

Изучение ассоциации полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Александра Александровна Косинова^{1*}, Таира Семеновна Монгуш^{1,2},
Максим Дмитриевич Гончаров^{1,2}, Татьяна Николаевна Субботина³,
Ксения Сергеевна Семашенко³, Галина Юрьевна Кочмарева³,
Юрий Исаевич Гринштейн¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии. Россия, 660020, Красноярск, ул. Караульная, 45

³ Сибирский федеральный университет. Россия, 660041, Красноярск, просп. Свободный, 79

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 104 пациента с ИБС, стенокардией напряжения, атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Из них 61 (58,7%) пациент с II функциональным классом (ФК), 41 (39,4%) пациент с III ФК и 2 (1,9%) пациента с IV ФК, в возрасте 36-78 лет (средний возраст 61,6±6,9 года). Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 суток. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначалось 100 мг АСК в кишечнорастворимой форме: 61 пациент получал только терапию АСК, 43 пациента – комбинированную антиагрегантную терапию – АСК+клопидогрел (75 мг/сут). Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре с использованием индукторов: аденозиндифосфата (АДФ) и арахидоновой кислоты в концентрации 5 мМ и 1 мМ, соответственно: до КШ, на 1-3 сутки и на 8-10 сутки после оперативного лечения.

Образцы ДНК были исследованы на наличие полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени при использовании аллель специфичных праймеров.

Результаты. Частота гомозиготного генотипа GG полиморфизма rs6133 в группе пациентов составила 84,6%; гетерозиготного генотипа GT – 15,4%. Амплитуда агрегации с АДФ до КШ, на 1-3 и 8-10 сутки после КШ для группы пациентов с гомозиготным вариантом генотипа GG против группы носителей редкой аллели Т в гетерозиготном состоянии составила, соответственно: 47,9±19,3%, 44,5±17,8%, 30,1±13,2% против 47,9±17,1%, 46,3±16,5%, 39,6±22,0% (p=0,497, 0,441 и 0,687, соответственно). Амплитуда агрегации с арахидоновой кислотой до КШ, на 1-3 сутки и 8-10 сутки после КШ для группы с генотипом GG против группы GT составила соответственно: 47,9±23,2%, 24,5±21,7%, 12,3±16,3% против 54,3±17,8%, 29,7±23,7%, 11±10,9% (p=0,416, 0,825 и 0,872, соответственно). В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе наблюдалось 6 тромботических событий (5,7%): 2 острого нарушения мозгового кровообращения и 4 периоперационных инфаркта миокарда. Пять событий произошло в группе пациентов с генотипом GG, 1 событие – в группе пациентов с генотипом GT.

Заключение. Полиморфизм V640L (rs6133) в гене Р-селектина не ассоциирован с резистентностью к АСК у пациентов с ИБС после КШ. Редкая аллель Т исследуемого полиморфизма не ассоциирована с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ и не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, генетические полиморфизмы, резистентность, ацетилсалициловая кислота, rs6133, Р-селектин.

Для цитирования: Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д., Субботина Т.Н., Семашенко К.С., Кочмарева Г.Ю., Гринштейн Ю.И. Изучение ассоциации полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):343-348. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-343-348

Study of the Association of V640L (rs6133) Polymorphism in the Platelet P-selectin Gene with Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients after Coronary Bypass Surgery

Aleksandra A. Kosinova^{1*}, Tayra S. Mongush^{1,2}, Maxim D. Goncharov^{1,2}, Tatiana N. Subbotina³, Ksenia S. Semashchenko³, Galina Y. Kochmareva³, Yuri I. Grinshtein¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery. Karaulnaya ul. 45, Krasnoyarsk, 660020 Russia

³ Siberian Federal University. Svobodny prosp. 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia

Aim. To study the association of V640L (rs6133) polymorphism in the P-selectin gene with acetylsalicylic acid (ASA) resistance in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery (CABG).

Material and methods. The study included 104 patients aged 36-78 years (mean age 61.6±6.9 years) with stable angina pectoris: 61 (58.7%) patients had functional class II (according to Canadian Cardiovascular Society), 41 (39.4%) – class III and 2 (1.9%) – class IV. Atherosclerotic lesions of the coronary arteries were confirmed by coronary angiography. The antiplatelet therapy was stopped for at least 5 days before CABG. In the post-operative period, from the first day, all patients received 100 mg of ASA in enteric form, 61 patients received alone ASA therapy, 43 patients – combined antiplatelet therapy: ASA+clopidogrel (75 mg/day).

