

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда

Пронько Т. П. *, Снежицкий В. А., Степура Т. Л., Копыцкий А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Цель. Изучение ассоциации полиморфных вариантов *G681A* (*) гена *CYP2C19*, *H1/H2* гена *P2RY12*, *T1565C* гена *ITGB3*, *C807T* гена *ITGA2* и *T786C* гена *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте (АСК) в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 400 пациентов с ИМ в возрасте от 31-74 лет, 317 (79,3%) мужчин и 83 (20,7%) женщины. Данные исследований: агрегации тромбоцитов, проведенной в 1-2-е, 12-14-е и 28-30-е сутки ИМ, и генотипирования, выполненного методом полимеразной цепной реакции, проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Выявлены различия в индуцированной агрегации тромбоцитов ADP-test 1-3 в зависимости от полиморфизма *G681A* гена *CYP2C19*, ADP-test 1 в зависимости от полиморфизма *H1/H2* гена *P2RY12*, ADP-test 2 в зависимости от полиморфизма *T1565C* гена *ITGB3*, ASPI-test 1 в зависимости от полиморфизма *T786C* гена *eNOS3*. У носителей аллеля *G681A* гена *CYP2C19* риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями аллеля *G681* на протяжении всего периода наблюдения: на 1-2-е сутки ИМ отношение шансов (ОШ) 1,8 (1,14-2,88), $p=0,012$, на 12-14-е сутки ИМ ОШ 1,7 (1,08-2,68), $p=0,023$ и на 28-30-е сутки ИМ ОШ 2,3 (1,42-3,81), $p=0,0008$. У носителей генотипа *AA* гена *CYP2C19* риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями генотипа *GG*, исходно ОШ 6,5 (1,16-36,4), $p=0,033$, на 28-30-е сутки ИМ ОШ 7,8 (1,26-48,0), $p=0,027$. У носителей локуса *H2* гена *P2RY12* риск развития ВОРТ к клопидогрелу на 1-2-е сутки ИМ выше, по сравнению с носителями локуса *H1* (ОШ 1,5 (1,02-2,22), $p=0,039$). У носителей аллеля *T786C* гена *eNOS3* риск развития ВОРТ к АСК на 1-2-е сутки ИМ выше, по сравнению с носителями аллеля *T786* (ОШ 1,4 (1,02-1,96), $p=0,036$). У носителей гаплотипов минорных аллелей генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS3* (ОШ 3,9 (1,13-13,65), $p=0,032$) и генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS3* (ОШ 5,1 (1,72-14,96), $p=0,0032$) риск развития ВОРТ к двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) на 28-30-е сутки ИМ выше, по сравнению с остальной выборкой пациентов.

Заключение. У пациентов с ИМ выявлена ассоциация ВОРТ к клопидогрелу с полиморфизмом *G681A* гена *CYP2C19* в течение всего периода наблюдения, с полиморфизмом *H1/H2* гена *P2RY12* в первые сутки ИМ, с полиморфизмом *T1565C* гена *ITGB3* на 10-12-е сутки ИМ, и ассоциация ВОРТ к АСК с полиморфизмом *T786C* гена *eNOS3* в первые сутки ИМ. Гаплотипы минорных аллелей генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS3* и генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS3* ассоциировались с более высоким риском развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ.

Ключевые слова: высокая остаточная реактивность тромбоцитов, инфаркт миокарда, полиморфизмы генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3*.



Для цитирования: Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Степура Т.Л., Копыцкий А.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):222-229. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2904. EDN JRFHTY

Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction

Pronko T. P. *, Snezhitskiy V. A., Stepura T. L., Kopytskiy A. V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Aim. Study of the association of polymorphic variants of *CYP2C19* (*G681A*), *P2RY12* (*H1/H2*), *ITGB3* (*T1565C*), *ITGA2* (*C807T*), *eNOS3* (*T786C*) genes with high residual platelet reactivity (HRPR) to clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) at different terms of myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 400 patients with MI aged 31-74 years, 317 (79,3%) men and 83 (20,7%) women. Platelet aggregation performed on days 1-2, 12-14 and 28-30 of MI, and genotyping by the polymerase chain reaction were analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. Differences were found in ADP-test 1-3 depending on the *CYP2C19* (*G681A*) polymorphism, ADP-test 1 depending on the *P2RY12* (*H1/H2*) polymorphism, ADP-test 2 depending on the *ITGB3* (*T1565C*) polymorphism, ASPI-test 1 depending on the *eNOS3* (*T786C*) polymorphism. The risk of HRPR to clopidogrel is higher in *G681A* *CYP2C19* allele carriers compared to the *G681* carriers throughout the entire observation period: initially odds ratio (OR) of 1,8 (1,14-2,88), $p=0,012$, on days 12-14 of MI, OR of 1,7 (1,08-2,68), $p=0,023$ and on days 28-30 of MI, OR of 2,3 (1,42-3,81), $p=0,0008$. The risk of HRPR to clopidogrel is higher in *AA* *CYP2C19* genotype carriers compared to *GG* genotype carriers, on days 1-2 of MI (OR 6,5 (1,16-36,4), $p=0,033$), on days 28-30 of MI (OR 7,8 (1,26-48,0), $p=0,027$). The risk of HRPR to clopidogrel on days 1-2 of MI is higher in *H2* *P2RY12* locus carriers compared to *H1* locus carriers (OR 1,5 (1,02-2,22), $p=0,039$). The risk of HRPR to ASA on days 1-2 of MI is higher in the *T786C* *eNOS3* allele carriers compared to *T786* allele carriers (OR 1,4 (1,02-1,96), $p=0,036$). Carriers of haplotypes of minor alleles of *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS3* genes (OR 3,9 (1,13-13,65), $p=0,032$) and *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS3* genes (OR 5,1 (1,72-14,96), $p=0,0032$) have higher risk of HRPR to dual antiplatelet therapy (DAPT) on days 28-30 of MI compared to the rest of patients.

