

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.12-009.72-085.273.55-036.8:[575.174.015.3:612.111.7](476.6)

Поступила в редакцию 09.09.2020

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-147-159>

Received 09.09.2020

**Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, О. В. Горчакова,
Т. Л. Степура, М. Л. Гладкий**

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
P2RY12, *ITGB3* И ФЕРМЕНТА-МЕТАБОЛИЗАТОРА ЦИТОХРОМА *CYP2C19*
НА АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА
У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГРОДНЕНСКОМ РЕГИОНЕ**

Аннотация. Цель исследования – оценка распространения полиморфных вариантов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* и изучение их влияния на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), проживающих в Гродненском регионе. В исследование было включено 92 пациента с ССН, 89 из которых подверглись процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства, и 93 практически здоровых человека. Данные обследований (общеклинических, агрегометрии, общего анализа крови и тромбоцитарных индексов, генотипирования методом полимеразной цепной реакции) проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

В выборке лиц Гродненского региона выявлена высокая распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию клопидогрелем, как среди пациентов со стабильной стенокардией, так и среди практически здоровых лиц. Частота встречаемости указанных генотипов среди пациентов со стабильной стенокардией составила 23,9 % для гена *CYP2C19* (полиморфный локус G681A), 40,2 % для гена *P2RY12* (полиморфный локус H1/H2), 31,5 % для гена *ITGB3* (полиморфный локус T1565C), среди практически здоровых лиц – 18,3; 46,2; 37,6 % соответственно. Выявлены ассоциации между носительством аллеля 681A гена *CYP2C19* и гаплотипа H2 гена *P2RY12* и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем у пациентов с ССН. Обнаружена ассоциация между носительством гаплотипа H2 полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* с высокими значениями MPV тромбоцитов и более высокой частотой встречаемости крупных тромбоцитов (P-LCR) у пациентов с ССН.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, тромбоцитарные индексы, клопидогрел, полиморфизм генов, стабильная стенокардия

Для цитирования: Влияние полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов *P2RY12*, *ITGB3* и фермента-метаболизатора цитохрома *CYP2C19* на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проживающих в Гродненском регионе / Т. П. Пронько [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 147–159. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-147-159>

**Tatyana P. Pronko, Viktor A. Snezhitskiy, Olga V. Gorchakova,
Tatyana L. Stepuro, Maxim L. Gladkiy**

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**EFFECT OF POLYMORPHISM OF PLATELET RECEPTOR GENES *P2RY12*, *ITGB3*
AND *CYP2C19* CYTOCHROME METABOLIZER ENZYME ON THE PLATELET ACTIVITY
AND EFFICIENCY OF CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA
IN THE GRODNO REGION**

Abstract. The aim of the study was to assess the distribution of polymorphic variants G681A of the *CYP2C19* gene, H1/H2 of the *P2RY12* gene, and T1565C of the *ITGB3* gene and to study their effect on the platelet activity and clopidogrel efficacy in patients with stable stenocardia living in the Grodno region. The study included 92 patients with stable stenocardia, 89 of them underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI), and 93 practically healthy people. The survey data (general clinical, aggregometry, general blood count and platelet indices, and polymerase chain reaction genotyping) were analyzed using the STATISTICA 10.0 software.

A high prevalence of carriage of genotypes associated with possible variability in response to clopidogrel therapy was revealed both among patients with stable stenocardia and among practically healthy individuals in the Grodno region. The frequency of occurrence of studying genotypes among patients with stable stanocardia was 23.9 % for the *CYP2C19* gene (polymorphic locus G681A), 40.2 % for the *P2RY12* gene (polymorphic locus H1/H2), and 31.5 % for the gene *ITGB3* (polymorphic

locus T1565C). For the group of practically healthy individuals, the distribution of these genotypes was 18.3; 46.2; 37.6 %, respectively. Associations were revealed between the carriage of the 681A allele of the *CYP2C19* gene and the H2 haplotype of the *P2RY12* gene with high residual platelet reactivity during clopidogrel therapy in patients with stable stenocardia. An association was found between the carriage of the H2 haplotype of the H1/H2 polymorphism of the *P2RY12* gene with high platelet MPV values and a higher frequency of large platelets (P-LCR) in patients with stable stenocardia.

Keywords: platelet aggregation, platelet indices, clopidogrel, gene polymorphism, stable stenocardia

For citation: Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Gorchakova O. V., Stepuro T. L., Gladkiy M. L. Effect of polymorphism of platelet receptors genes *P2RY12*, *ITGB3* and *CYP2C19* cytochrome metabolizer enzyme on the platelet activity and efficiency of clopidogrel in patients with stable stenocardia in the Grodno region. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 147–159 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-147-159>

Введение. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) является основополагающей для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц с острым коронарным синдромом и у пациентов при плановых чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). ДАТТ состоит из комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) P2RY12 тромбоцитов – клопидогрела. При этом фармакологический ответ на клопидогрел отличается значительной вариабельностью – до 30 % пациентов могут быть резистентными к данному препарату, что ассоциировано с высоким риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов [1]. Механизмы резистентности к действию клопидогрела многогранны и обусловлены сочетанием биологических, клинических, генетических и фармакологических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов [1, 2].

Клопидогрел является пролекарством. После всасывания до 85 % препарата превращается в неактивный метаболит, а оставшиеся 15 % подвергаются двухступенчатой биоактивации в печени. При этом на обоих этапах образования активного метаболита основную роль играет изофермент CYP2C19 [3]. Полиморфизм G681A гена *CYP2C19*, а именно наличие аллеля 681A, ассоциирован с низкой ферментативной активностью изофермента, что ведет к уменьшению антиагрегантного эффекта клопидогрела [3]. Различают быстрые метаболитаторы клопидогрела – носители генотипа GG, промежуточные метаболитаторы – носители генотипа GA и медленные метаболитаторы – носители генотипа AA [3].