The aggregation study was performed with an optical aggregometer, using 5 μ M adenosinediphosphate (ADP) and 1 mM arachidonic acid inductors before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after surgical treatment.

DNA samples were examined for the V640L (rs6133) polymorphism in the P-selectin gene by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the allele-specific primers.

Results. The frequency of the homozygous GG genotype of the rs6133 polymorphism was 84.6%; heterozygous GT genotype – 15.4%. The amplitude of aggregation with ADP before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after CABG for carriers of homozygotes of allele G vs carriers of the allele T were: $47.9 \pm 19.3\%$, $44.5 \pm 17.8\%$, $30.1 \pm 13.2\%$ vs $47.9 \pm 17.1\%$, $46.3 \pm 16.5\%$, $39.6 \pm 22.0\%$, respectively ($p=0.497$, 0.441 and 0.687 , respectively). The amplitude of aggregation with arachidonic acid before CABG, on 1-3 day and on 8-10 day after CABG for carriers of homozygotes of allele G vs carriers of the allele T, were: $47.9 \pm 23.2\%$, $24.5 \pm 21.7\%$, $12.3 \pm 16.3\%$ vs $54.3 \pm 17.8\%$, $29.7 \pm 23.7\%$, $11 \pm 10.9\%$, respectively ($p=0.416$, 0.825 and 0.872 , respectively). In the first 10 days of the postoperative period, 6 thrombotic events (5.7%) were observed in the study group: 2 strokes and 4 perioperative myocardial infarctions. Five events occurred in the group of patients with the GG genotype, 1 event in the group of patients with the GT genotype.

Conclusion. V640L (rs6133) polymorphism in the P-selectin gene is not associated with ASA resistance in patients with coronary artery disease after CABG. The T allele of the rs6133 polymorphism is not associated with increased platelet aggregation activity after CABG and does not increase the risk of adverse events in the first 10 days after CABG.

Keywords: coronary bypass grafting, genetic polymorphisms, resistance, acetylsalicylic acid, rs6133, P-selectin.

For citation: Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D., Subbotina T.N., Semashchenko K.S., Kochmareva G.Y., Grinshtein Y.I. Study of the Association of V640L (rs6133) Polymorphism in the Platelet P-selectin Gene with Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients after Coronary Bypass Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):343-348. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-343-348

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarskihaa@mail.ru

Received / Поступила: 23.01.2019

Accepted / Принята в печать: 25.04.2019

Несмотря на то, что реваскуляризация миокарда снижает смертность пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), часть из них имеет высокие риски неблагоприятных событий после коронарных вмешательств [1], в том числе – из-за резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК), препарату для вторичной профилактики [2].

Ранее нашим научным коллективом были получены данные о связи воспаления и резистентности к анти-тромбоцитарным препаратам (АСК) [3]. В последнее время большое внимание уделяется молекулам клеточной адгезии, синтезируемым в тромбоците и потенцирующим воспалительный ответ, например, Р-селектину.

Р-селектин – молекула адгезии, опосредующая взаимодействие эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами [4]. Р-селектин необходим для эффективного рекрутинга нейтрофилов во время острого или хронического воспаления [5]. Повышенная экспрессия Р-селектина описана в атеросклеротической бляшке [6], при сахарном диабете [7], у пациентов с нестабильной стенокардией [8], при рестенозе после ангиопластики [9], после коронароспазма [10].

С. А. Бернс с соавт. определили повышенный уровень экспрессии Р-селектина как лабораторный предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST [11] и у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [12]. По данным авторов, повышение уровня Р-селектина на 10-е сутки является предикто-

ром развития тромбоза стента в отдаленном периоде.

В работе P. Gurbel и соавт. увеличение концентрации Р-селектина у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) статистически значимо ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми осложнениями в следующие 3 мес [13].

Учитывая данные наблюдения, можно предположить о том, что изменение уровня экспрессии или полиморфизмы в гене Р-селектина могут быть кандидатами в развитии ИБС, в повышенном воспалительном ответе, и как следствие резистентности к АСК с высоким риском неблагоприятных событий.

Р-селектин кодируется геном *SELP*, расположенным на хромосоме 1q21-q24, охватывающий >50 kb и содержит 17 экзонов, 16 из которых кодируют структурно различные области [14]. Ген является высоко полиморфным.