Conclusion. The association of HRPR to clopidogrel with the *CYP2C19* (G681A) polymorphism was found during the entire observation period, with the *P2RY12* (H1/H2) polymorphism on days 1-2 of MI, with the *ITGB3* (T1565C) polymorphism on days 10-12 of MI. The association of HRPR to ASA with *eNOS* (T786C) polymorphism was found on days 1-2 of MI. Minor allele haplotypes of the *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* genes and *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* genes were associated with a higher risk of developing HRPR to DAPT on days 28-30 of MI.

Keywords: high residual platelet reactivity, myocardial infarction, *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3* gene polymorphisms.

For citation: Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Kapytskiy A. V. Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(3):222-229. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2904. EDN JRFHTY

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

Received/Поступила: 31.03.23

Review received/Рецензия получена: 27.04.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

Введение

Последнее время большое внимание в литературе уделяется генетическим аспектам тромбообразования. Есть данные о возможной роли в развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов фибриногена (*ITGB3*) T1565C, коллагена (*ITGA2*) C807T, а также гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*) T786C [1, 2]. Роль в развитии вариативности ответа к клопидогрелу принадлежит полиморфным вариантам генов тромбоцитарных пуриnergических (*P2RY12*) H1/H2 рецепторов, рецепторов фибриногена (*ITGB3*) T1565C и коллагена (*ITGA2*) C807T, а также гена *eNOS3* (T786C) и гена изофермента *CYP2C19* (G681A) [1-3]. Очевидно, что влияние полиморфных вариантов некоторых генов на активность тромбоцитов и развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) / резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) АСК и клопидогрелом может иметь определенную вариативность в зависимости от конкретного региона и популяции. С другой стороны, индивидуальные генетические детерминанты имеют ограниченное клиническое значение, а их комбинированный эффект делает возможной стратификацию групп людей с высоким и низким риском развития тромботических осложнений. Поэтому изучение вклада генетических факторов в формировании ответа на АСК и клопидогрел позволит индивидуализировать подход к выбору и режиму дозирования антитромбоцитарных лекарственных средств, что повысит эффективность антитромбоцитарной терапии и снизит риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфных вариантов G681A (*2) гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, C807T гена *ITGA2* и T786C гена *eNOS3* с ВОРТ к клопидогрелу и АСК в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы

В исследование включено 400 пациентов с ИМ европеоидной расы в возрасте от 31 года до 74 лет, средний возраст 58,0 [52,0; 65,0] лет, 317 (79,3%) мужчин и 83 (20,7%) женщины. Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из них 322 пациента с Q-ИМ и 78 человек с не-Q-ИМ, 29 человек (7,2%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 98 человек (24,5%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем — процедура отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), 239 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,5%) были пролечены консервативно. Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди исследуемых лиц были артериальная гипертензия 96,8%, гиперхолестеринемия 74,5%, курение 65,8%, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность 58,0%, ожирение 32,5%, сахарный диабет 13,0%. В прошлом перенесенный ИМ был у 15,0% пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета №3 от 13.01.2016.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более двухдневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: ИМ более чем двухдневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность стадии выше IIIA, наличие сопутствующих

острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Пациенты получали терапию, включающую АСК 75 мг/сутки («Аспикард», Борисовский ЗМП, Беларусь), клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки; 335 человек получали «Клопидогрел» Белмедпрепараты, Беларусь, 65 человек – «Плавикс», Санофи-Авентис, Франция), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин (нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20-40 мг), бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг, метопролол 50-100 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 5-20 мг, рамиприл 5-10 мг), нитраты.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось при поступлении в стационар (не менее, чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12-14 и 28-30 дней от начала ИМ. Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации: с аденозин-5'-дифосфатом (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, с арахидоновой кислотой (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, с пептидом-активатором рецептора тромбина (Trap-test) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). ВОРТ при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [4].