Еще одним из факторов, способных определять эффективность клопидогрела, может быть генетически детерминированная особенность рецепторов тромбоцитов. Тромбоцитарные рецепторы АДФ – P2Y1 и P2Y12 играют большую роль в функционировании, активации и необратимой агрегации тромбоцитов и являются терапевтической мишенью клопидогрела [4]. В гене *P2Y12* было выявлено 4 мутации: 3 из них вызывают замены нуклеотидов (C139T, T744C, G52T) и одна приводит к вставке аденозина в соответствующих позициях (ins801A). Все 4 варианта полиморфизма наследуются сцеплено и обуславливают формирование двух гаплотипов – H1 (C139, T744, G52 и отсутствие вставки) и H2 (139T, 744C, 52T, ins801A) [5]. Гаплотип H2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов как у здоровых лиц, так и у пациентов с атеросклерозом, с повышенным риском атеротромбоза, а также с ослабленным ответом на терапию тиенопиридины [4, 6–8].

Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*) кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3а (GPIIIa). *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации, обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, что вызывает быструю агрегацию тромбоцитов [8, 9]. Мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIIa (замена в положении 1565 T на C в экзоне 2 гена *GPIIIa*) способствует повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [8–10]. У пациентов с этим вариантом отмечается пониженная эффективность АСК, а также клопидогрела [8, 10].

Очевидно, что влияние полиморфных вариантов некоторых генов на активность тромбоцитов и развитие резистентности к клопидогрелу может иметь определенную вариабельность в зависимости от конкретного региона и популяции. Распространенность полиморфных вариантов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* в белорусской популяции изучена

мало. 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 формирование ответа на клопидогрел позволит индивидуализировать подход к выбору и режиму дозирования антитромбоцитарных лекарственных средств, что повысит эффективность антитромбоцитарной терапии и снизит риск развития сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования – оценка распространения полиморфных вариантов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* и изучение их влияния на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проживающих в Гродненском регионе.

Объекты и методы исследования. В исследование было включено 185 человек: 92 пациента от 40 до 72 лет со стабильной стенокардией напряжения (ССН), функциональный класс (ФК) I–III, проходившие обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра, а затем реабилитацию в Гродненской областной клинической больнице медицинской реабилитации, и 93 практически здоровых человека от 32 до 60 лет, которые вошли в контрольную группу. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого (№ 3 от 13.01.2016) был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Критерии включения в контрольную группу: лица обоего пола, отсутствие острых и хронических заболеваний различной этиологии, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в группу ССН: наличие ССН, лица обоего пола, прием ДАТТ, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие острого инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность III ФК и выше (III ФК по NYHA), наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее 180 тыс/мкл, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов были подвергнуты 89 пациентов, 3 пациентам проведена коронарография без постановки стентов. У 60 (67,4 %) пациентов стенты были с лекарственным покрытием, у 29 (32,6 %) – без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг или метопролол 50–100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл 5–20 мг или рамиприл 5–10 мг), статины (аторвастатин 10–20 мг или розувастатин 5–20 мг), молсидомин при болях за грудиной, АСК 75 мг, клопидогрель 75 мг. Ряд пациентов (70 человек) получали лансопризол 30 мг.

Все исследования проводили через 14 дней после проведения ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике выполняли сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиографию, коронароангиографию для всех пациентов, включенных в исследование. Для исключения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) у практически здоровых лиц проводили суточное мониторирование артериального давления и велоэргометрию.

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов (MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит (величина, отражающая процент объема тромбоцитов), P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов) проводили цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Агрегацию тромбоцитов оценивали при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия), используя несколько индукторов агрегации: аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновую кислоту (ASPI-test) – для выявления чувстви-

тельности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Построение агрегатограмм и расчет полученных данных проводились автоматически. Основным параметром являлась площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC). Данный показатель наиболее полно отражает тромбоцитарную активность. Переменная AUC представлена в виде единиц (unit – U). Высокую остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогрела определяли по данным ADP-test при показателе AUC-агрегатограммы более 50 U [11].

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», ООО «Синтол» (Россия). Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3* (Leu33Pro) rs5918 и гена фермента-метаболизатора цитохрома *CYP2C19* (G681A) rs4244285 проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и с применением реагентов ООО «Синтол» (Россия) на амплификаторе Rotor Geene (Qiagen, Германия). Аллельные варианты генотипа АДФ рецептора тромбоцитов *P2RY12*, H1/H2 (T744C) rs2046934 определяли методом ПЦР с электрофоретической детекцией в камере транслюминатора GelDoc™ XR+ (BioRad, США) и использованием комплекта реагентов ООО НПФ «Литех» (Россия). ПЦР выполняли на амплификаторе – термоциклере AppliedBiosystems 2720 (ThermalCycler, США).

