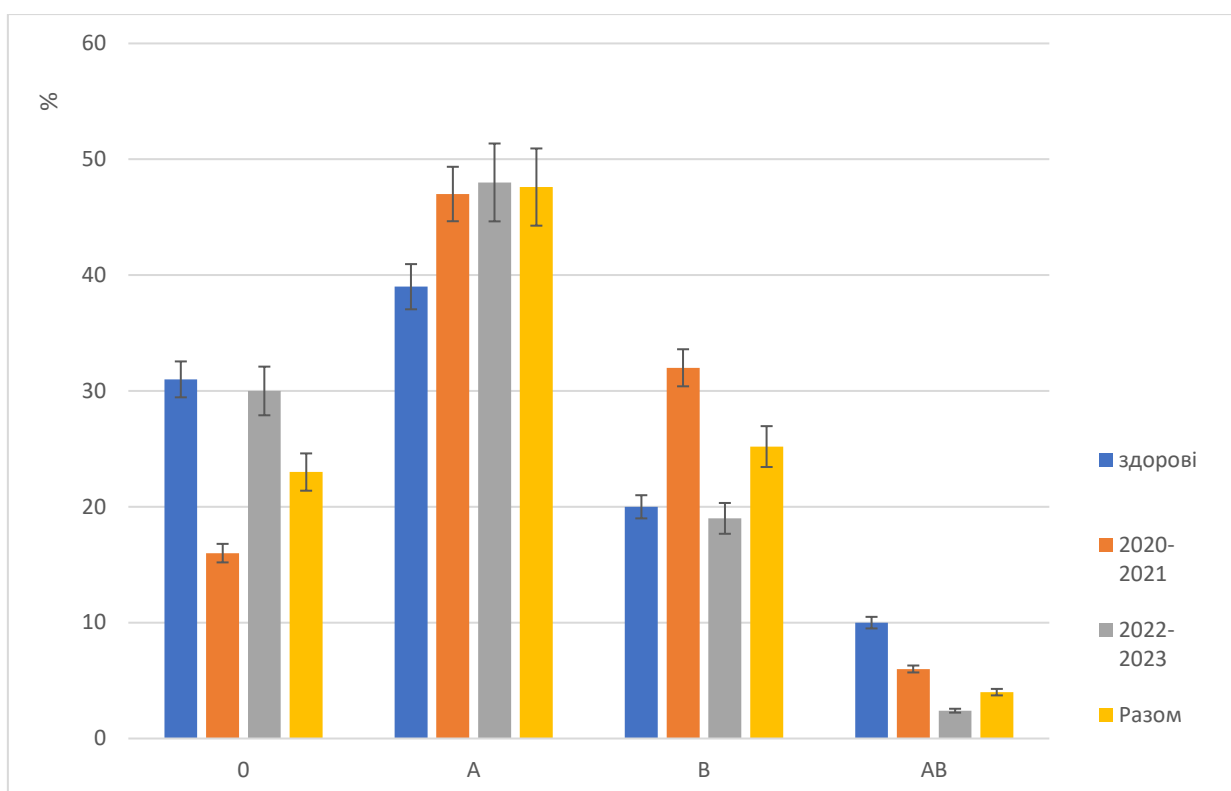


Рис. 2. Розподіл груп крові системи АВ0 у здорових людей і хворих на Covid-19

Ле Пенду та співавтори [Le Pendu, Breiman, 2021] у огляді зв'язку між групами крові системи АВ0 та COVID-19, дійшли висновку, що група 0 забезпечувала певний захист у порівнянні з групами, які не є 0, і це може бути пов'язано прямо чи опосередковано з природними анти-А та анти-В антитілами, або меншою ефективністю розщеплення фурину у носіїв групи крові 0 [Breiman, 2020].

Деякі дослідження показали, що група 0 забезпечувала захист від інфекції COVID-19, тоді як носії групи крові А мали більш високий ризик несприятливих наслідків [Stowell, Stowell, 2019], з більшою кількістю серцево-судинних ускладнень, тоді як хворі на ковід з групою крові В мали більш важкі захворювання та вищі показники смертності [Hoiland, Fergusson, 2020], але в інших дослідженнях не було виявлено відмінностей у розподілі груп крові АВ0 серед пацієнтів, хворих на COVID-19 [Pairo-Castineira; Clohisey, 2021].