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», НПК «Синтол», РФ. Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3* (*T1565C*) *rs5918* и гена фермента-метаболизатора цитохрома *CYP2C19* (*G681A*) *rs4244285*, гена тромбоцитарного рецептора коллагена *ITGA2* (*C807T*) *rs1126643* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и с применением реагентов НПК «Синтол», РФ на амплификаторе Rotor Gene, Qiagen, Германия. Определение аллельных вариантов гена АДФ-рецептора тромбоцитов *P2RY12* (*T744C*), *rs2046934* проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией в камере трансклюминатора GelDoc™ XR+ BioRad, США и использованием комплекта реаген-

тов «ООО НПФ Литех», РФ. ПЦР выполнена на амплификаторе термоциклере Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, США. Выявление полиморфного локуса *T786C* гена *eNOS* (*rs2070744*) осуществляли с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» «ООО НПФ Литех», РФ.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса). Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (относительных величин) бинарных переменных между 2 или более независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ) либо критерий χ^2 с поправкой Йетса. При сравнении распределений бинарного показателя при последовательных измерениях использовался критерий Мак-Немара с коррекцией Эдвардса, с поправкой Холма-Бонферрони для различий. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга оценивали при помощи критерия χ^2 . Для оценки риска развития ВОРТ при наличии мутантной гетерозиготы или мутантной гомозиготы, либо при наличии гаплотипов изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов (ОШ) при помощи таблиц сопряженности. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

В исследованной выборке распределение частот генотипов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGA2*, *ITGB3*, *eNOS3* соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,25$, $p=0,61$; $\chi^2=0,34$, $p=0,55$; $\chi^2=0,07$, $p=0,79$; $\chi^2=0,8$, $p=0,37$; $\chi^2=0,16$, $p=0,69$ соответственно).

Носители генотипа GG гена *CYP2C19* составили 74,8% ($n=299$), GA – 23,7% ($n=95$), AA – 1,5% ($n=6$). Частота встречаемости аллеля G – 86,6%, аллеля A – 13,4%. Носители генотипа H1/H1 гена *P2RY12* составили 60,0% ($n=240$), H1/H2 – 34,2% ($n=137$), H2/H2 – 5,8% ($n=23$). Частота встречаемости локуса H1 – 77,1%, H2 – 22,9%. Носители генотипа TT гена *ITGB3* составили 74,5% ($n=298$), генотипа TC – 23,0% ($n=92$), генотипа CC – 2,5% ($n=10$). Частота встречаемости аллеля T – 86,0%, аллеля C – 14,0%. Носители генотипа CC гена *ITGA2* составили 34,2% ($n=137$), генотипа CT – 48,0% ($n=192$), генотипа TT – 17,8% ($n=71$). Частота встречаемости аллеля C – 58,2%, аллеля T – 41,8,0%. Носители генотипа TT гена *eNOS3* составили 30,8% ($n=123$), генотипа TC – 48,5% ($n=194$), генотипа CC – 20,7% ($n=83$). Частота встречаемости аллеля T – 55,0%, аллеля C – 45,0%.

Таблица 1. Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда

Параметр	Частота встречаемости ВОРТ			p
	Пациенты на 1-2-е сутки ИМ	Пациенты на 12-14-е сутки ИМ	Пациенты на 28-30-е сутки ИМ	
ВОРТ к АСК, n (%)	103 (25,8)	155 (38,8)	100 (25,0)	p1 <0,001 p2<0,001 p3=0,86
ВОРТ к клопидогрелу, n (%)	90 (22,5)	103 (25,8)	68 (17,0)	p1 =0,24 p2=0,003 p3=0,074
ВОРТ к АСК+ клопидогрел, n (%)	43 (10,8)	67 (16,8)	41 (10,3)	p1 =0,024 p2=0,011 p3=0,9
Всего ВОРТ, n (%)	150 (37,5)	191 (47,8)	127 (31,8)	p1 =0,002 p2<0,001 p3=0,064
p1 — при сравнении результата на 1-2-е сутки с результатом на 12-14-е сутки; p2 — при сравнении результата на 12-14-е сутки с результатом на 28-30-е сутки; p3 — при сравнении результата на 1-2-е сутки с результатом на 28-30-е сутки; ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ИМ — инфаркт миокарда, АСК — ацетилсалициловая кислота				

Частота встречаемости ВОРТ к АСК, клопидогрелу, ДАТТ в разные сроки ИМ была различной (табл. 1). Обращает на себя внимание высокая встречаемость недостаточной эффективности АСК и клопидогрела у пациентов с ИМ в разные сроки наблюдения.

Для оценки ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с показателями агрегометрии мы разделили пациентов на 2 подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппу А (ПГА) составили носители «диких» генотипов, подгруппу В — носители мутантных гетерозиготы и гомозиготы.

Статистически значимые различия показателей агрегатограммы получены для полиморфного локуса G681A гена CYP2C19 для значений ADP-test1-3, для полиморфного локуса H1/H2 гена P2RY12 для значений ADP-test1 и TRAP-test1, для полиморфного локуса T1565C гена ITGB3 для значений ADP-test2 и для полиморфного локуса T786C гена eNOS для значений ASPI-test1 (табл. 2).