Для статистического анализа полученных данных использовали пакет программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U -критерия Манна–Уитни. При сравнении долей (процентов) использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса либо Difference tests. Непараметрический корреляционный анализ осуществляли по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

Table 1. Clinical characteristics of the examined individuals

Показатель	Группа ССН ($n = 92$)	Группа контроля ($n = 93$)
Возраст, лет	59,4 ± 6,8	48,0 ± 7,9***
Мужчины/женщины, n	71 (77,2 %)/21 (22,8 %)	47 (50,5 %)/46 (49,5 %)**
Продолжительность ИБС, лет	3,0 [1,0; 6,5]	–
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	45 (48,9 %)	–
Артериальная гипертензия, n /продолжительность, лет	89 (96,7 %)/10 [5,0; 19,0]	–
Курение, n	43 (46,2 %)	18 (19,4 %)**
Продолжительность курения, лет	30,4 ± 12,2	17,2 ± 10,0***
Количество сигарет в сутки	21,6 ± 12,5	14,2 ± 10,3*
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 ± 4,8	26,1 ± 4,2***
Окружность талии, см	103,0 ± 12,1	89,5 ± 14,5***
Лица с ожирением, n	49 (53,3 %)	13 (13,9 %)**
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,5]	5,1 [4,6; 5,3]**
Общий холестерин, ммоль/л	4,61 [3,99; 5,80]	5,56 [4,81; 6,07]***
Триглицериды, ммоль/л	1,84 [1,32; 2,55]	1,32 [1,13; 1,96]**
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [83,0; 104,5]	75,0 [67,5; 86,5]***
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	73,5 [63,0; 85,5]	90 [88,0; 94,0]***

Примечание. Достоверные отличия между исследуемыми группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Как видно из табл. 1, лица, включенные в группу контроля, были моложе, в группе было больше женщин ($\chi^2 = 13,1; p < 0,001$), они меньше курили ($\chi^2 = 14,5; p < 0,001$), у них были меньше индекс массы тела и окружность талии, реже встречались лица с ожирением ($\chi^2 = 30,2; p < 0,001$), содержание общего холестерина было выше, содержание триглицеридов и креатинина – ниже, скорость клубочковой фильтрации – выше.

В табл. 2 показано распределение частоты генотипов и аллелей у обследуемых лиц.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* у обследуемых лиц, %

Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci G681A of the *CYP2C19* gene, H1/H2 of the *P2RY12* gene, and T1565C of the *ITGB3* gene in the examined individuals, %

Показатель	Группа ССН			Группа контроля			
	Мужчины + женщины (n = 92)	Мужчины (n = 71)	Женщины (n = 21)	Мужчины + женщины (n = 93)	Мужчины (n = 47)	Женщины (n = 46)	
Полиморфный локус G681A гена <i>CYP2C19</i> , rs4244285							
Генотип	GG	76,1	74,7	81,0	81,7	87,2	76,1
	GA	19,6	22,5	9,5	16,1	8,5	23,9
	AA	4,3	2,8	9,5	2,2	2,3	–
Аллель	G	85,9	85,9	85,7	89,8	91,5	88,0
	A	14,1	14,1	14,3	10,2	8,5	12,0
Полиморфный локус H1/H2 гена <i>P2RY12</i> , rs2046934							
Генотип	H1/H1	59,8	64,8	42,9	53,8	46,8	60,9
	H1/H2	33,7	28,2	52,3 [#]	38,7	48,9	28,2 [#]
	H2/H2	6,5	7,0	4,8	7,5	4,2	10,9
Аллель	H1	76,6	78,9	69,0	73,1	71,3	75,0
	H2	23,4	21,1	30,9	26,9	28,7	25,0
Полиморфный локус T1565C гена <i>ITGB3</i> , rs5918							
Генотип	TT	68,5	70,4	61,9	62,4	65,9	58,7
	TC	28,2	26,8	33,3	33,3	27,7	39,1
	CC	3,3	2,8	4,8	4,3	6,4	2,2
Аллель	T	82,6	83,8	78,6	79,0	79,8	78,3
	C	17,4	16,2	21,4	21,0	20,2	21,7

Примечание. # – достоверные отличия ($p < 0,05$) между мужчинами и женщинами внутри группы.

Распределение частот генотипов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* соответствовало ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга как в группе контроля ($\chi^2 = 1,35, p = 0,24; \chi^2 = 0,02, p = 0,88; \chi^2 = 0,003, p = 0,95$ соответственно), так и в группе пациентов с ССН ($\chi^2 = 3,45, p = 0,06; \chi^2 = 0,32, p = 0,57; \chi^2 = 0,025, p = 0,87$ соответственно).

Как видно из табл. 2, исследуемые группы не отличались по распределению генотипов и аллелей. Однако отмечена большая частота гетерозиготного варианта полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* в группе пациентов с ССН среди женщин ($p < 0,05$), а в группе практически здоровых лиц – среди мужчин ($p < 0,05$). В остальном гендерных различий не выявлено. Распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию клопидогрелем, среди пациентов со стабильной стенокардией составила по полиморфному локусу G681A гена *CYP2C19* 23,9 %, по полиморфному локусу H1/H2 гена *P2RY12* – 40,2, по полиморфному локусу T1565C гена *ITGB3* – 31,5 %, а среди практически здоровых лиц – 18,3; 46,2; 37,6 % соответственно.

Расчет частоты выявления нескольких мутаций одновременно у одного человека показал, что комбинация трех полиморфизмов выявлена у 1 (1,1 %) пациента из группы ССН и у 3 (3,2 %) человек из группы контроля. Комбинация из двух полиморфизмов выявлена у 20 (21,7 %) пациентов

с ССН и у 17 (18,3 %) лиц из группы контроля, при этом у 11 (11,9 %) пациентов с ССН и у 12 (12,9 %) лиц из группы контроля были мутации в генах *P2RY12* и *ITGB3*, у 3 человек в обеих группах (3,3 и 3,2 % соответственно) – мутации в генах *P2RY12* и *CYP2C19*, у 6 (6,5 %) пациентов с ССН и у 2 (2,1 %) лиц из группы контроля – мутации в генах *CYP2C19* и *ITGB3*. По одному полиморфизму выявлено у 45 (48,9 %) пациентов с ССН и у 52 (55,9 %) практически здоровых лиц. Не выявлено мутаций у 26 (28,2 %) пациентов с ССН и у 21 (22,6 %) человека из группы контроля.