В літературі є відомості, що носії групи крові В повідомляли про більше симптомів і тяжкість захворювання, ніж пацієнти з іншими групами крові. Ця закономірність була пов'язана з ускладненнями після COVID-19 [Sudre, 2021]. Ускладнення та симптоми, про які повідомлялося, відповідають захворюванням після COVID-19, незважаючи на легку форму захворювання у більшості пацієнтів: випадання волосся, втома, втрата нюху/смаку, головний біль, біль у м'язах, безсоння та симптоми тривоги узгоджуються з визначенням захворювання після COVID-19 [Shanbehzadeh, Tavahomi, 2021].

Загалом, фізичні симптоми (втома, біль у м'язах, головний біль, втрата нюху/смаку та розлад зору) мали більшу частоту у хворих на COVID-19 з групою крові В, ніж психічні симптоми (тривога, депресія, безсоння) у порівнянні з носіями інших груп крові [Hoiland, Fergusson, 2020].

Як видно з табл.3, середні значення по розподілу за групами крові системи АВ0 (якщо оцінювати вибірку хворих за 4 роки) будуть достовірно відрізнятися від розподілу груп крові у здорового населення.

Таблиця 3

Розподіл хворих на Covid-19 за групами крові АВ0

Група крові	Фенотипи	Розподіл хворих на Covid-19 за групами крові системи АВ0			Розподіл за групами крові системи АВ0 у здорових		
		Осіб	%	Доли	Осіб	%	Доли
0	i^0i^0	1847	23,2	0,232*	1817	31	0,310
A	I^AI^A, I^Ai^0	3800	47,6	0,476*	2285	39	0,390
B	I^BI^B, I^Bi^0	2010	25,2	0,252*	1172	20	0,20
AB	I^AI^B	320	4	0,04*	586	10	0,10
Всього		7977	100,0	1	5860	100	1

* - достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Відмічено значне достовірне зменшення носіїв групи крові 0 і АВ на тлі збільшення кількості осіб з групами А та В. Відмінності по розподілу груп крові у осіб, що захворіли вперше, і тих, хто, можливо, уже переніс COVID-19, і в другий чи третій раз захворів, будуть дуже суттєві, і це відмічають деякі автори також [Hoiland, Fergusson, 2020; Le Pendu, Breiman, 2021].

Наприклад, в іракській провінції Аль-Наджаф було встановлено такий розподіл груп крові системи АВ0 [Salah, Alaa, 2015]: 0 (I) - 39,7%, А (II) - 26,5%, В (III) - 24,4%, АВ0 (IV) - 9,4%. Співвідношення між резус-позитивними та резус-негативними людьми - 92,6 і 7,4% відповідно. Аналогічні дослідження проводилися в штаті Андхра-Прадеш в Індії, де було отримано такі результати: 0 (I) - 42%, А (II) - 13%, В (III) - 40%, АВ (IV) - 5%; D-позитивні особи - 99%, D-негативні - 1% [Prakash, Varma, et al., 2013].

В Республіці Татарстан в 2015 р. було встановлено наступний розподіл груп крові серед донорів: 0 (I) - 33,7%, А (II) - 31,1%, В (III) - 23,7%, АВ0 (IV) - 11,5%. Резус-позитивних донорів було 87,4%, резус-негативних - 12,6% [Белопухов, Тураев и др., 2015]. Дослідниками Косицьким С.Е (2016) із співавторами вивчено розподіл груп крові в Миколаївській області, який показав наступне: Групу крові 0 (I) мають 34,3% осіб, А(II) - 37,4% людей, В (III) - 19,9%, АВ(IV) - 8,4% [Косицький, Гудема, та ін, 2016].

Майже така сама частота розповсюдження груп крові наблюдається у Кілійському районі Одеської області: 0 – 34,0 %, А – 37,2 %, В – 20,2 % і АВ – 8,6 % [Корецька, Білоконь та ін., 2013]. Причиною цих розбіжностей можуть бути як більш чутливі методи визначення антигенів, так і особливості формування вибірок (різні популяції) та генетичні процеси, що відбуваються в популяціях [Добрева, Білоконь, та ін., 2018].

Для того, щоб впевнено стверджувати, що розподіл груп крові у пацієнтів, що хворіли на COVID-19, мають інший розподіл від середньо популяційного в Біляївській популяції, розраховували величину відносного ризику у хворих на Covid-19 осіб з групами крові АВ0, результати представлені у табл. 4.

Величина відносного ризику була найбільшою у пацієнтів з групою крові А (1,42), і групою В (1,35). Значно меншим був відносний ризик захворіти на Covid-19 у осіб з групою крові 0 та АВ.