Для дальнейшего анализа пациенты с ИМ были разделены на 4 подгруппы в зависимости от наличия ВОРТ к АСК, клопидогрелу, к обоим препаратам одновременно (см. табл. 1) или отсутствия ВОРТ. Изучалась частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых генов в данных подгруппах. В табл. 3 выделены только статистически значимые различия. Более высокая частота встречаемости аллеля 681A гена CYP2C19 выявлена у пациентов с ВОРТ к клопидогрелу исходно, на 12-14-е сутки ИМ и на 28-30-е сутки ИМ по сравнению с пациентами без ВОРТ. У пациентов с ВОРТ к клопидогрелу реже встречался генотип GG гена CYP2C19 исходно и на 28-30-е сутки ИМ, и чаще встречался генотип AA гена CYP2C19 исходно и на 28-30-е сутки имелась тенденция, по сравнению с пациентами без ВОРТ. Также выявлена более частая встречаемость локуса H2 гена P2RY12 у пациентов с ВОРТ к клопидогрелу на 1-2-е сутки ИМ, по сравнению с пациентами

без ВОРТ и более частая встречаемость аллеля 786C гена eNOS3 у пациентов с ВОРТ к АСК на 1-2-е сутки ИМ по сравнению с пациентами без ВОРТ. У пациентов с ВОРТ к АСК реже встречался генотип TT гена eNOS3 на 1-2-е сутки ИМ, по сравнению с пациентами без ВОРТ.

У носителей аллеля 681A гена CYP2C19 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями аллеля G681 на протяжении всего периода наблюдения: на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,8 (1,14-2,88), p=0,012, на 12-14-е сутки ИМ ОШ 1,7 (1,08-2,68), p=0,023 и на 28-30-е сутки ИМ ОШ 2,3 (1,42-3,81), p=0,0008. У носителей генотипа AA гена CYP2C19 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями генотипа GG, исходно ОШ 6,5 (1,16-36,4), p=0,033, на 28-30-е сутки ИМ ОШ 7,8 (1,26-48,0), p=0,027.

У носителей локуса H2 гена P2RY12 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями локуса H1 на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,5 (1,02-2,22), p=0,039.

У носителей аллеля 786C гена eNOS3 риск развития ВОРТ к АСК выше, по сравнению с носителями аллеля T786 на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,4 (1,02-1,96), p=0,036.

В результате анализа ассоциации полиморфизмов нами обнаружено мультигенное носительство минорных аллелей 2, 3 и более изучаемых полиморфизмов в гомо- и гетерозиготном состоянии: у 18 человек не было мутаций, у 76 человек встречалась одна мутация, у 147 — комбинация 2 мутаций, 109 — комбинация 3 мутаций, у 44 человек — комбинация 4 мутаций, у 6 человек — 5 мутаций. У пациентов с ВОРТ3 на 28-30-е сутки ИМ чаще встречались следующие гаплотипы минорных аллелей генов CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12 + eNOS (у 7 человек с ВОРТ3 против 4 без ВОРТ, ТКФ=0,042) и генов CYP2C19 + ITGA2 + eNOS (у 11 человек с ВОРТ3

Таблица 2. Показатели агрегометрии у пациентов с инфарктом миокарда в подгруппах с различными генотипами