Таким образом, распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов исследуемых генов, а также частота комбинаций мутаций в обеих исследуемых группах были сопоставимы.

Известно, что в разных этнических группах частота аллельных вариантов полиморфного локуса G681A гена *CYP2C19* варьируется. Аллель 681A гена *CYP2C19* чаще встречается у коренных жителей Океании – до 78 % и в странах Южной, Центральной и Восточной Азии – 30–51 %, а в странах Европы его частота варьируется от 8 % в Чехии и 12,7 % в Словении до 20–21 % на Мальте и Кипре [12–14]. У наших ближайших соседей, в Польше, частота встречаемости аллеля 681A гена *CYP2C19* составила 16,3 %, в разных регионах России – от 8 до 14,9 % (в среднем 13,6 %), в Украине – 13,0 % [14–17]. В крупных мета-анализах не приводится данных по Республике Беларусь. Наш результат (в среднем 12,2 %) близок с данными российских, украинских и словенских коллег. По данным литературы, не обнаружено различия в распределении частот аллелей среди здоровых лиц и лиц с ИБС [15–17], что согласуется с результатами нашего исследования.

Согласно литературным данным, частота встречаемости гаплотипа H2 в европейской популяции составляет 8,6–22 % [5, 18–20], в популяции США – до 18,5 [21], в российской популяции – 12,7–17,5 % [15, 17, 22, 23]. В нашем исследовании частота встречаемости гаплотипа H2 была выше и составила в среднем 25,2 %. Взаимосвязь полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* с наличием ИБС обсуждается. В то же время в одних работах обнаружено превалирование гаплотипа H2 среди пациентов с ИБС [24], в других такой связи не выявлено [15, 17, 25]. Нами также не обнаружено различия в распределении частот гаплотипов H1 и H2 между здоровыми лицами и пациентами с ИБС.

Частота встречаемости мутантного аллеля 1565C гена *ITGB3* в польской популяции составила 16 % [10], в английской – 15,7 [26], в европейской – в среднем 15 [27], в российской – 18–22 % [15, 17, 23]. В нашем исследовании частота встречаемости аллеля 1565C гена *ITGB3* составила 19,2 %, что сопоставимо с данными российских и европейских коллег. В некоторых работах отмечена более частая встречаемость аллеля 1565C гена *ITGB3* у пациентов с ИБС [15, 28], тогда как в нашей работе такой разницы не выявлено.

В общей выборке пациентов с ССН получены следующие данные агрегатограммы: ASPI-test – 23,0 [14,0; 37,5] U, ADP-test – 40,5 [25,5; 52,5], TRAP-test – 90,5 [75,0; 108,5] U. Выявлено 24 (26,1 %) пациента с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов по ADP-test (со сниженной чувствительностью к клопидогрелу).

Для дальнейшего анализа пациенты с ССН были разделены на две подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппы А (ПГА) составили носители генотипов GG полиморфного локуса G681A гена *CYP2C19*, H1/H1 полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* и носители генотипа TT полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3*. Подгруппы В (ПГВ) составили носители генотипов GA + AA полиморфного локуса G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 + H2/H2 полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* и носители генотипов TC + CC полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3*.

В табл. 3 представлены показатели агрегометрии у пациентов с ССН с различными генотипами полиморфных локусов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3*.

Как видно из табл. 3, у лиц ПГВ G681A гена *CYP2C19* и у лиц ПГВ H1/H2 гена *P2RY12* значения ADP-test были выше, чем у лиц ПГА, тогда как в ПГА и ПГВ гена *ITGB3* значения ADP-test были сопоставимы. В ПГА гена *CYP2C19* высокая остаточная реактивность тромбоцитов по ADP-test выявлена у 13 (18,6 %) человек, в то время как в ПГВ гена *CYP2C19* – у 10 (45,5 %), что достоверно чаще ($\chi^2 = 5,1$; $p < 0,05$). В ПГА гена *P2RY12* высокая остаточная реактивность тромбоцитов по ADP-test выявлена у 9 (16,4 %) человек, в то время как в ПГВ гена *P2RY12* –

у 15 (40,5 %), что достоверно чаще ($\chi^2 = 23,8; p < 0,001$). В ПГА гена *ITGB3* высокая остаточная реактивность тромбоцитов по ADP-test выявлена у 20 (31,7 %) человек, в то время как в ПГВ – у 4 (13,8 %), что сопоставимо с показателями ПГА ($\chi^2 = 2,45; p = 0,118$).

Нами не производился расчет зависимости комбинаций мутаций и чувствительности к клопидогрелу, так как комбинация мутаций в генах *P2RY12* и *CYP2C19*, показавших влияние на эффективность клопидогрела, была только у 3 человек.

Таблица 3. Показатели агрегометрии в исследуемых подгруппах лиц со стабильной стенокардией напряжения

Table 3. Aggregometry indices in the study subgroups of the persons with stable stenocardia

Показатель	Полиморфный локус G681A гена <i>CYP2C19</i>		Полиморфный локус H1/H2 гена <i>P2RY12</i>		Полиморфный локус T1565C гена <i>ITGB3</i>	
	ПГА (GG) (n = 70)	ПГВ (GA + AA) (n = 22)	ПГА (H1/H1) (n = 55)	ПГВ (H1/H2 + H2/H2) (n = 37)	ПГА (TT) (n = 63)	ПГВ (TC + CC) (n = 29)
ASPI-test	23,0 [15,0; 36,0]	22,5 [13,0; 70,0]	22,0 [13,0; 34,5]	27,0 [16,0; 50,5]	23,0 [16,0; 38,0]	20,0 [14,0; 34,0]
ADP-test	38,0 [25,0; 50,0]	49,5 [36,0; 60,0]*	40,0 [24,5; 49,5]	46,0 [27,5; 66,0]*	42,0 [26,0; 60,0]	39,0 [28,0; 47,0]
TRAP-test	89,5 [78,0; 108,0]	93,0 [66,0; 109,5]	86,5 [75,0; 108,5]	101,5 [78,0; 113,0]	98,0 [74,0; 111,0]	94,0 [76,0; 111,0]

Примечание. * – достоверные различия ($p < 0,05$) между ПГА и ПГВ.