Таблиця 4

**Величина відносного ризику у хворих на Covid-19 осіб з групами крові
*AB0***

Група крові	Відносна частота ризику (OR)
<i>0</i>	0,67
<i>A</i>	1,42
<i>B</i>	1,35
<i>AB</i>	0,38

Механізм прямої взаємодії інфекційних агентів та АВ0 антигенів крові може залежати від різноманіття їх вуглеводних фрагментів на поверхні еритроцитів. Ці структури можуть діяти як рецептори для деяких патогенів і сприяти їх проникненню у клітини [Hutson, 2002].

З'ясовано, що норовіруси (NoVs) частіше вражають осіб з групою крові 0, і люди з групою крові В більш стійкі до такої інфекції. Це пов'язують з експресією АВН вуглеводних антигенів. Наявність термінальної α -галактози може змінити NV-ліганд і заблокувати сайт зв'язування. Відсутність експресії антигенів АВН у осіб з групою крові 0 приводить до сприйнятливості їх до інфекції. Високу частоту володарів групи крові В серед пацієнтів з ВІЛ пов'язують з обмеженою здатністю пізнавати галактозил- α -1-3 галактозу та зниженою здатністю анти-А антитіл зв'язувати антигени [Hutson, 2002; Shintouo, 2020; Ray, 2022].

На наступному етапі роботи цікавим виявилось встановити загальну кількість людей, що переохворіли на коронавірусну інфекцію і встановити кількість вакцинованих осіб. Така інформація була знайдена на сайті <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>

Всього в Україні станом на грудень 2023 року переохворіло на коронавірус 13,5%. Кількість смертельних випадків склала 2%, видужали 98%. Статистику по вакцинації в Одеській області можна простежити з рис. 3

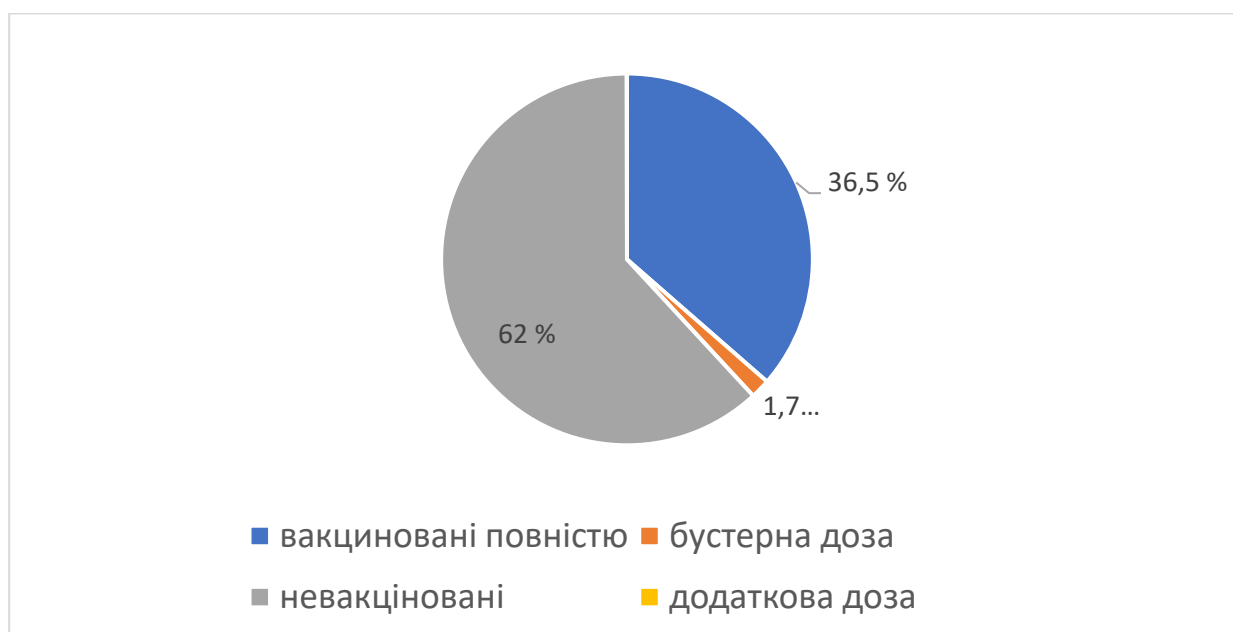


Рис. 3. Кількість вакцинованих осіб в Одеській популяції

Повністю вакциновано — загальна кількість людей, які отримали всі дози, що встановлені протоколом вакцинації в Одеській області станом на початок 2023 року 36,15% (849 373) від загальної кількості населення 2350 тис. Загальна кількість осіб, що отримали хоча б одну вакцину майже така сама — 36,47%, тобто осіб, що зробили тільки одно щеплення не багато — всього 7607 тис. осіб. Бустерну дозу отримали 39086 осіб, що становить 1,66%, і додаткову дозу за медичними показниками отримали 566 осіб, що становить 0,02 % від загальної кількості населення Одеської області. [https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/vaccination/ukraine/odessa ya/, 2023]