Показатели	Полиморфный локус G681A гена CYP2C19		Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12		Полиморфный локус C807T гена ITGA2		Полиморфный локус T1565C гена ITGB3		Полиморфный локус T786C гена eNOS3	
	ПГА (GG) n=299	ПГВ (GA+AA) n=101	ПГА (H1/H1) n=240	ПГВ (H1/H2+ H2/H2) n=160	ПГА (CC) n=137	ПГВ (CT+TT) n=263	ПГА (TT) n=298	ПГВ (TC+CC) n=102	ПГА (TT) n=123	ПГВ (TC+CC) n=277
ASPI-test 1, U	19,0 [11,0; 31,0]	18,0 [11,0; 31,0]	19,0 [11,0; 29,5]	18,5 [12,0; 38,5]	19,0 [12,0; 32,0]	18,0 [11,0; 29,0]	18,0 [11,0; 30,0]	20,5 [13,0; 33,0]	17,0 [11,0; 24,0]	20,0 [12,0; 36,0] *
ADP-test 1, U	29,0 [18,0; 45,0]	33,0 [23,0; 52,0] *	28,5 [19,0; 43,0]	33,5 [20,0; 54,0] *	31,0 [19,0; 45,0]	29,0 [19,0; 49,0]	29,0 [18,0; 47,0]	32,5 [21,0; 51,0]	29,0 [17,0; 46,0]	30,0 [20,0; 49,0]
TRAP-test 1, U	76,0 [58,0; 95,0]	79,0 [62,0; 98,0]	72,0 [58,0; 94,0]	81,0 [62,0; 99,5] *	77,0 [62,0; 98,0]	75,0 [57,0; 95,0]	76,0 [58,0; 95,0]	79,0 [63,0; 98,0]	72,0 [55,0; 94,0]	77,0 [61,0; 97,0]
ASPI-test 2, U	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [18,0; 42,0]	26,0 [19,0; 38,5]	27,5 [19,0; 41,0]	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [18,0; 40,0]	25,0 [19,0; 39,0]	29,0 [21,0; 41,0]	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [19,0; 40,0]
ADP-test 2, U	34,0 [25,0; 48,0]	41,0 [28,0; 57,0] *	36,0 [25,0; 51,0]	35,0 [26,5; 52,5]	37,0 [27,0; 52,0]	35,0 [25,0; 49,0]	35,0 [25,0; 48,0]	39,0 [28,0; 57,0] *	36,0 [25,0; 51,0]	35,0 [26,0; 51,0]
TRAP-test 2, U	97,0 [79,0; 116,0]	98,0 [82,0; 115,0]	97,0 [82,0; 115,0]	98,0 [77,0; 119,0]	99,0 [83,0; 117,0]	96,5 [79,0; 115,0]	96,0 [79,0; 115,0]	100,0 [84,0; 116,0]	97,0 [80,0; 116,0]	98,0 [81,0; 116,0]
ASPI-test 3, U	22,0 [17,0; 30,0]	22,0 [17,0; 33,0]	22,0 [16,0; 31,0]	23,0 [18,0; 30,5]	23,0 [16,0; 30,0]	22,0 [17,0; 31,0]	23,0 [17,0; 31,0]	21,0 [17,0; 30,0]	22,0 [16,0; 33,0]	22,5 [17,0; 30,0]
ADP-test 3, U	29,0 [21,0; 43,0]	36,0 [24,0; 51,0] **	31,0 [22,0; 43,0]	30,0 [21,0; 47,0]	31,0 [22,0; 40,0]	30,0 [21,5; 47,5]	30,0 [22,0; 45,0]	32,0 [21,5; 45,5]	28,0 [21,0; 44,0]	32,0 [22,0; 45,5]
TRAP-test 3, U	91,0 [73,0; 105,0]	91,0 [72,0; 106,0]	91,0 [73,0; 105,5]	90,0 [71,5; 107,0]	90,5 [75,5; 106,5]	91,0 [72,0; 105,0]	89,0 [72,0; 104,0]	92,0 [76,0; 107,0]	88,0 [66,0; 108,0]	91,0 [74,0; 105,0]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%].
* — статистически значимые различия между ПГА и ПГВ, где * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Индексы в каждой группе означают:
1 — показатели на 1-2-е сутки инфаркта миокарда, 2 — показатели на 12-14-е сутки инфаркта миокарда, 3 — показатели на 28-30-е сутки инфаркта миокарда.
ПГА — подгруппа А, носители «диких» генотипов, ПГВ — подгруппа В, носители мутантных гетерозиготы и гомозиготы

против 5 без ВОРТ, ТКФ=0,0022). По остальным гаплотипам минорных аллелей исследованных генов статистически значимых различий получено не было. У носителей гаплотипов минорных аллелей генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* (ОШ 3,9 (1,13-13,65), $p=0,032$) и генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* (ОШ 5,1 (1,72-14,96), $p=0,0032$) риск развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ выше, по сравнению с остальной выборкой пациентов.

Обсуждение

В нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация сниженной эффективности клопидогрела и носительства аллеля *681A* гена *CYP2C19* [5, 6] и наши результаты согласуются с этими работами. Однако есть публикации, в которых взаимосвязь полиморфизма *G681A* гена *CYP2C19* с ВОРТ на клопидогрел не выявлена [7, 8]. Растет число статей, свидетельствующих о связи носительства *681A* аллеля гена

CYP2C19 с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ и получавших клопидогрел, по сравнению с лицами, не являющимися носителями данного аллеля [9, 10]. С учетом редкого использования тикагрелора и прасугрела в Республике Беларусь, генотипирование пациентов с ИМ, имеющих ВОРТ на клопидогрел, может быть оправдано. При выявлении носительства *681A* аллеля может быть рекомендована замена клопидогрела на блокаторы пуриновых рецепторов нового поколения, что уменьшит риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Данная схема находит подтверждение в фармакоэкономических исследованиях, так, по данным систематического обзора сделан вывод, что применение терапии, основанной на генотипировании *CYP2C19*, является экономически эффективным подходом при выборе антитромбоцитарных лекарственных средств у пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ [11].