Группа исследователей под руководством S. Herrmann предположила, что увеличение уровня Р-селектина в плазме может привести к развитию ИБС. Проведя анализ последовательности гена, было обнаружено 13 полиморфизмов, которые могут быть ассоциированы с ишемической болезнью сердца [15]. Одним из таких полиморфизмов является rs6133(G1918T [NM_003005.3], V640L [NP_002996.2]). Поскольку в литературе имеются предположения о возможности влияния этого полиморфизма, наряду с некоторыми другими, на изменение аффинности связывания Р-селектина с Р-селектин лигандом 1 [16], мы предположили, что данный полиморфизм может быть причиной недостаточного от-

вета тромбоцитов на АСК. Таким образом, целью нашего исследования было изучение ассоциации полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина тромбоцитов с резистентностью к АСК у пациентов после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. В исследование включено 104 пациента (89 мужчины и 15 женщин) с II-IV функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии, согласно Канадской классификации. Из них 61 (58,7%) пациент с II ФК, 41 (39,4%) пациент с III ФК и 2 (1,9%) – с IV ФК, в возрасте 36-78 лет (средний возраст $61,6 \pm 6,9$ года), с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Уровень холестерина составил $4,65 \pm 1,43$ ммоль/л. Активными курильщиками были 39% пациентов, 29,8% имели сахарный диабет, 26,2% – ожирение.

Пациентам выполнялось аорто/маммарокоронарное шунтирование (92 пациентам [88,5%] в условиях искусственного кровообращения, 12 пациентам [11,5%] – на работающем сердце).

Критерии включения пациентов: стабильная стенокардия II-IV ФК, атеросклероз коронарных артерий, подтвержденный коронароангиографией, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: хроническая болезнь почек 3-5 стадий, повышение активности печеночных трансаминаз свыше 3 норм, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК и/или клопидогрела.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Всем пациентам во время госпитализации была назначена терапия согласно существующим рекомендациям российского кардиологического общества [17]. Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 суток. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначалось 100 мг кишечнорастворимой формы АСК (61 пациент получал только АСК, 43 – комбинированную антиагрегантную терапию АСК+клопидогрел 75 мг/сут).

В качестве материала исследования использовалась периферическая кровь, полученная путем пункции локтевой вены. Кровь, предназначенная для исследования агрегации тромбоцитов, забиралась в пробирку с 3,8% цитратом натрия в соотношении

крови и реагента 9:1. Для генетических исследований венозная кровь собиралась в пробирку, где в качестве антикоагулянта использовалась ЭДТА-К2 в концентрации 1,2 мг/мл крови. Взятие крови производилось с помощью закрытой вакуумной системы Vac-Tube в количестве 10 мл. Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре «CHRONO-LOG 490», США с использованием индукторов аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 5 μ М и арахидоновая кислота 1 мМ до КШ, на 1-3 сутки и на 8-10 сутки после оперативного лечения. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой более 20% хотя бы в одной точке наблюдения (недостаточный ответ тромбоцитов согласно инструкции к индуктору, разработанному «НПО Ренам») на дезагрегантной терапии после КШ или при инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы пациента с АСК in vitro до начала лечения АСК и проведения оперативного вмешательства [18].

Для анализа полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «АмплиПрайм ДНК-Сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Далее с образцами выделенной ДНК была проведена полимеразная цепная реакция с использованием комплекта реагентов для амплификации «ПЦР-Комплект» («Синтол», Москва) с детекцией результатов в режиме реального времени. Были использованы аллель-специфичные праймеры, заимствованные из статьи P. Bugert с соавт. (F1: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGG-3'; F2: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGT-3' и R: 5'-CAACATACAGGCA-CAATGGC-3') [19].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Для количественных показателей вычислялись следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение. Описательные статистики представлены как $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина вариационного ряда, σ – ошибка среднего. Для качественных показателей вычислялись следующие показатели: число наблюдений и доля (в %) от общего количества пациентов или от количества пациентов в соответствующей подгруппе. Статистическая значимость различий между двумя независимыми выборками оценивалась по критерию Манна-Уитни ($p < 30$). Для категориальных переменных применяли χ^2 -тест. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки наличия резистентности к АСК при наличии редкой аллели изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом доверительных интервалов по стандартной методике с помощью четырехпольной таб-