Метааналіз 2021 року за участю 54 218 осіб показав менший ризик зараження SARS-CoV-2 людей з групою крові 0 у порівнянні з групами крові відмінними від 0 [Liu et al., 2021]. У когортному дослідженні за участю 225556 дорослих і дітей в Онтаріо до вакцинації проти SARS-CoV-2 спостерігали більш низький відносний ризик зараження SARS-CoV-2, важкого перебігу хвороби на COVID-19 або смерті серед людей з групою крові 0 порівняно з групами крові A, B, AB [Ray et al., 2020].

У дослідженні [Le Pendu, Breiman, 2021; Park, 2022] вивчали вплив групи крові 0 на ефективність вакцини проти інфекції SARS-CoV-2. Не було встановлено достовірних відмінностей, так само, як і в попередніх дослідженнях вакцини проти віспи не виявили відмінностей в «успішній вакцинації» по групі крові AB0 [Bourke, Clarke, 1965], а також для вакцини проти грипу А, [Mackenzie, 1978], сказу [Buchta et al., 2005] і холери [Ramamurthy et al., 2010]. Таким чином, група крові 0 якимось чином захищає від інфекції або захворювання SARS-CoV-2 на початку захворюваності.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Численні дослідження свідчать, що наявність у людей групи крові 0 меншою мірою пов'язана з ризиком розвитку Covid-19, порівняно з людьми, у яких група крові А [Latz et al., 2020; Wu et al., 2020; Niles et al., 2021]. Біологічні механізми, що лежать в основі цих знахідок, можуть мати відношення до групи АВ0 як такої, наприклад, через вироблення нейтралізуючих антитіл проти пов'язаних із білками N-гліканів або з іншими біологічними ефектами як то стабілізація фактора Віллебранда [Marionneau S. Cailleau-Thomas, 2001; Abdel Massih, 2020].

Дві основні гіпотези можуть пояснити ці висновки: по-перше, природні анти-А і анти-В антитіла можуть частково захищати від віріонів SARS-CoV-2, що несуть антигени групи крові у осіб, носіїв відмінних від 0 груп крові [Bello-Gil D., Audebert, 2019]. По-друге, особи з першою групою крові 0 менш схильні до тромбозу судин, отже, можуть піддаватися меншому ризику у разі важкого ураження легень [Paigo-Castineira; Clohisey, 2021].

У сукупності аналіз існуючої літератури вказує на вплив груп крові системи АВ0 на ризик зараження SARS-CoV-2, а також є кілька досліджень, які додатково дозволяють визначити ефект фенотипів АВ0 за тяжкістю захворювання. В більшості літературних джерел мова йде про те, що група крові 0 має захисне значення в порівнянні з не-0 фенотипами. Як було сказано вище, захисний ефект інфекція може бути опосередкована або природними анти-А і анти-В антитілами, або з меншою ефективністю розщеплення фурину у осіб групи крові 0. Обидва ефекти можуть призвести до повного захисту або зниження початкового вірусного навантаження, що може мати важливе значення, сприяючи очищенню від вірусів імунною системою та запобігаючи цитокиновому штормі. Спостереження зв'язку між коефіцієнтом АВ0 варіації в різних географічних районах і співвідношення шансів групи крові 0 щодо інших груп крові, а також частота нападів COVID-19 свідчать про наявність

антитіл анти-AB0, що відіграють важливу роль у захисті від інфекції, але їх вплив є значним під впливом відносної частоти фенотипів AB0 в популяції.

Деякі дані літератури вказують на вплив фенотипів AB0 на гемостаз і функції судин, що, ймовірно, сприяє меншій тяжкості захворювання, що спостерігається серед носіїв групи крові 0, які вже перехворіли на Covid-19.

У окремих групах пацієнтів, таких як пацієнти із супутніми серцево-судинними захворюваннями це може мати велике значення, як показано на дослідження Sudre et al. [Sudre, 2021].

Анти-AB0 антитіла також можуть допомогти контролювати інфекцію іншими коронавірусами, так як ці віруси високоглікозильовані і реплікуються в епітеліальних клітинах верхніх дихальних шляхів, які сильно експресують антигени ABH відповідно до поліморфізму генів AB0. Цікаво, що рівні природних антигліканових IgM, включаючи анти-AB0, зменшуються зі старінням, що може сприяти підвищеному ризику інфікування у літніх людей [Berséus, 2017; Pelaseyed, Hansson, 2020].