Литературные данные о влиянии полиморфизма *H1/H2* гена *P2RY12* на эффективность клопидогрела

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов в зависимости от наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов в разные сроки инфаркта миокарда

Группы	Генотипы			Аллели	
	Полиморфный локус G681A (*2) гена CYP2C19				
	GG	GA	AA	G	A
без ВОРТ 1 (n=250)	195 (78,0%)	53 (21,2%)	2 (0,8%)	443 (88,6%)	57 (11,4%)
ВОРТ к клопидогрелу 1 (n=90)	60 (66,7%) $\chi^2=3,9$ p=0,047	26 (28,9%)	4 (4,4%) ТКФ=0,044	146 (81,1%)	34 (18,9%) $\chi^2=5,8$ p=0,017
без ВОРТ 2 (n=209)	161 (77,0%)	46 (22,0%)	2 (1,0%)	368 (88,0%)	50 (12,0%)
ВОРТ к клопидогрелу 2 (n=103)	68 (66,0%) $\chi^2=3,7$ p=0,053	32 (31,1%)	3 (2,9%)	168 (81,6%)	38 (18,4%) $\chi^2=4,3$ p=0,039
без ВОРТ 3 (n=273)	218 (79,9%)	53 (19,4%)	2 (0,7%)	489 (89,6%)	57 (10,4%)
ВОРТ к клопидогрелу 3 (n=68)	42 (61,8%) $\chi^2=8,9$ p=0,003	23 (33,8%)	3 (4,4%) ТКФ=0,056	107 (78,7%)	29 (21,3%) $\chi^2=10,7$ p=0,001
Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12					
	H1/H1	H1/H2	H2/H2	H1	H2
без ВОРТ 1 (n=250)	158 (63,2%)	80 (32,0%)	12 (4,8%)	396 (79,2%)	104 (20,8%)
ВОРТ к клопидогрелу 1 (n=90)	46 (51,1%)	37 (41,1%)	7 (7,8%)	129 (71,7%)	51 (28,3%) $\chi^2=3,9$ p=0,049
Полиморфный локус T786C гена eNOS3					
	TT	TC	CC	T	C
без ВОРТ 1 (n=250)	84 (33,6%)	118 (47,2%)	48 (19,2%)	286 (57,2%)	214 (42,8%)
ВОРТ к АСК 1 (n=103)	22 (21,3%) $\chi^2=4,6$ p=0,032	56 (54,4%)	25 (24,3%)	100 (48,5%)	106 (51,5%) $\chi^2=4,1$ p=0,044
χ^2 — при сравнении с группой без ВОРТ; ТКФ — при сравнении с группой без ВОРТ; индексы в каждой группе означают: 1 — показатели на 1-2-е сутки инфаркта миокарда, 2 — показатели на 12-14-е сутки инфаркта миокарда, 3 — показатели на 28-30-е сутки инфаркта миокарда; АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов					

χ^2 — при сравнении с группой без ВОРТ; ТКФ — при сравнении с группой без ВОРТ; индексы в каждой группе означают: 1 — показатели на 1-2-е сутки инфаркта миокарда, 2 — показатели на 12-14-е сутки инфаркта миокарда, 3 — показатели на 28-30-е сутки инфаркта миокарда; АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов

являются неоднозначными. Некоторые исследования подтверждают влияние полиморфизма *P2RY12* на активацию тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов с ОКС [12, 13], что согласуется с нашими данными, в то время как другие опровергают эти связи [14] или указывают на синергетический эффект с другими генетическими вариациями, такими как *CYP2C19* и *MDR1* [15, 16]. Исследования по оценке влияния полиморфизма генов на спонтанную агрегацию тромбоцитов малочисленны. Есть работа, в которой у здоровых добровольцев демонстрируется связь между носителями генотипа *H2/H2* гена *P2RY12* и сниженной спонтанной агрегацией тромбоцитов, определяемой при помощи TRAP-test [17], тогда как наши данные демонстрируют противоположные эффекты. Более того, в исследованиях продемонстрировано, что полиморфизм генов может лишь частично объяснить вариабельность ответа на антиагрегационную терапию, некоторые клинические факторы, такие как курение, пол, возраст, воспаление и др. могут оказывать влияние не только на функциональную активность тромбоцитов [18, 19], но и на влияние полиморфизма *P2RY12* на течение ишемической болезни сердца [20], поэтому исчезновение ассоциации между полиморфизмом *P2RY12* и агрегацией тромбоцитов на более поздних сроках ИМ в нашей работе может быть объяснено большим вкладом других факторов нежели полиморфизм генов.

Результаты исследований о влиянии аллеля *1565C* гена *ITGB3* на эффективность клопидогрела противоречивые. Есть работы с похожими на наши

результатами, когда у пациентов были более высокие значения индуцированной агрегации тромбоцитов на разные стимулы, но не было разницы в распределении частот аллелей и генотипов в зависимости от наличия ВОРТ [21, 22]. Есть работы, в которых выявлена ассоциация между носительством аллеля *1565C* гена *ITGB3* и повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов [23], пониженной чувствительностью как к АСК [24-26], так и к клопидогрелу [23, 27]. Однако в большинстве работ сообщается об отсутствии связи между носительством данного аллеля и повышенной функцией тромбоцитов, а также развитием ВОРТ к АСК и клопидогрелу [28, 29].

По данным литературы показана связь между носительством аллеля *807T* гена *ITGA2* и нечувствительностью тромбоцитов к действию АСК [30, 31], есть ряд работ, в которых такой связи обнаружено не было [32, 33], что согласуется с нашими результатами. Более того, встречаются работы, в которых показано, что носительство аллеля *807T* гена *ITGA2* связано с уменьшением спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой при помощи TRAP-test [34], что может быть обусловлено снижением перекрёстной активности PAR-рецепторов тромбоцитов.

Согласно публикациям, носители генотипа *786CC* демонстрируют повышенную степень индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК при стабильной ишемической болезни сердца [35]. Есть работы, показывающие подобные нашим результаты, где выявлена связь аллеля *786C* гена *e-NOS3* с ВОРТ на прием АСК

у пациентов с ОКС [3]. Однако работы по данному вопросу малочисленны, и требуются дополнительные исследования.

Ограничения исследования

Исследование было одноцентровым, что могло оказать влияние на мощность полученных результатов.

Заключение

У пациентов с ИМ выявлена ассоциация ВОРТ к клопидогрелу с полиморфизмом *G681A* гена *CYP2C19* в течение всего периода наблюдения, с полиморфизмом *H1/H2* гена *P2RY12* в первые сутки ИМ, с полиморфизмом *T1565C* гена *ITGB3* на 10-12-е сутки ИМ, и ассоциация ВОРТ к АСК с полиморфизмом *T786C* гена *eNOS* в первые сутки ИМ. Гаплотипы минорных аллелей генов *CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12*

+ *eNOS* и генов *CYP2C19 + ITGA2 + eNOS* ассоциировались с более высоким риском развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ. Носительство данных полиморфизмов может быть фактором риска развития тромботических осложнений у пациентов с ИМ ввиду снижения эффективности антитромбоцитарной терапии.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Гродненского государственного медицинского университета и ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи 2016-2020 годы», подпрограмма «Болезни системы кровообращения», договор 02.11/2017.

Funding. The study was supported by the Grodno State Medical University, SSTP "New methods of providing medical care 2016-2020", subprogram "Diseases of the circulatory system", agreement 02.11/2017.

References/Литература

- Kropacheva ES. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. Atherothrombosis. 2018;(2):115-29 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Фармакогенетика анти тромботических препаратов: современное состояние проблемы. Атеротромбоз. 2018;(2):115-29]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-115-129.
- Strisciuglio T, Franco D, Di Gioia G, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(5):610-20. DOI:10.21037/cdt.2018.05.06.
- Fatini C, Sticchi E, Bolli P, et al. eNOS gene influences platelet phenotype in acute coronary syndrome patients on dual antiplatelet treatment. Platelets. 2009;20(8):548-54. DOI:10.3109/09537100903337401.
- Calatzis A, Spannagl M, Loreth R. Multiplate® platelet function analysis — application and interpretation. V2.0/07.2007. Monachium, Germany: Dynabyte Medical; 2007.
- Jarrar M, Behl S, Manyam G, et al. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy. Mol Biol Rep. 2016;43(6):473-84. DOI:10.1007/s11033-016-3983-1.
- Huang S, Yang S, Ly S, et al. Clinical non-effectiveness of clopidogrel use for peripheral artery disease in patients with CYP2C19 polymorphisms: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(8):1217-25. DOI:10.1007/s00228-022-03346-7.
- Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. N Engl J Med. 2010;363(18):1704-14. DOI:10.1056/NEJMoa1008410.
- Chang R, Zhou W, Ye Y, et al. Relationship between CYP2C19 polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in China. Genet Res (Camb). 2022;2022:1901256. DOI:10.1155/2022/1901256.
- Chernov AA, Mirzaev KB, Sychev DA. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2015;(2):19-23 (In Russ.) [Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2015;(2):19-23].
- Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, et al. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. Pharmacy & Pharmacology. 2020;8(6):392-404 (In Russ.) [Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., и др. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. Фармация и фармакология. 2020;8(6):392-404]. DOI:10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
- AlMukdad S, Elewa H, Al-Badriyeh D. Economic evaluations of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared to the universal use of antiplatelets in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020;25(3):201-11. DOI:10.1177/1074248420902298.
- Nie XY, Li JL, Zhang Y, et al. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity. J Zhejiang Univ Sci B. 2017;18(1):37-47. DOI:10.1631/jzus.B1600333.
- Idrissi HH, Hmamech W, Khorb NEI, et al. Does i-T744C P2Y12 polymorphism modulate clopidogrel response among moroccan acute coronary syndromes patients? Genet Res Int. 2017;2017:9532471. DOI:10.1155/2017/9532471.
- Cui G, Zhang S, Zou J, et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: a meta-analysis and review of the literature. Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):343-49. DOI:10.17219/acem/63745.
- Tang XF, Zhang JH, Wang J, et al. Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y12 on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention. Chin Med J (Engl). 2013;126(6):1069-75.
- Danielak D, Pawlak K, Głowka F, et al. Influence of genetic and epigenetic factors of P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. J Thromb Thrombolysis. 2014;38(3):372-79. DOI:10.1007/s11239-014-1058-5.
- Ge H, Zhou Y, Liu X, et al. Relationship between plasma inflammatory markers and platelet aggregation in patients with clopidogrel resistance after angioplasty. Angiology. 2012;63(1):62-6. DOI:10.1177/0003319711406432.
- Gasperi V, Catani MV, Savini I. Platelet responses in cardiovascular disease: sex-related differences in nutritional and pharmacological interventions. Cardiovasc Ther. 2020;2020:2342837. DOI:10.1155/2020/2342837.
- Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. BMC Med Genet. 2007;8(59):1-6. DOI:10.1186/1471-2350-8-5.
- Floyd CN, Ferro A, Warner TD. Expression of the PIA2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function. JRSM Cardiovasc Dis. 2015;4: 2048004015610252. DOI:10.1177/2048004015610252.
- Semashchenko KS, Mongush TS, Kosinova AA, et al. Study the association of nucleotide polymorphisms in platelet receptor and cytochrome P450 genes with the development of resistance to antiplatelet drugs in patients with coronary artery disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(3):289-96 (In Russ.) [Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А., и др. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к анти тромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):289-96]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-15.
- Strambovskaya NN. Platelet functions in healthy persons with genetic polymorphisms GPIA(C807T), GPIIA(T1565C), GPIIb(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) platelet receptors. Acta Biomedica Scientifica. 2013;94(6):65-70 (In Russ.) [Страмбовская Н.Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIA (T1565C), GPIIb (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013;94(6):65-70].
- Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein IY, et al. Possible Genetic Predictors of Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. Kardiologiya. 2018;58(7):77-84 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю.,

- и др. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования. Кардиология. 2018;58(7):77-84]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10148.
25. Karazhanova LK, Zhukusheva ShT, Esimbekova EI, et al. The prevalence of polymorphisms of some genes associated with the function of plasma-platelet hemostasis, with aspirin resistance in the kazakh population. Science & Healthcare 2018;20(5):164-71 (In Russ.) [Каражанова Л.К., Жукушева Ш.Т., Есимбекова Э.И., и др. Распространенность полиморфизмов некоторых генов, связанных с функцией плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза, при аспиринорезистентности в казахской популяции. Наука и Здоровоохранение. 2018;20(5):164-71].
26. Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. J Physiol Pharmacol. 2019;70(2):175-85. DOI:10.26402/jpp.2019.2.01.
27. Arya V, Mahajan P, Saraf A, et al. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with aspirin and clopidogrel resistance in a cohort of Indian patients with coronary artery disease. Int J Lab Hematol. 2015;37(6):809-18. DOI:10.1111/ijlh.12416.
28. Floyd CN, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):446-57. DOI:10.1111/bcp.12204.
29. Muslimova EF, Afanasiev SA, Rebrova TYu, et al. Association of ITGB3, P2RY12, and CYP2C19 gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy. Ter Arkhiv. 2017;89(5):74-8 (In Russ.) [Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. Терапевтический Архив. 2017;89(5):74-8]. DOI:10.17116/terarkh201789574-78.
30. Weng Z, Li X, Li Y, et al. The Association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. PLoS ONE. 2013;8(11):e78093. DOI:10.1371/journal.pone.0078093.
31. Wang H, Sun X, Dong W, et al. Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance. J Clin Lab Anal. 2018;32(4):e22331. DOI:10.1002/jcla.22331.
32. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIb C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin. Gene. 2013;526(2):118-21. DOI:10.1016/j.gene.2013.04.083.
33. Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani patients with coronary artery disease. Pak J Pharm Sci. 2016;29(4):1177-82.
34. Shishkina EA, Khlynova OV, Vasilets LM, et al. Role of C807T polymorphism of ITGA2 gene of collagen receptor and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension. Kazan Medical Journal. 2019;100(3):386-91 (In Russ.) [Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Василец Л.М. и др. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией. Казанский медицинский журнал. 2019;100(3):386-91]. DOI:10.17816/KMJ2019-386.
35. Muslimova EF, Rebrova TYu, Afanasiev SA, et al. Genotype -786CC of the endothelial nitric oxide synthase gene NOS3 as a factor of adverse coronary heart disease course and increased on-treatment platelet aggregation. Russian Journal of Cardiology. 2017;10(10):29-32 (In Russ.) [Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., и др. Генотип -786CC гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017;10(10):29-32]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-29-32.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пронько Татьяна Павловна [Tatyana P. Pronko]

eLibrary SPIN 5384-1400, ORCID 0000-0003-2126-5246

Снежицкий Виктор Александрович [Viktor A. Snezhitskiy]

eLibrary SPIN 1697-0116, ORCID 0000-0002-1706-1243

Степура Татьяна Леонидовна [Tatsiana L. Stepuro]

eLibrary SPIN 3053-8474, ORCID 0000-0002-3337-4231

Копыцкий Андрей Витальевич [Andrei V. Kapytskiy]

eLibrary SPIN 5247-4972, ORCID 0000-0002-1862-4300