лицы. Формула расчета отношения шансов (ОШ): $(a/b)/(c/d)$, где a – частота аллели (генотипа) в выборке больных, b – частота аллели (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке сравнения. Для анализа выборки применена общая модель наследования. Отношение шансов и относительный риск считали статистически значимым, если в границы их 95% доверительного интервала (95%ДИ) не попадает 1. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Частота гомозиготного генотипа GG полиморфизма rs6133 составила 84,6%; гетерозиготного генотипа GT – 15,4%. Среди носителей генотипа GG 20 пациентов (22,7%) были резистентными к АСК против 1 пациента (6,4%), резистентного к АСК, с генотипом GT (ОШ 4,7; 95%ДИ 0,587-37,7; $p = 0,11$).

При сравнении агрегационной активности тромбоцитов с индукторами АДФ (5 μ M) и арахидоновой кислотой (1 мМ) не было найдено отличий среди пациентов с генотипом GT и пациентов с генотипом GG как до, так и на 1-3, 8-10 сутки после КШ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, редкая аллель полиморфизма rs6133 не ассоциирована с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ.

В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе наблюдалось 6 тромботических событий (5,7%): 2 острых нарушения мозгового кровообращения и 4 – периперационных инфаркта миокарда. Пять событий произошло в группе пациентов с генотипом GG ($n = 88$; ОШ 0,9; 95%ДИ 0,10-8,29; $p = 1$), 1 событие – в группе пациентов с генотипом GT ($n = 16$; ОШ 1,11; 95%ДИ 0,12-10,15; $p = 1$).

Не установлено ассоциации редкой аллели Т полиморфизма rs6133 гена Р-селектина с сердечно-сосудистыми событиями в раннем послеоперационном периоде (первые 10 дней после КШ). Редкая аллель Т полиморфизма rs6133 гена Р-селектина не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ.

Обсуждение

Распределение генотипов G/G, G/T, T/T в европейско-американской популяции по базе данных The European Bioinformatics Institute (<https://www.ebi.ac.uk>) составляет 77%, 21% и 1%, соответственно.

Полиморфизм G1918T (V640L; rs6133) в гене Р-селектина расположен в области около трансмембранного домена (экзон12) Р-селектина, который может играть функциональную роль во взаимодействии молекулы клеточной адгезии и лейкоцитов, а также уменьшает стабильность структуры белка [14]. В литературе не так много работ, касающихся полиморфизма rs6133 гена Р-селектина. Исследования с участием данного полиморфизма были проведены на когортах пациентов с системной красной волчанкой [20], рассеянным склерозом [21], пациентов после КШ [22], с ИБС в т.ч. с ИМ [23]. В метаанализе D. H. Zhou и соавт., включавшем 9 контролируемых исследований (3154 пациента с ИБС, 1608 пациентов с ИМ, 17304 здоровых добровольцев), отмечено отсутствие ассоциации полиморфизма rs6133 среди азиатов и европеоидов с ИБС, и в т.ч. – с ИМ. Указывается на отсутствие патогенетической ассоциации с ИБС, и в т.ч. – с инфарктами других полиморфизмов гена Р-селектина: 1969G/A (rs1800805), -1817T/C (rs1800808), -2123C/G (rs1800807), Thr715Pro (rs6136) [16]. Однако при изучении полиморфизма rs6133 (G1918T, V640L) в составе гаплотипов обнаружены противоположные результаты. К. А. Volcik и соавт. показали, что V640L совместно с полиморфизмами S290N, N562D, T715P у 17592 пациентов с атеросклерозом оказывает влияние на развитие ИБС [22]. Другими исследователями под руководством R. Y. L. Zee было показано, что после корректировки по возрасту, курению, индексу массы тела, гипертензии, гиперлипидемии и диабету две составляющих, относящихся к воспалению – полиморфизм V640L гена Р-селектина (ОШ 1,63; 95%ДИ 1,22-2,17; $p = 0,001$) и C582T полиморфизм гена интерлейкина 4 (ОШ 1,40; 95%ДИ 1,13-1,73; $p = 0,003$) являлись независимыми предикторами тромбоэмболического инсульта. Данное исследование было проспективным. Изучались образцы крови от 319 пациентов с инсуль-

Table 1. The amplitude of platelet aggregation with ADP and arachidonic acid
Таблица 1. Амплитуда агрегации тромбоцитов с АДФ и арахидоновой кислотой