Согласно литературным данным, полиморфизм G681A гена *CYP2C19* не только ассоциирован с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела, но и является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после имплантации стента при ССН [19, 29, 30]. В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Однако имеются исследования, в которых не выявлено взаимосвязи полиморфизма G681A гена *CYP2C19* с неблагоприятным прогнозом [31, 32]. Так, в исследовании ARCTIC-GENE было показано, что у медленных метаболизаторов клопидогрела комбинированная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт, экстренная реваскуляризация) была сопоставима с группой быстрых метаболизаторов клопидогрела [32]. Интересно, что у 32 % быстрых метаболизаторов клопидогрела в исследовании ARCTIC-GENE был обнаружен слабый ответ на клопидогрел. Это поддерживает гипотезу о том, что на высокую остаточную реактивность тромбоцитов влияет не только полиморфизм G681A гена *CYP2C19* [32]. В нашем исследовании также встречался недостаточный ответ на клопидогрел у лиц с генотипом GG (18,6 %).

Данные литературы противоречивы в отношении полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* и его ассоциации с повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелем. В ряде работ не обнаружено взаимосвязи между носительством гаплотипа H2 и недостаточной эффективностью клопидогрела как у пациентов с ССН, так и у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [17, 22, 25, 33–35]. Другие авторы показали взаимосвязь между носительством гаплотипа H2 и повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов у пациентов с различными формами ИБС [18, 24, 36]. В нашей работе также выявлена взаимосвязь между носительством гаплотипа H2 и повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов.

В исследовании Q. Xiang с соавт. [9] было показано, что минорный аллель 1565C гена *ITGB3* связан со снижением агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ у здоровых лиц. Нами не обнаружено статистически значимой ассоциации полиморфизма T1565C гена *ITGB3* со степенью агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Более того, одинаковой оказалась и частота встречаемости повышенных значений агрегатограммы по ADP-test в подгруппах пациентов, полученных согласно рецессивной модели. Полученные нами результаты согласуются с данными российских коллег [22, 34].

В табл. 4 представлены данные общего анализа крови и тромбоцитарные индексы у пациентов с ССН с различными генотипами полиморфных локусов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3*.

Таблица 4. Данные общего анализа крови и тромбоцитарные индексы в исследуемых подгруппах лиц со стабильной стенокардией напряжения

Table 4. Blood test data and platelet indices in the study subgroups of the persons with stable stenocardia

Показатель	Полиморфный локус G681A гена <i>CYP2C19</i>		Полиморфный локус H1/H2 гена <i>P2RY12</i>		Полиморфный локус T1565C гена <i>ITGB3</i>	
	ПГА (GG) (n = 70)	ПГВ (GA + AA) (n = 22)	ПГА (H1/H1) (n = 55)	ПГВ (H1/H2 + H2/H2) (n = 37)	ПГА (TT) (n = 63)	ПГВ (TC + CC) (n = 29)
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,3 [6,2; 8,6]	7,6 [6,1; 9,5]	7,4 [6,2; 8,8]	7,6 [6,1; 8,7]	7,3 [6,2; 8,8]	7,7 [5,7; 8,4]
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,8 [4,5; 5,1]	4,7 [4,4; 5,1]	4,8 [4,5; 5,1]	4,7 [4,5; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	4,9 [4,5; 5,0]
Hb, г/л	145,0 [137,0; 158,0]	147,0 [136,0; 151,0]	148,0 [138,0; 156,0]	140,0 [129,0; 157,5]	143,0 [136,0; 156,0]	150,0 [140,0; 158,0]
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	224,0 [191,0; 251,0]	222,0 [182,0; 246,0]	227,5 [184,0; 250,0]	220,0 [194,0; 254,0]	222,0 [184,0; 245,0]	231,0 [197,0; 276,0]
MPV, фл	9,3 [8,2; 10,5]	9,7 [8,0; 10,9]	8,7 [8,0; 10,5]	10,0 [8,8; 10,6]*	9,8 [8,3; 10,9]	8,8 [8,0; 10,0]
PDW, %	12,5 [11,4; 13,7]	12,5 [12,1; 15,6]	12,4 [11,9; 13,5]	12,8 [11,2; 15,6]	12,9 [11,9; 14,1]	12,2 [11,5; 13,1]
PCT, %	0,20 [0,17; 0,26]	0,20 [0,15; 0,25]	0,19 [0,15; 0,26]	0,22 [0,18; 0,25]	0,20 [0,17; 0,25]	0,22 [0,15; 0,26]
P-LCR, %	28,9 [25,2; 35,5]	32,3 [28,9; 32,9]	28,8 [25,2; 32,9]	33,1 [28,9; 37,5]*	32,3 [26,2; 37,5]	28,9 [24,2; 31,6]
СОЭ, мм/ч	11,0 [7,0; 18,0]	15,0 [7,0; 23,0]	11,5 [7,0; 19,0]	14,0 [8,0; 20,0]	12,5 [7,0; 20,0]	11,0 [8,0; 16,0]

Примечание. * – достоверные различия ($p < 0,05$) между ПГА и ПГВ.