У даній роботі, що проведена на великій репрезентативній вибірці пацієнтів, доведено неоднакову роль груп крові системи AB0 щодо захворюваності на Covid-19. При чому велике значення мав той факт, чи вперше людина стикається з SARS-CoV-2, чи вже перехворіла або була вакцинованою. Для пацієнтів, що вперше захворіли на Covid-19 в 2020 році, встановлено асоційованість груп крові A і B із захворюванням і достовірно менший ризик захворіти для володарів груп крові 0 і AB. Ситуація дещо інша для пацієнтів, які вже перехворіли або були вакциновані – серед них найбільш уразливими були носії групи крові A, а найменш уразливими – носії групи крові AB, частота зустрічальності інших груп крові була такою, як середньопопуляційна, що збігається з даними інших дослідників. В літературі зустрічаються дані, що на перших етапах епідемії більше заражаються особи, що мають не I групу крові, але після, коли інфікується більшість населення, група 0 має подібний рівень зараження [Ellis, 2021].

Узагальнюючи результати дослідження, можна дійти висновку, що величина відносного ризику захворіти на Covid-19 була найбільшою у пацієнтів з групою крові А (1,42), і групою В (1,35). Значно меншим був відносний ризик захворіти на Covid-19 у осіб з групою крові 0 (0,67) та АВ (0,38). Таким чином, існування асоціацій між системою АВ0 та сприйнятливістю або несприйнятливістю SARS-CoV-2 може бути додатковим показником оцінки груп ризику, який є функціональним для певних популяцій в певних санітарно- епідеміологічних умовах.

Відмінності у розподілі хворих на Covid-19 за статтю та віком в Одеській популяції і у світі залежать від факторів ризику, які змінюються залежно від статі та віку. Ці результати вказують на необхідність подальших досліджень для визначення можливого впливу статі та віку на різні аспекти поточної епідемії.

ВИСНОВКИ

1. Розподіл за статтю хворих на Covid-19 в Одеській популяції у 2020-2023рр становив 59,3% жіночої статі проти 40,7% чоловічої.
2. Основною категорією інфікованих у 2020-2021 рр. були представники середнього покоління віком від 40 до 59 років, а кількість хворих в інших вікових групах була 13-15%. У 2022-2023 роках ситуація змінилася і представників молодшого покоління віком 20-39 стало достовірно більше.
3. Частота фенотипів груп крові у людей, що не хворіли на Covid-19 в Одеській популяції була наступною: групу крові 0 мали 31%, група крові А була відмічена 39%, В – 20 %, АВ – у 10 %.
4. Розподіл груп крові у пацієнтів, які вперше захворіли на Covid-19 у 2020-2021рр показав значне достовірне зменшення носіїв групи крові 0 і АВ (15,9% і 5,7% відповідно) на тлі збільшення кількості осіб з групами А (46,9%) та В (31,5%)
5. Розподілу груп крові у 2022-2023 рр. продемонструвало зовсім іншу картину – частота зустрічальності у хворих на Covid-19 першої групи крові (0) і групи крові В не відрізнялася від такої у популяції, збільшилася кількість носіїв групи крові А, і зменшилося число осіб з групою крові АВ. Групу крові 0 мали 29,9%, група крові А була відмічена у 48,3%, В – 19,3 %, і фенотип АВ – у 2,4% обстежених.
6. За період 2020-2021 рр. найменший ризик інфікування SARS-CoV-2 був у осіб з групою крові АВ, дещо слабша негативна асоціація спостерігалася у людей з групою крові 0. Особи з групами крові А та В мали позитивну асоціацію; ступінь інфікування осіб з групою крові А був найвищим.
7. Існування асоціацій між системою АВ0 та сприйнятливістю або несприйнятливістю до SARS-CoV-2 може бути додатковим показником оцінки груп ризику, який є функціональним для певних популяцій в певних санітарно- епідеміологічних умовах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богатирьова Р.В. Генетико-демографічні процеси серед населення України *Журнал НАМН України*. 2012. Т.18, №1. С. 81-91.
2. Гоцкалюк В.Р. Курсова робота на тему: «Асоційованість груп крові системи АВ0 з захворюваністю на COVID-19 ». ОНУ імені І.І. Мечникова. Одеса, 2022
3. Добрева Л.М., Білоконь С.В., Січняк О.Л. Розповсюдженість груп крові АВ0 серед населення м. Одеси. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 4 (168). С. 22-25.
4. Дизик Г.М., Дранник Г.Н. Антигени еритроцитів і захворювання. Генетичні системи крові людини та хвороби. К.: Здоров'я, 1990. С. 18–85.
5. Дранник Г.Н. Генетические системы крови человека и болезни. К.: Здоровье, 1990. 200 с.
6. Запорожан В.М. Медична генетика. Підручник В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова Одеський державний медичний університет. 2005. 259 с.
7. Козовий Р.В. Розрахунок співвідношення шансів у довгожителів Прикарпаття за системами антигенів груп крові АВ0 та резус Р.В. Козовой *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 19, № 4. С.36-39.
8. Колодченко В. П. Взаємозв'язок соматотипів людини з фенотипами групи крові системи АВ0 *Укр. журн. гематол. та трансфузіол.* 2008. Т.8, № 4. С. 31–36.
9. Косицький С.Є., Гудема С.Д., Красильникова Л.П. Розповсюдження генів груп крові системи АВ0 серед населення земної кулі [Електронний ресурс] Офіційний веб-сайт Управління охорони здоров'я Миколаївська область. 2016. – Режим доступу до репринту: <http://oblzdrav.mk.gov.ua/gematologia/>.
10. Кротюк Д.А. Лугових Н.П., С.В. Білоконь, Міресь С.Л., Січняк О.Л. Асоціація груп крові системи АВ0 з інфікованістю вірусом гепатиту С

Східноукраїнський медичний журнал. 2020. Т. 8, № 2. С. 153-160. - DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(2\):153-160](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(2):153-160).

11. Крюкова М.І. Статистичні методи в біологічних дослідженнях: Конспект лекцій. – Одеса, *ОДЕКУ*, 2012. – 118 с.
12. Інструкція з визначення груп крові за системами АВО, резус та імунних антитіл, затверджена наказом МОЗ України від 05.07.1999 р. № 164. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php>
13. Abdel Massih A.F. The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19 *Med. Hypotheses* 2020. 145. 10343 P.
14. Acheampong DO, Barfffour IK, Boye A, Aninagyei E, Ocansey S, Morna MT. Male predisposition to severe COVID-19: Review of evidence and potential therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110748. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110748.
15. Aktimur S.H. The assessment of the relationship between ABO blood groups and Covid-19 infection. *Int. J. Hematol. Oncol.* 2020. Vol. 30 P.121–125.
16. Almahdi M.A., Abdulrahman A. The effect of ABO blood group and antibody class on the risk of COVID-19 infection and severity of clinical outcomes. medRxiv 2020. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33707451/>
17. Ayala F. *Modern genetics*, Cummings Pub. Co. – 1980. – P.844.
18. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 384(5): 403–416
19. Bello-Gil D., Audebert C. The formation of glycan-specific natural antibodies repertoire in GalT-KO mice is determined by gut microbiota *Front. Immunol.* – 2019. 10. P.342.
20. Berséus O.J. Effects on the anti-ABO titers of military blood donors from a predeployment vaccination program. *Trauma Acute Care Surg.* 2017. 82. S91-S95.
21. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in inferring intrinsic severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *N Engl J Med*, 2022. 386(7):e14.

22. Breiman A. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2 *PLoS Pathog.* – 2020. – 16– e1008556.
23. Buchta C, Körmöczi G, Heinze G, et al. Lack of impact of ABO blood group or corresponding isoantibodies on the immune response after rabies vaccination. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:412–6.doi:10.1007/s00508-005-0366-3
24. Bourke GJ, Clarke N, Thornton EH. Smallpox vaccination: ABO and rhesus blood groups. *J Med Genet* 1965;2:122–5.doi:10.1136/jmg.2.2.122pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1429565 4FREE Full TextGoogle Scholar
25. Cabrera-Rayó A. Variante ómicron y el escape inmunológico. *Med Int Mex.* 2023;39(1):167-169.
26. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – №28. – P.801-870.
27. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2020. –27. – P.1436-1437.
28. Dan JM, Mateus J, Kato Y. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371(6529): eabf4063.
29. Delanghe J.R., De Buyzere M.L. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020. Vol. 27. P. 1331–1332.
30. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou Sinanidou M. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol* 2020; 6(2): veaa061.
31. Dzik S.; Eliason K. COVID-19 and ABO blood groups *Transfusion* – 2020. – 60. –1883-1884.
32. Haghpanah A, Masjedi F, Salehipour M, Hosseinpour A, Roozbeh J, Dehghani A. Is COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(1):2738. doi: 10.1038/s41391-021-00388-3.

33. Hinton dm. Reg 174 information for uk healthcare professionals. The UK Department of Health and Social Care and the Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, 2021, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955899/Temporary.
34. Hu B, Zeng L.P., Yang X.L., Ge X.Y., Zhang W., Li B., Xie J.Z., Shen X.R., Zhang Y.Z., Wang N. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006698.
35. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S01406736(20)30183-5.
36. Hutson A.M. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis.* 2002. 185(9). P1335. DOI:10.1086/339883
37. Hussein AD, Bakr EA, Al-Jumaili MHA. Association between ABO blood groups and the risk of infection with SARS-CoV-2 in Iraq. *J Int Med Res.* 2022 Nov;50(11):3000605221133147. doi: 10.1177/03000605221133147.
38. Ellis P.J.I. Modelling suggests ABO histo-incompatibility may substantially reduce SARS-CoV-2 transmission. *Epidemics* 2021, 35, 100446. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/19/10039/html>
39. Farhud DD, Mojahed N. SARS-COV-2 Notable Mutations and Variants: A Review Article. *Iran J Public Health.* 2022 Jul;51(7):1494-1501. doi: 10.18502/ijph.v51i7.10083. PMID: 36248293; PMCID: PMC9529736
40. Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy 918 journals.sagepub.com/home/tav controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10249): 467–478
41. Futoshi Kawaura, Takuya Kishi, Tadashi Yamamoto, Shiki Nakayama, Taku Goto Age distribution and disease severity of COVID-19 patients continued to

- change in a time-dependent manner from May 2021 to April 2022 in the regional core hospital in Japan *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2023; 17(1):60-65.
42. Gampa A. Engen P.A. Relationships between gastrointestinal microbiota and blood group antigens. // *Physiol. Genom.* 2017. 49. P. 473–483.
43. Golinelli D.; Boetto E. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis // *PLoS ONE* 2020. №15. P. 508.
44. Hodzic A.; De la Fuente J. COVID-19 in the developing world: Is the immune response to alpha-Gal an overlooked factor mitigating the severity of infection? . *ACS Infect. Dis.* 2020. № 6. P. 3104–3108.
45. Hoiland, R.L.; Fergusson, N.A. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 2020. 4. P.4981-4989.
46. Khan, J.Q.; Rohamare, M.; Rajamanickam, K.; Bhanumathy, K.K.; Lew, J.; Kumar, A.; Falzarano, D.; Vizeacoumar, F.J.; Wilson, J.A. Generation of a SARS-CoV-2 Reverse Genetics System and Novel Human Lung Cell Lines That Exhibit High Virus-Induced Cytopathology. *Viruses* 2023, 15, 1281. <https://doi.org/10.3390/v15061281>
47. Kiechl S. Association of variation at the ABO locus with circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble P-selectin, and soluble E-selectin: A meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011. 4. P. 681–686.
48. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586(7830): 516–527.
49. Latz C.A. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann. Hematol.* 2020. Vol. 99, P. 2113–2118.
50. Leaf R.K., Al-Samkari H. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *J. Haematol.* 2020. Vol. 90. e204 – e208.
51. Le Pendu J., Breiman A. ABO blood types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or truly important relationships? A reasoned review of available data. // *Viruses* 2021. 13. P. 160.

52. Li S.C. Xu, R.X.; Guo, Y.L.; Zhang, Y.; Zhu, C.; Sun, J.; Li, J.J. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. 25. 411-417.
53. Li S.C. Phenome-wide association study of ABO blood groups. –*BMC Med.* 2020.–18. – P. 334-337.
54. Liu N., Zhang T., Ma L. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2021;48:100785.doi:10.1016/j.blre.2020.100785
55. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B, Zhu N. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
56. Mackenzie JS, Fimmel PJ. The effect of ABO blood groups on the incidence of epidemic influenza and on the response to live attenuated and detergent split influenza virus vaccines. *J Hyg* 1978;80:21–30.doi:10.1017/S0022172400053365
57. Makivuokko H. J. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* 2012. 12. P.94.
58. Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results – what does that mean for the pandemic? *Nature.* Epub ahead of print 15 January 2021. DOI: 10.1038/d41586-021-00094-z.
59. Marionneau S.; Cailleau-Thomas A. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world *Biochimie* – 2001. –83. – P. 565–573.
60. Medetalibeyoğlu A., Şenkal N., Çapar G., Köse M., Tükek T. Characteristics of the initial patients hospitalized for COVID-19: a singlecenter report. *Turk J Med Sci.* 2020;50(5):14361439. doi: 10.3906/sag-2004-98.
61. Mourant, A.E. Blood Relations: Blood Groups and Anthropology, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1983. – электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/414702>

62. Niles J.K. Association of ABO/Rh with SARS-CoV-2 positivity: The role of race and ethnicity in a female cohort. *Am. J. Hematol.* 2021. 96 (1), E23 - E26. doi: 10.1002/ajh.26019.
63. Pairo-Castineira E.; Clohisey S. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Am J Hematol.* 2021 Jan;96(1):E23-E26. doi: 10.1002/ajh.26019
64. Pelaseyed T., Hansson G.C. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J. Cell Sci.* 2020. 133. P.2409-2419.
65. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:439–50.
66. Pendu J.L. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. *Viruses* – 2021, 13, – P. 160. <https://doi.org/10.3390/v13020160>.
67. Pfizer COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. Sect. Section 564(b)(1)(C) (2020).
68. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020; 396(10262): 1595–1606.
69. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–2615.
70. Ravn V., Dabelsteen E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. // *APMIS.* 2000. V.108 P. 1-28.
71. Ray J.G., Schull M.J., Vermeulen M. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020:M20–4511.
72. Ramamurthy T., Wagener D., Chowdhury G. A large study on immunological response to a whole-cell killed oral cholera vaccine reveals that there are significant geographical differences in response and that O blood group individuals do not elicit a higher response. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1232–7. doi:10.1128/CVI.00123-10

73. Rastogi M., Pandey N., Shukla, A. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res* 21, 318 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01581-z>
74. Ray JG, Park A.L. SARS-CoV-2 vaccination, ABO blood group and risk of COVID-19: population-based cohort study. *BMJ Open* 2022;12:e059944. doi:10.1136/bmjopen-2021-059944
75. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., *Women. Health. Bull.* 2022; 9(4) Gender and age distribution related to COVID-19 severity Crawford JM, . Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/ jama.2020.6775.
76. Rehman SU, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens.* 2020;9:240.
77. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(23): 2187–2201
78. Stowell S.R., Stowell C.P. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood group antigens. Part II: *Thrombosis, cardiovascular disease and metabolism* *Vox Sang.* 2019. 114. P. 535-552.
79. Segal J.P. The gut microbiome: An under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020. 13. P.2354-2361.
80. Sudre C.H., Murray B. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021. 27. 626–631.
81. Shanbehzadeh S., Tavahomi M. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J. Psychosom. Res.* 2021.147. P.110525.
82. Shintouo C.M. Is inflammaging influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *Exp. Gerontol.* 2020. 141. P.111079.
83. Sohlpour A. Corona COVID-19 virus and severe hypoxia in young patients without underlying disease: High prevalence rate with blood group A. *Trends Anesth. Crit. Care* 2020., 34, 63 -64.

84. Yamamoto F. Molecular genetics of ABO. *Vox Sang.* 2000. 78 P. 91–103.
85. Yap C., Ali A., Prabhakar A. Comprehensive literature review on COVID-19 vaccines and role of SARS-CoV-2 variants in the pandemic. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy.* 2021;9. doi:10.1177/25151355211059791
86. Van Doremalen N., Lambe T., Spencer A. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv.* Epub ahead of print 13 May 2020. DOI: 10.1101/2020.05.13.093195.
87. Villanea F.A.; Safi K.N. A general model of negative frequency dependent selection explains global patterns of human ABO polymorphism. *PLoS ONE* - 2015. – электронный ресурс. Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125003>
88. Walls A.C. Park Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein *Cell.* 2020. 181. P 281-292.
89. World Health Organization (WHO). Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19: interim guidance. WHO, Geneva, 25 January 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/interimrecommendations-for-use-of-the-moderna-mrna1273-vaccine-against-covid-19>
90. Wu Y. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-1 *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – 509. – P. 220–223.
91. Wu B.-B. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity A systematic review and meta-analysis. *Infect. Genet. Evol.* 2020. 84. P.104 -115.
92. Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2:1804–20.
93. Wu Z., Hu Y., Xu M. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 803–812.
94. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X, Niu P., Meng J, Zhu Z., Zhang Z., Wang J. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27:325–8.
95. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
96. Zhao J. Relationship between the AB0 Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin. Infect. Dis*. 2021. Jul 15.V.73 (2). – P.328-331. doi: 10.1093/cid/ciaa1150.
97. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 181–192.
98. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362:1353–8.
99. Вакцинація від коронавірусу в Одеській області <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/vaccination/ukraine/odesskaya/> (Дата звернення 2.12.2023)
100. Коронавірус в Україні <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/> (Дата звернення 2.12.2023)