Признак	АДФ			Арахидоновая кислота		
	Генотип GG (n=88)	Генотип GT (n=16)	p	Генотип GG (n=88)	Генотип GT (n=16)	p
До КШ, %	47,9±19,3	47,9±17,1	0,992	47,9±23,2	54,3±17,8	0,551
1-3 сутки, %	44,5±17,8	46,3±16,5	0,778	24,5±21,7	29,7±23,7	0,448
8-10 сутки, %	30,1±13,2	39,6±22,0	0,119	12,3±16,3	11±10,9	0,759

КШ – коронарное шунтирование, АДФ – аденозиндифосфат

том и от 2092 здоровых волонтеров, выбранных случайным образом из 14916 образцов крови здоровых американских мужчин, сдавших кровь в начале наблюдения. Период наблюдения составил 13,2 г. Исследовались 92 полиморфизма-кандидата, связанные с воспалением, тромбозом или нарушением липидного метаболизма, учитывались возникшие тромбоцистические инсульты за период наблюдения [24].

Почему же по данным нашего исследования полиморфизм *rs6133* гена молекулы клеточной адгезии, опосредующей воспалительный процесс, не ассоциирован с резистентностью к АСК, которая наблюдается чаще у пациентов с повышенным воспалительным ответом после КШ? На наш взгляд, объяснение может быть следующим.

Так как ген Р-селектина является высокополиморфным, скорее всего, более продуктивным будет изучение влияния гаплотипов и комплекса полиморфизмов на резистентность к АСК и возможные неблагоприятные кардиоваскулярные события. В том числе, и по той причине, что один полиморфизм гена адгезивной молекулы в сложном каскаде гемостаза и воспаления может быть компенсирован работой множеством других. В нашей предыдущей работе показано, что редкая аллель полиморфизма отдельно взятого тромбоцитарного рецептора не приводила к развитию неблагоприятных исходов после КШ, тогда как носительство редких аллелей нескольких полиморфизмов увеличивало риски кардиоваскулярных событий [25].

Заключение

Полиморфизм *V640L (rs6133)* в гене Р-селектина тромбоцитов не ассоциирован с резистентностью к

АСК у пациентов с ИБС после КШ. Полиморфизм *rs6133* не ассоциирован с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ. Редкая аллель Т полиморфизма *rs6133* гена Р-селектина не приводит к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ. Требуются дальнейшие исследования на больших выборках и с включением комплекса полиморфизмов.

Финансирование исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 «Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления».

Financing research. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research, Government of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk Regional Fund of Science as a part of the research project: "Antiplatelet therapy personification in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the level of P-selectin gene expression, the intensity of intercellular interaction and inflammation".

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- McCullough P.A., Vasudevan A., Sathymoorthy M., et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):972-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
- Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y., et al. Clinical and laboratory features of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in the perioperative period of coronary artery bypass surgery: results of an open prospective study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):265-71 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю., и др. Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к Ацетилсалициловой кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(3):265-71]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271.
- Johnston G.I., Bliss B.A., Newman P.J., McEver P.J. Structure of the human gene encoding granule membrane protein-140, a member of the selectin family of the adhesion receptors for leukocytes. *J Biol Chem*. 1990;265:21381-5.
- Johnson R.C., Mayadas T.N., Frenette P.S., et al. Blood cell dynamics in P-selectin-deficient mice. *Blood*. 1995;86:1106-14.
- Johnson-Tidey R.R., McGregor J.L., Taylor P.R., Poston R.N. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. Coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*. 1994;144:952-61.
- Tschoepe D., Rauch U., Schwippert B. Platelet-leukocyte-crosstalk in diabetes mellitus. *Horm. Metab Res*. 1997;29:631-5. DOI:10.1055/s-2007-979115.
- Ikedo H., Takajo Y., Ichiki K., et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*. 1995;92:1693-6.
- Ishiwata S., Takeda T., Nakanishi S., et al. Postangioplasty restenosis: platelet activation and the coagulation-fibrinolysis system as possible factors in the pathogenesis of restenosis. *Am Heart J*. 1997;133:387-92. DOI:10.1177/1538574416638759.
- Kaikita K., Ogawa H., Yasue H., et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation*. 1995;92:1726-30. DOI:10.1161/01.CIR.92.7.1726.
- Burns S.A., Schmidt E.A., Yuxhno E.S., et al. Effect of endothelial dysfunction on the prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Kardiologiya*. 2015;4(55): 14-8 (In Russ.) [Бернс С.А., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., и др. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2015;4(55):14-8].
- Burns S.A., Schmidt E.A., Kiprina E.S., et al. Predictors of adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation, undergone percutaneous coronary interventions. *Kardiologiya*. 2010;7(50):21-5 (In Russ.) [Бернс С.А., Шмидт Е.А., Киприна Е.С., и др. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология*. 2010;7(50):21-5].
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.I. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13. DOI:10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83.
- Kaur R., Singh J., Kaur M. Structural and functional impact of SNPs in P-selectin gene: A comprehensive in silico analysis. *Open Life Sciences*; 2017;12(1):19-33. DOI:10.1515/biol-2017-0003.
- Herrmann S., Ricard S., Nicaud V. The P-Selectin Gene is Highly Polymorphic: Reduced Frequency of the Pro715 Allele Carriers in Patients with Myocardial Infarction In: Herrmann S., Ricard S., Nicaud V. *Hum Mol Genet*. 1998;7(8):1277-84. DOI:10.1093/hmg/7.8.1277.