Как видно из табл. 4, у лиц ПГВ H1/H2 гена *P2RY12* значения MPV, а также частота встречаемости крупных тромбоцитов (P-LCR, %) были выше, чем у лиц ПГА. В остальных группах различия ни по количеству форменных элементов крови, ни по характеристикам тромбоцитов не выявлено.

Имеется небольшое количество работ, в которых исследовалась взаимосвязь значений MPV с полиморфизмом генов. MPV – значимая величина, повышенные значения MPV ($>9,4$ фл) после процедуры ЧКВ связаны с неблагоприятным прогнозом как у пациентов с ССН, так и у лиц с острым коронарным синдромом и являются предикторами недостаточного ответа на клопидогрел [37, 38].

В доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых бы исследовалась ассоциация MPV и полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12*. В нашем исследовании выявлены ассоциации гаплотипа H2 гена *P2RY12* с высокими значениями MPV тромбоцитов и более высокой частотой встречаемости крупных тромбоцитов (P-LCR), что свидетельствует об изначально высокой реактивности тромбоцитов у носителей гаплотипа H2.

В работе Q. Xiang с соавт. [9] была показана ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с агрегацией тромбоцитов, но не была обнаружена взаимосвязь данного полиморфизма со значениями MPV у здоровых лиц. В работе T. Kunicki с соавт. [39] не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* со значениями MPV как у здоровых лиц, так и у пациентов с острым коронарным синдромом. В нашем исследовании также не обнаружено ассоциаций между полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* и значениями MPV у пациентов с ССН.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что генетический полиморфизм является одним из факторов, определяющих реактивность тромбоцитов. Однако высокая остаточная реактивность тромбоцитов не детерминирована исключительно исследованными

генами, а как мультифакториальное состояние зависит от большого числа генов и их полиморфных вариантов. Более того, агрегационная активность тромбоцитов – это динамический процесс, который подвержен колебаниям во времени и зависит от влияния средовых факторов, поэтому наиболее эффективной в плане подбора персонализированной антитромбоцитарной терапии видится стратегия гибридного подхода, которая состоит в оценке агрегационной активности тромбоцитов и генотипировании пациентов по генам, определяющим реактивность тромбоцитов и метаболизм клопидогрела. Результаты нашего исследования подтверждают гипотезу о необходимости генотипирования пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела после процедуры ЧКВ на носительство аллеля 681A гена *CYP2C19* и гаплотипа H2 гена *P2RY12*.

Заклучение. В выборке лиц Гродненского региона выявлена высокая распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию клопидогрелем, как среди пациентов со стабильной стенокардией, так и среди практически здоровых лиц. Частота встречаемости указанных генотипов среди пациентов со стабильной стенокардией составила 23,9 % для гена *CYP2C19* (полиморфный локус G681A), 40,2 % для гена *P2RY12* (полиморфный локус H1/H2), 31,5 % для гена *ITGB3* (полиморфный локус T1565C), среди практически здоровых лиц – 18,3; 46,2 и 37,6 % соответственно. Выявлены ассоциации между носительством аллеля 681A гена *CYP2C19* и гаплотипа H2 гена *P2RY12* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем у пациентов с ССН. Обнаружена ассоциация между носительством гаплотипа H2 полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* с высокими значениями MPV тромбоцитов и более высокой частотой встречаемости крупных тромбоцитов (P-LCR) у пациентов с ССН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Warlo, E. M. K. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease / E. M. K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thrombosis J.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – Art. 11. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0197-5>
2. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics / A. M. Amin [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID 8062796. <https://doi.org/10.1155/2017/8062796>
3. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy / M. Jarrar [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2016. – Vol. 43, N 6. – P. 473–484. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-3983-1>
4. Purinergic receptor P2Y₁₂, G protein coupled, 12 gene variants and risk of incident ischemic stroke, myocardial infarction, and venous thromboembolism / R. Y. Zee [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197, N 2. – P. 694–699. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.001>
5. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects / P. Fontana [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, N 8. – P. 989–995. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88>
6. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease / S. Ziegler [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, N 7. – P. 1394–1399. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169922.79281.a5>
7. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease / U. Cavallari [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2007. – Vol. 8, N 59. – Art. 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-59>
8. Каражанова, Л. К. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, Ш. Т. Жукушева, А. А. Чиныбаева // *Наука и здравоохранение.* – 2014. – № 3. – С. 4–11.
9. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function / Q. Xiang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. ID 5675084. <https://doi.org/10.1155/2016/5675084>
10. 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 / M. Jastrzebska [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 70, N 2. – P. 175–185. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.01>
11. Calatzis, A. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation / A. Calatzis, R. Loreth, M. Spannagl // *Verum Diagnostica GmbH.* – 2007. – P. 1–35.
12. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, “predicted” phenotypes and “measured” metabolic phenotypes across world populations / I. Fricke-Galindo [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 113–123. <https://doi.org/10.1038/tj.2015.70>

13. Zhou, Y. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg V. M. Lauschke // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 102, N 4. – P. 688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
14. Petrović, J. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe / J. Petrović, V. Pešić, V. M. Lauschke // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020. – Vol. 28, N 1. – P. 88–94. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0480-8>
15. Муслимова, Э. Ф. Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 ; 14.01.05 / Э. Ф. Муслимова ; Сибир. гос. мед. ун-т. – Томск, 2016. – 21 с.
16. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population / A. Polonikov [et al.] // *Gene.* – 2017. – Vol. 627. – P. 451–459. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>
17. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования / Ю. И. Гринштейн [и др.] // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 77–84.
18. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions / G. Rudez [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2, N 5. – P. 515–521. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.861799>
19. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease / Anselmi [et al.] // *JACC: Cardiol. Interv.* – 2013. – Vol. 6, N 11. – P. 1166–1175. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.010>
20. Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C>T), GPVI (13254T>C), and P2Y12 (34C>T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/ percutaneous coronary intervention / M. Sionova [et al.] // *Adv. Interv. Cardiol.* – 2017. – Vol. 13, N 3. – P. 202–209. <https://doi.org/10.5114/aic.2017.70187>
21. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects / J. H. Oestreich [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 372–379. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1058-5>
22. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIA у больных хронической ишемической болезнью сердца / Т. Ю. Реброва [и др.] // *Клин. медицина.* – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 29–31.
23. Страмбовская, Н. Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβα (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов / Н. Н. Страмбовская // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2013. – № 6 (94). – С. 65–70.
24. P2Y12 receptor gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with coronary artery disease after coronary stenting / N. Zoheir [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2013. – Vol. 24, N 5. – P. 525–531. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835e98bf>
25. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease / D. J. Angiolillo [et al.] // *Thromb. Res.* – 2005. – Vol. 116, N 6. – P. 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.001>
26. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 4. – P. 363–375. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808227>
27. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice / A. di Castelnuovo [et al.] // *Am. J. Pharmacogenomics.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 93–99. <https://doi.org/10.2165/00129785-200505020-00002>
28. Khatami, M. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M. M. Heidari, S. Soheilyfar // *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* – 2016. – Vol. 1. – P. e9–e15. <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.59587>
29. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study / H. J. Joo [et al.] // *Sci. Reports.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – Art. 1229. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18134-y>
30. Influence of CYP2C19 genotype on antiplatelet treatment outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease / D. Yu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2020 – Vol. 19, N 5. – P. 3411–3418. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8592>
31. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis / M. V. Holmes [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306, N 24. – P. 2704–2714. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1880>
32. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study / J.-P. Collet [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, N 11. – P. 1315–1324. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1917-9>
33. P2RY12 gene polymorphisms and effect of clopidogrel on platelet aggregation / E. Galić [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, N 2. – P. 491–498.
34. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии / Э. Ф. Муслимова [и др.] // *Тер. архив.* – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 74–78. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789574-78>
35. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature / G. Cui [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26, N 2. – P. 343–349. <https://doi.org/10.17219/acem/63745>
36. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene / P. Staritz [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, N 3. – P. 341–245. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.118>

37. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention / B. Shah [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, N 2. – P. 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.014>
38. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel / E. Asher [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112, N 1. – P. 137–141. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0845>
39. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins α IIb β 3 and α 2 β 1 in acute coronary syndrome patients and normal subjects / T. J. Kunicki [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 147–152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.239392>

References

1. Warlo E. M. K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thrombosis Journal*, 2019, vol. 17, no. 1, art. 11. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0197-5>
2. Amin M. A., Chin L. S., Noor D. A. M., Kader M. A. S. A., Hay Y. K., B. Ibrahim. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*, 2017, vol. 2017, art. ID 8062796. <https://doi.org/10.1155/2017/8062796>
3. Jarrar M., Behl S., Manyam G., Ganah H., Nazir M., Nasab R., Khaled M. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy. *Molecular Biology Reports*, 2016, vol. 43, no. 6, pp. 473–484. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-3983-1>
4. Zee R. Y., Michaud S. E., Diehl K. A., Chasman D. I., Emmerich J., Gaussem P., Aiach M., Ridker P. M. Purinergic receptor P2Y₁₂, G protein coupled, 12 gene variants and risk of incident ischemic stroke, myocardial infarction, and venous thromboembolism. *Atherosclerosis*, 2008, vol. 197, no. 2, pp. 694–699. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.001>
5. Fontana P., Dupont A., Gandrille S., Bachelot-Loza C., Reny J.-L., Aiach M., Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 8, pp. 989–995. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88>
6. Ziegler S., Schillinger M., Funk M., Felber K., Exner M., Mlekusch W. [et al.]. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke*, 2005, vol. 36, no. 7, pp. 1394–1399. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169922.79281.a5>
7. Cavallari U., Trabetti E., Malerba G., Biscuola M., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Angiolillo D. J., Corrocher R., Pignatti P. F. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Medical Genetics*, 2007, vol. 8, no. 59, art. 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-59>
8. Karazhanova L. K., Zhukusheva Sh. T., Chinybaeva A. A. Molecular genetic basis for the diagnosis and treatment of coronary heart disease (literature review). *Nauka i zdravookhranenie [Science and healthcare]*, 2014, no. 3, pp. 4–11 (in Russian).
9. Xiang Q., Ji S.-D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y.-M. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. *Biomed Research International*, 2016, vol. 2016, art. ID 5675084. <https://doi.org/10.1155/2016/5675084>
10. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajlo A., Oledzki S., Chelstowski K., Clark J. S., Siennicka A. 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. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, vol. 70, no. 2, pp. 175–185. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.01>
11. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*, 2007, pp. 1–35.
12. Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F., Naranjo M. E. G., Delgado Á., de Andrés F., López-López M., Peñas-Lledó E., Llerena A. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, “predicted” phenotypes and “measured” metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics Journal*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 113–123. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.70>
13. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke V. M. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017, vol. 102, no. 4, pp. 688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
14. Petrović J., Pešić V., Lauschke V. M. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European Journal of Human Genetics*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 88–94. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0480-8>
15. Muslimova E. F. *Molecular genetic factors in the development of complications after stenting of coronary arteries in patients with chronic coronary artery disease*. Abstract of Ph. D. diss. Tomsk, 2016. 21 p. (in Russian).
16. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., Sirotina S., Ponomarenko I., Bocharova A. [et al.] Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*, 2017, vol. 627, pp. 451–459. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>
17. Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu., Subbotina T. N., Savchenko A. A. Possible genetic predictors of cardiovascular complications after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya [Cardiology]*, 2018, vol. 58, no. 7, pp. 77–84 (in Russian).
18. Rudež G., Bouman H. J., van Werkum J. W., Leebeek F. W. G., Kruit A., Ruven H. J. T., ten Berg J. M., de Maat M. P. M., Hackeng C. M. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation Cardiovascular Genetics*, 2009, vol. 2, no. 5, pp. 515–521. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.861799>

19. Anselmi C. V., Briguori C., Roncarati R., Papa L., Visconti G., Focaccio A., de Micco F., Latronico M. V. G., Pagnotta P., Condorelli G. Routine Assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2013, vol. 6, no. 11, pp. 1166–1175. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.010>
20. Sionova M., Blasko P., Jirous S., Vindis D., Rokyta R., Motovska Z. Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C>T), GPVI (13254T>C), and P2Y12 (34C>T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/ percutaneous coronary intervention. *Advances in Interventional Cardiology*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 202–209. <https://doi.org/10.5114/aic.2017.70187>
21. Oestreich J. H., Steinhubl S. R., Ferraris S. P., Loftin C. D., Akers W. S. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2014, vol. 38, no. 3, pp. 372–379. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1058-5>
22. Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Afanas'ev S. A., Sergienko T. N., Repin A. N. Clopidogrel resistance and polymorphisms of P2RY12 and GPIIIA genes in patients with chronic ischemic heart disease. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2013, vol. 91, no. 8, pp. 29–31 (in Russian).
23. Strambovskaia N. N. Aggregation activity of platelets in carriers of genetic polymorphism GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβa (C434T), P2RY12 (H1 / H2), SELP (G1087A) platelet receptors. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2013, no. 6 (94), pp. 65–70 (in Russian).
24. Zoheir N., Elhamid S. A., Abulata N., Sobky M. El., Khafagy D., Mostafa A. P2Y12 receptor gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with coronary artery disease after coronary stenting. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2013, vol. 24, no. 5, pp. 525–531. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835e98bf>
25. Angiolillo D. J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Ramirez C., Cavallari U., Trabetti E. [et al.]. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research*, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.001>
26. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P. G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360, no. 4, pp. 363–375. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808227>
27. Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Benedetta Donati M., Iacoviello L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice. *American Journal Pharmacogenomics*, 2005, vol. 5, no. 2, pp. 93–99. <https://doi.org/10.2165/00129785-200505020-00002>
28. Khatami M., Heidari M. M., Soheilyfar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*, 2016, vol. 1, pp. e9–e15. <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.59587>
29. Joo H. J., Ahn S. G., Park J. H., Park J. Y., Hong S. J., Kim S. Y. [et al.]. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, art. 1229. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18134-y>
30. Yu D., Ma L., Zhou J., Li L., Yan W., Yu X. Influence of CYP2C19 genotype on antiplatelet treatment outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, vol. 19, pp. 3411–3418. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8592>
31. Holmes M. V., Perel P., Shah T., Hingorani A. D., Casas J. P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 24, pp. 2704–2714. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1880>
32. Collet J.-P., Hulot J.-S., Cuisset T., Rangé G., Cayla G., Van Belle E. [et al.]. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, vol. 71, no. 11, pp. 1315–1324. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1917-9>
33. Galić E., Vrbanić L., Kapitanović S., Ivković T. C., Petro D., Vuković I., Bsharat R. S., Milicević Z., Vcev A., Mirat J. P2RY12 gene polymorphisms and effect of clopidogrel on platelet aggregation. *Collegium Antropologicum*, 2013, vol. 37, no. 2, pp. 491–498.
34. Muslimova E. F., Afanas'ev S. A., Rebrova T. Yu., Sergienko T. N., Repin A. N. Association of polymorphisms of genes ITGB3, P2RY12, CYP2C19 with functional activity of platelets in patients with ischemic heart disease on the background of two-component antiplatelet therapy. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archives], 2017, vol. 89, no. 5, pp. 74–78. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789574-78> (in Russian).
35. Cui G., Zhang S., Zou J., Chen Y., Chen H. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature. *Advances in Clinical Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 343–349. <https://doi.org/10.17219/acem/63745>
36. Staritz P., Kurz K., Stoll M., Giannitsis E., Katus H. A., Ivandic B. T. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *International Journal Cardiology*, 2009, vol. 133, no. 3, pp. 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.118>
37. Shah B., Oberweis B., Tummala L., Amoroso N. S., Lobach I., Sedlis S. P., E. Grossi, Berger J. S. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*, 2013, vol. 111, no. 2, pp. 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.014>

38. Asher E., Fefer P., Shechter M., Beigel R., Varon D., Shenkman B., Savion N., Hod H., Matetzky S. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thrombosis Haemostasis*, 2014, vol. 112, no. 1, pp. 137–141. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0845>

39. Kunicki T. J., Williams S. A., Nugent D. J., Yeager M. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins α IIb β 3 and α 2 β 1 in acute coronary syndrome patients and normal subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2012, vol. 32, no. 1, pp. 147–152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.239392>

Информация об авторах

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: tanya_pronko@mail.ru

Снежицкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vsnez@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна – магистр мед. наук, науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: daniil_go@inbox.ru

Стенуро Татьяна Леонидовна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mikhno_t@yahoo.com

Гладкий Максим Леонидович – аспирант. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: cnil@grsmu.by

Information about the authors

Tatyana P. Pronko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: tanya_pronko@mail.ru

Viktor A. Snezhitskiy – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vsnez@mail.ru

Olga V. Gorchakova – Master of Medicine, Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: daniil_go@inbox.ru

Tatyana L. Stepuro – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mikhno_t@yahoo.com

Maxim L. Gladkiy – Postgraduate student. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: cnil@grsmu.by