16. Zhou D.H., Wang Y., Hu W.N., et al. *SELP* genetic polymorphisms may contribute to the pathogenesis of coronary heart disease and myocardial infarction: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41(5):3369-80. DOI:10.1007/s11033-014-3199-1.
17. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehs296.
18. Patent 2413953 of the Russian Federation: IPC G01N 33/86. Grinshtein Y.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. et al. A method for the diagnosis of resistance to acetylsalicylic acid. Patent 2009131242/15; 08/17/2009. Bulletin №7 (In Russ.) [Патент 2413953 РФ: МПК G01N 33/86. Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент 2009131242/15; 17.08.2009. Бюллетень №7].
19. Bugert P., Vosberg M., Entelmann M., et al. Polymorphisms in the P-selectin (CD62P) and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) genes and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(9):997-1004. DOI:10.1155/CCLM.2004.202.
20. Morris D.L., Graham R.R., Erwig L.P., et al. Variation in the upstream region of P-Selectin (*SELP*) is a risk factor for SLE. *Genes Immun.* 2009;10(5):404-13. DOI:10.1038/gene.2009.17.
21. Fenoglio C., Scalabrini D., Piccio L., et al. Candidate gene analysis of selectin cluster in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256(5):832-3. DOI:10.1007/s00415-009-5016-7.
22. Podgoreanu M.V., White W.D., Morris R.W., et al.; Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I275-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001032.
23. Volcik K.A., Ballantyne C.M., Coresh J., et al. Specific P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 genotypes/haplotypes are associated with risk of incident CHD and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2007;195:e76-e82. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.007.
24. Zee R.Y.L., Cook N.R., Cheng S., et al. Polymorphism in the P-selectin and interleukin-4 genes as determinants of stroke: a population-based, prospective genetic analysis. *Human Molecular Genetics.* 2004;13(4):389-96. DOI:10.1093/hmg/ddh039.
25. Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y., et al. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting. *Testing and Molecular Biomarkers.* 2018;22(4):259-65. DOI:10.1089/gtmb.2017.0177.

About the Authors:

Aleksandra A. Kosinova – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University
Tayra S. Mongush – MD, Doctoral Student, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Cardiologist, Krasnoyarsk Federal Center for Cardiovascular Surgery
Maxim D. Goncharov – MD, Doctoral Student, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Laboratory Diagnosis Doctor, Krasnoyarsk Federal Center for Cardiovascular Surgery
Tatiana N. Subbotina – MD, PhD (Biology), Head of the Scientific and Practical Laboratory of Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University
Ksenia S. Semashchenko – 3rd Year Undergraduate Student, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University
Galina Y. Kochmareva – 2nd Year Master Student, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University
Yury I. Grinshtein – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University

Сведения об авторах:

Косинова Александра Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Монгуш Таира Семеновна – соискатель, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-кардиолог, ФЦССХ г. Красноярск
Гончаров Максим Дмитриевич – соискатель, кафедра терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач лабораторной диагностики, ФЦССХ г. Красноярск
Субботина Татьяна Николаевна – к.б.н., зав. научно-практической лабораторией молекулярно-генетических методов исследования, Сибирский федеральный университет
Семашченко Ксения Сергеевна – студентка 3 курса бакалавриата, институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет
Кочмарева Галина Юрьевна – магистрантка 2 курса, институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет
Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого