

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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* И *eNOS3* СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Аннотация. Цель исследования – оценить распространение полиморфных вариантов G681A (*2) гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, C807T гена *ITGA2* и T786C гена *eNOS3* в популяции Гродненского региона и изучить их ассоциации с инфарктом миокарда (ИМ).

В исследование были включены 493 человека – 400 пациентов с ИМ (возраст от 31 года до 74 лет) и 93 человека контрольной группы (возраст от 32 до 60 лет). Данные обследований (общеклинических и генотипирования, выполненного методом ПЦР) проанализированы с помощью программы STATISTICA 10.0. Распространенность носительства генотипов, ассоциированных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и вариабельностью ответа на двойную антиагрегантную терапию, среди пациентов с ИМ по полиморфному локусу G681A гена *CYP2C19* (GA + AA) составила 25,2 %, по полиморфному локусу H1/H2 гена *P2RY12* (H1/H2 + H2/H2) – 40,0, по полиморфному локусу C807T гена *ITGA2* (CT + TT) – 65,8, по полиморфному локусу T1565C гена *ITGB3* (TC + CC) – 25,5, по полиморфному локусу T786C гена *eNOS* (TC + CC) – 69,2 %, а среди лиц контрольной группы – 18,3; 46,2; 60,2; 37,6; 48,4 % соответственно. У пациентов с ИМ при сравнении с контрольной группой реже встречался генотип TT гена *eNOS* ($\chi^2 = 13,6$, $p = 0,0002$), но чаще выявлялись генотип CC гена *eNOS* ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$) и аллель 786C гена *eNOS* ($\chi^2 = 15,1$, $p = 0,0001$). Носительство аллеля 786C гена *eNOS* увеличивало риск развития ИМ в исследованной выборке (ОШ = 2,0; 95 % ДИ: 1,41–2,82; $p = 0,0001$). Не выявлено гендерных различий по распределению генотипов и аллелей между пациентами исследуемых групп, а также различий по носительству в зависимости от количества комбинаций минорных аллелей у лиц контрольной группы и у пациентов с ИМ. Наиболее часто встречающиеся комбинации минорных аллелей в обеих группах были сопоставимы.

Ключевые слова: полиморфизм генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3*, инфаркт миокарда

Для цитирования: Особенности распространения полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* И *eNOS3* среди пациентов с инфарктом миокарда / Т. П. Пронько [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 138–148. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-2-138-148>

Tatyana P. Pronko, Viktor A. Snezhitskiy, Tatsiana L. Stsiapura, Olga V. Gorchakova

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

FREQUENCY OF *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, AND *eNOS3* GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Abstract. The aim of the study was to assess the distribution of polymorphic variants G681A (*2) of the *CYP2C19* gene, H1/H2 of the *P2RY12* gene, T1565C of the *ITGB3* gene, C807T of the *ITGA2* gene, and T786C of the *eNOS3* gene in the population of the Grodno region, and to study their associations with myocardial infarction (MI). The study of the population consists of 493 people, including 400 patients with MI aged 31 to 74 years and 93 people of the control group aged 32 to 60 years. Research data (clinical and genotyping performed by polymerase chain reaction) were analyzed using STATISTICA 10.0 software. The prevalence of carriage of genotypes associated with high residual platelet reactivity and variability in response to dual antiplatelet therapy among patients with MI was 25.2 % for the G681A polymorphic locus of the *CYP2C19* gene (GA + AA), and for the H1/H2 polymorphic locus of the *P2RY12* gene (H1/H2 + H2/H2) – 40.0 %, for the C807T polymorphic locus of the *ITGA2* gene (CT + TT) – 65.8, for the T1565C polymorphic locus of the *ITGB3* gene (TC + CC) – 25.5, for the polymorphic locus T786C of the *eNOS* gene (TC + CC) – 69.2 %. Among the individuals of the control group, the frequency of occurrence of these genotypes was 18.3, 46.2, 60.2, 37.6, 48.4 %, respectively. In patients with MI, compared to the control group, the TT genotype of the *eNOS* gene was less common ($\chi^2 = 13.6$, $p = 0.0002$), the CC genotype of the *eNOS* gene ($\chi^2 = 5.4$, $p = 0.02$) and the allele 786C of the *eNOS* gene ($\chi^2 = 15.1$, $p = 0.0001$) were more often detected. The carriage of the 786C allele of the *eNOS* gene increased the risk of MI in the studied population (OR = 2.0, 95 % CI: 1.41–2.82, $p = 0.0001$). Gender differences were not found in the distribution of genotypes and alleles within the studied groups. There were no differences in carriage by the number of combinations of minor alleles between the control group and patients with MI. The most common combinations of minor alleles in both groups were comparable.

Keywords: polymorphism of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3* genes, myocardial infarction

For citation: Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Stsiapura T. L., Gorchakova O. V. Frequency of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, and *eNOS3* gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 138–148 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-2-138-148>

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности населения как в мире, так и в Республике Беларусь. Роль избыточного функционирования тромбоцитов в патогенезе атеротромботических осложнений, в частности инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, во многом является определяющей [1], в связи с чем антитромбоцитарная терапия ССЗ осуществляется длительно, а обязательными условиями ее проведения являются эффективность и безопасность. Основными антитромбоцитарными лекарственными средствами являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Однако существует определенная вариабельность ответа тромбоцитов на данную терапию в виде высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), определяемой лабораторно при помощи агрегометрии [2]. Одной из причин ВОРТ может быть генетический полиморфизм генов рецепторов тромбоцитов – пуриnergических (*P2RY12*) Н1/Н2, фибриногена (*ITGB3*) Т1565С, коллагена (*ITGA2*) С807Т, а также полиморфизм гена фермента-метаболизатора *CYP2C19* (G681А) и гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS3*) (Т786С) [3, 4].

CYP2C19 – один из основных изоферментов, участвующих в биотрансформации клопидогрела, являющегося пролекарством, поэтому функциональная недостаточность *CYP2C19* сопровождается образованием чрезмерно низких концентраций активного метаболита клопидогрела и развитием ВОРТ при стандартном режиме дозирования [5, 6]. Аллель 681А (*CYP2C19*2*) гена *CYP2C19* является «медленным», а его носительство приводит к пониженной функции изофермента *CYP2C19* [5, 6].

Тромбоцитарные рецепторы аденозиндифосфата (АДФ) P2Y1 и P2Y12, участвующие в активации и необратимой агрегации тромбоцитов, являются терапевтической мишенью клопидогрела [7]. В гене *P2RY12* выявлено 4 мутации, которые наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов – Н1 (С139, Т744, G52 и отсутствие вставки) и Н2 (139Т, 744С, 52Т, ins801А) [7]. Гаплотип Н2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и повышенным риском атеротромбоза, а также с развитием резистентности к клопидогрелу и повторных коронарных событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при остром коронарном синдроме [7–9].

Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*) кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3а (GPIIa). Данный рецептор участвует в быстрой агрегации тромбоцитов через взаимодействие последних с фибриногеном плазмы крови [10]. Мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIa (замена Т на С в экзоне 2 гена *GPIIIa* в положении 1565), способствует повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск развития ССЗ и может снижать эффективность АСК и клопидогрела [10, 11].

Ген *ITGA2* кодирует аминокислотную последовательность α2-субъединицы, входящей в состав интегрин α2β1 (гликопротеин GP Ia/IIa) трансмембранного рецептора коллагена. Аллель Т полиморфного маркера С807Т гена *ITGA2* ассоциирован с повышенной экспрессией GPIa-рецепторов тромбоцитов, повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену и пониженной эффективностью АСК [4, 10, 12].

Дисфункция эндотелия, возникающая в результате снижения синтеза оксида азота (NO), играет значимую роль не только в процессах регуляции сосудистого тонуса, но и в процессах тромбообразования. NO участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, замедлении образования артериальных тромбов. В результате снижения синтеза NO эндотелий может менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный [13]. Показано, что уровень экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS3*) определяется наличием мутации Т786С в его промоторной области [14]. Наличие данной мутации может быть фактором риска развития ИБС, ИМ и потенциально ВОРТ [15].

Очевидно, что влияние полиморфных вариантов данных генов на активность тромбоцитов и развитие ВОРТ к АСК и клопидогрелу, их связь с ИБС и ИМ могут иметь определенную вариативность в зависимости от конкретного региона и популяции. Распространенность полиморфных вариантов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, C807T гена *ITGA2* и T786C гена *eNOS3* в белорусской популяции изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить распространение полиморфных вариантов G681A (*2) гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, C807T гена *ITGA2* и T786C гена *eNOS3* и изучить их ассоциации с инфарктом миокарда.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 493 человека – 400 пациентов с ИМ (возраст от 31 года до 74 лет) и 93 человека контрольной группы (возраст от 32 до 60 лет). Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра, реабилитацию – на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из 322 пациентов с Q-ИМ и 78 человек с не-Q-ИМ тромболитическая терапия (ТЛТ) была назначена 29 (7,2 %); ТЛТ, а в дальнейшем процедура отсроченного ЧКВ – 98 (24,5 %); первичное ЧКВ было выполнено 239 (59,8 %) пациентам; консервативное лечение получили 34 (8,5 %) человека. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании (протокол № 3 от 13.01.2016, одобрен комитетом по био-медицинской этике Гродненского государственного медицинского университета).

Критерии включения в контрольную группу: лица обоего пола; отсутствие ССЗ, острых и хронических заболеваний другой этиологии; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более 2-дневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: ИМ более 2-дневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше НПА, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее крово-течение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сут, клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин (нагрузочная доза 80 мг, последующее снижение до поддерживающей дозы 20–40 мг), бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводили при поступлении в стационар. Лиц контрольной группы обследовали однократно амбулаторно.

Исследования выполняли по стандартной методике: сбор анамнестических данных, физикальное обследование, электрокардиография, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (НПК «Синтол», Россия). Для молекулярно-биологического исследования генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3* (Leu33Pro), rs5918 и гена фермента-метаболизатора цитохрома *CYP2C19* (G681A), rs4244285, гена тромбоцитарного рецептора коллагена *ITGA2* (C807T), rs1126643 применяли метод ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и реагенты (НПК «Синтол», Россия), используя амплификатор Rotor Geene (Qiagen, Германия). Аллельные варианты генотипа АДФ рецептора тромбоцитов *P2RY12*, H1/H2 (T744C), rs2046934 определяли методом ПЦР с электрофоретической детекцией, используя камеру транслюминатора GelDoc™ XR+ (BioRad, США) и комплект реагентов НПФ «Литех» (Россия). ПЦР выполняли на амплификаторе (термоциклере) Applied Biosystems 2720 (Thermal Cycler, США). Полиморфные локусы T786C гена *eNOS* (rs2070744) выявляли с помощью набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», Россия).

Статистический анализ данных выполняли при помощи программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью *U*-критерия

Манна–Уитни. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между двумя и более независимыми группами использовали точный критерий Фишера (ТКФ) либо критерий χ^2 с поправкой Йетса. Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга оценивали при помощи критерия χ^2 . Риск развития ИМ при наличии минорного аллеля изучаемых полиморфизмов оценивали по отношению шансов, используя таблицы сопряженности. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты исследования. В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследуемых пациентов.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

Table 1. Clinical characteristics of the examined persons

Показатель	Группа ИМ ($n = 400$)	Группа контроля ($n = 93$)
Возраст, лет	58,0 [52,0; 65,0]	48,0 [41,0; 53,0]*****
Мужчины/женщины, n	317 (79,3 %)/83 (20,7 %)	47 (50,5 %)/46 (49,5 %)*****
Локализация ИМ (передний/нижний и заднебазальный), n	193 (48,3 %)/207 (51,7 %)	–
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 2,5]	–
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	60 (15,0 %)	–
Число лиц с АГ, n /продолжительность АГ, лет	387 (96,8 %)/5,0 [1,0; 13,5]	–
Число лиц с сахарным диабетом, n	52 (13,0 %)	–
Число курящих, n	263 (65,8 %)	18 (19,4 %)****
Продолжительность курения, лет	30,0 [20,0; 40,0]	15,5 [10,0; 25,0]
Количество сигарет в сутки, шт.	20,0 [15,0; 30,0]	15,0 [4,0; 20,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 [25,3; 31,1]	26,5 [23,3; 28,6]****
Окружность талии, см	99,0 [92,0; 106,0]	91,0 [78,0; 98,0]****
Число лиц с ожирением, n	130 (32,5 %)	13 (13,9 %)***
Тропонин, нг/л	4,1 [1,0; 10,4]	–
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,0]	5,1 [4,6; 5,3]****
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,2; 7,5]	5,6 [4,8; 6,1]****
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [78,0; 98,0]	75,0 [67,5; 86,5]***
СКФ по формуле СКД – EPI, мл/мин/1,73 м ²	81,0 [70,0; 92,0]	90 [88,0; 94,0]****

Примечание. Достоверные различия между группами: *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$; ***** – $p < 0,00001$. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Как видно из табл. 1, включенные в группу контроля лица были моложе ($p < 0,00001$), в группе было больше женщин ($\chi^2 = 30,9$; $p < 0,00001$), они меньше курили ($\chi^2 = 61,2$; $p < 0,00001$), у них были меньше индекс массы тела ($p = 0,000021$) и окружность талии ($p < 0,00001$); реже встречались лица с ожирением ($\chi^2 = 11,8$; $p = 0,0006$), у них было ниже содержание глюкозы в крови ($p < 0,00001$), общего холестерина ($p = 0,00006$) и креатинина ($p = 0,00042$), выше скорость клубочковой фильтрации ($p = 0,000001$). Обращает на себя внимание непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц. Так, у 221 (55,3 %) пациентов ИБС дебютировала в виде острого ИМ, у 39 (9,7 %) человек продолжительность ИБС составляла до 6 мес., у 79 (19,7 %) – от 1 года до 5 лет и только у 61 (15,3 %) пациента был более длительный (от 6 до 30 лет) анамнез ИБС.

Распределение частот генотипов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGA2*, *ITGB3*, *eNOS3* соответствовало ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга как в группе контроля ($\chi^2 = 1,36$, $p = 0,24$; $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,88$; $\chi^2 = 0,6$, $p = 0,43$; $\chi^2 = 0,003$, $p = 0,96$; $\chi^2 = 0,34$, $p = 0,56$ соответственно), так и в группе пациентов с ИМ ($\chi^2 = 0,25$, $p = 0,61$; $\chi^2 = 0,34$, $p = 0,55$; $\chi^2 = 0,07$, $p = 0,79$; $\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$; $\chi^2 = 0,16$, $p = 0,69$ соответственно).

Как видно из табл. 2, в группе контроля по сравнению с пациентами с ИМ чаще встречался аллель 1565С полиморфного локуса T1565С гена *ITGB3* ($\chi^2 = 5,1$, $p = 0,024$).

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов исследуемых генов у обследуемых лиц

Table 2. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the studied genes in the examined persons

Показатель		Группа ИМ			Группа контроля			χ^2, p при сравнении общих групп
		Общая группа (n = 400)	Мужчины (n = 317)	Женщины (n = 83)	Общая группа (n = 93)	Мужчины (n = 47)	Женщины (n = 46)	
Полиморфный локус G681A (*2) гена CYP2C19, rs4244285								
Генотип	GG	299 (74,8 %)	239 (75,4 %)	60 (72,3 %)	76 (81,7 %)	41 (87,2 %)	35 (76,1 %)	$\chi^2 = 2,6,$ $p = 0,27$
	GA	95 (23,7 %)	72 (22,7 %)	23 (27,7 %)	15 (16,1 %)	4 (8,5 %)	11 (23,9 %)	
	AA	6 (1,5 %)	6 (1,9 %)	–	2 (2,2 %)	2 (2,3 %)	–	
Аллель	G	86,6 %	86,8 %	86,1 %	89,8 %	91,5 %	88,0 %	$\chi^2 = 1,1,$ $p = 0,29$
	A	13,4 %	13,2 %	13,9 %	10,2 %	8,5 %	12,0 %	
Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12, rs2046934								
Генотип	H1/H1	240 (60,0 %)	192 (60,6 %)	48 (57,8 %)	50 (53,8 %)	22 (46,8 %)	28 (60,9 %)	$\chi^2 = 1,3,$ $p = 0,52$
	H1/H2	137 (34,2 %)	107 (33,7 %)	30 (36,2 %)	36 (38,7 %)	23 (48,9 %)	13 (28,2 %)	
	H2/H2	23 (5,8 %)	18 (5,7 %)	5 (6,0 %)	7 (7,5 %)	2 (4,2 %)	5 (10,9 %)	
Аллель	H1	77,1 %	77,4 %	75,9 %	73,1 %	71,3 %	75,0 %	$\chi^2 = 1,1,$ $p = 0,28$
	H2	22,9 %	22,6 %	24,1 %	26,9 %	28,7 %	25,0 %	
Полиморфный локус C807T гена ITGA2, rs1126643								
Генотип	CC	137 (34,2 %)	108 (34,1 %)	29 (34,9 %)	37 (39,8 %)	20 (42,6 %)	17 (36,9 %)	$\chi^2 = 2,9,$ $p = 0,23$
	CT	192 (48,0 %)	148 (46,7 %)	44 (53,0 %)	46 (49,5 %)	22 (46,8 %)	24 (52,2 %)	
	TT	71 (17,8 %)	61 (19,2 %)	10 (12,1 %)	10 (10,7 %)	5 (10,6 %)	5 (10,9 %)	
Аллель	C	58,2 %	57,4 %	61,4 %	64,5 %	66,0 %	63,0 %	$\chi^2 = 2,2,$ $p = 0,14$
	T	41,8 %	42,6 %	38,6 %	35,5 %	34,0 %	37,0 %	
Полиморфный локус T1565C гена ITGB3, rs5918								
Генотип	TT	298 (74,5 %)	237 (74,8 %)	61 (73,5 %)	58 (62,4 %)	31 (65,9 %)	27 (58,7 %)	$\chi^2 = 5,6,$ $p = 0,06$
	TC	92 (23,0 %)	73 (23,0 %)	19 (22,9 %)	31 (33,3 %)	13 (27,7 %)	18 (39,1 %)	
	CC	10 (2,5 %)	7 (2,2 %)	3 (3,6 %)	4 (4,3 %)	3 (6,4 %)	1 (2,2 %)	
Аллель	T	86,0 %	86,3 %	84,9 %	79,0 %	79,8 %	78,3 %	$\chi^2 = 5,1,$ $p = 0,024$
	C	14,0 %	13,7 %	15,1 %	21,0 %	20,2 %	21,7 %	
Полиморфный локус T786C гена eNOS3, rs2070744								
Генотип	TT	123 (30,8 %)**	100 (31,6 %)	23 (27,7 %)**	48 (51,6 %)	20 (42,6 %)	28 (60,9 %)	$\chi^2 = 15,9,$ $p = 0,0004$
	TC	194 (48,5 %)	151 (47,6 %)	43 (51,8 %)*	36 (38,7 %)	23 (48,9 %)	13 (28,2 %)	
	CC	83 (20,7 %)*	66 (20,8 %)*	17 (20,5 %)	9 (9,7 %)	4 (8,5 %)	5 (10,9 %)	
Аллель	T	55,0 %	55,4 %	53,6 %	71,0 %	67,0 %	75,0 %	$\chi^2 = 15,1,$ $p = 0,0001$
	C	45,0 %	44,6 %*	46,4 %**	29,0 %	33,0 %	25,0 %	

Примечание. Достоверные различия между лицами группы контроля и пациентами с ИМ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Кроме того, группа пациентов с ИМ и группа контроля различались по распределению полиморфного локуса T786C гена eNOS ($\chi^2 = 15,9, p = 0,0004$). У пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля реже встречался генотип TT гена eNOS ($\chi^2 = 13,6, p = 0,0002$), но чаще выявлялись генотип CC гена eNOS ($\chi^2 = 5,4, p = 0,02$) и аллель 786C гена eNOS ($\chi^2 = 15,1, p = 0,0001$). У женщин с ИМ по сравнению женщинами контрольной группы реже встречался генотип TT гена eNOS ($\chi^2 = 12,3, p = 0,0005$), но чаще выявлялись генотип TC ($\chi^2 = 5,8, p = 0,017$) и аллель 786C ($\chi^2 = 10,5, p = 0,002$). У мужчин с ИМ по сравнению мужчинами контрольной группы чаще встречались генотип CC гена eNOS (ТКФ = 0,04) и аллель 786C гена eNOS ($\chi^2 = 4,1, p = 0,044$).

Носительство аллеля 786С гена *eNOS* увеличивало риск развития ИМ в исследованной выборке (ОШ = 2,0; 95 % ДИ: 1,41–2,82; $p = 0,0001$).

Гендерных различий по распределению генотипов и аллелей в группах не выявлено.

Таким образом, распространенность носительства генотипов, ассоциированных с ВОРТ и вариабельностью ответа на двойную антитромбоцитарную терапию, среди пациентов с ИМ составила: по полиморфному локусу G681A гена *CYP2C19* (GA + AA) – 25,2 %, по полиморфному локусу H1/H2 гена *P2RY12* (H1/H2 + H2/H2) – 40,0, по полиморфному локусу C807T гена *ITGA2* (CT + TT) – 65,8, по полиморфному локусу T1565C гена *ITGB3* (TC + CC) – 25,5, по полиморфному локусу T786C гена *eNOS* (TC + CC) – 69,2 %, а среди лиц контрольной группы – 18,3; 46,2; 60,2; 37,6; 48,4 % соответственно. При этом только для полиморфного локуса T786C гена *eNOS* частота встречаемости генотипов, ассоциированных с ВОРТ и вариабельностью ответа на двойную антитромбоцитарную терапию, была выше среди пациентов с ИМ по сравнению с практически здоровыми лицами ($\chi^2 = 13,6$, $p = 0,0002$).

В результате анализа ассоциации полиморфизмов нами обнаружено мультигенное носительство минорных аллелей двух, трех и более изученных полиморфизмов в гомо- и гетерозиготном состоянии. В табл. 3 представлены данные по частоте встречаемости гаплотипов с минорными аллелями исследованных полиморфных вариантов генов.

Т а б л и ц а 3. Частота встречаемости гаплотипов минорных аллелей в исследуемых группах

Table 3. Occurrence frequency of haplotypes with minor alleles in the studied groups

Кол-во минорных аллелей в гаплотипе	Группа контроля (n = 93)	Группа ИМ (n = 400)
0	4 (4,3 %)	18 (4,5 %)
1	20 (21,5 %)	76 (19,0 %)
2	40 (43,0 %)	147 (36,8 %)
3	21 (22,6 %)	109 (27,2 %)
4	7 (7,5 %)	44 (11,0 %)
5	1 (1,1 %)	6 (1,5 %)

Как видно из табл. 3, у лиц контрольной группы и у пациентов с ИМ показатели частоты встречаемости гаплотипов с минорными аллелями были сопоставимы.

Наиболее часто встречающимися гаплотипами с минорными аллелями у пациентов с ИМ были следующие: *ITGA2 + ITGB3 + P2RY12 + eNOS* – 21 (47,7 %), *ITGA2 + eNOS* – 60 (40,8 %), *ITGA2 + P2RY12 + eNOS* – 39 (35,8 %), *CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12 + eNOS* – 11 (25,0 %), *CYP2C19 + ITGA2 + eNOS* – 16 (14,7 %). В свою очередь, у лиц контрольной группы чаще выявлялись гаплотипы *ITGA2 + ITGB3 + P2RY12 + eNOS* – 4 (57,1 %), *ITGA2 + P2RY12 + eNOS* – 6 (28,6 %), *ITGA2 + P2RY12* – 10 (25,0 %).

В обеих группах наиболее часто встречающиеся гаплотипы с минорными аллелями изучаемых генов были сопоставимы.

Обсуждение. В настоящем исследовании впервые определена частота носительства полиморфных аллелей генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* в крупной когорте обследуемых ($n = 493$), проживающих в Республике Беларусь.

Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19* значительно варьируется в разных этнических группах [16]. Распространенность аллеля 681A в Европе колеблется от 8 до 21 % [16, 17], в России – от 8 до 15 % [6, 18]. Полученный нами результат (в среднем 11,8 %) сопоставим с данными российских и словенских коллег [17, 18]. Нами не выявлено различий в распределении генотипов гена *CYP2C19* среди лиц контрольной группы и пациентов с ИМ, что согласуется с данными литературы [19, 20].

Согласно литературным данным, частота встречаемости гаплотипа H2 гена *P2RY12* в европейской популяции варьируется в пределах 8,6–24,3 % [9, 21], в российской популяции – 12,7–17,5 % [20, 22, 23]. В нашем исследовании носительство гаплотипа H2 составило в среднем

24,9 %, что оказалось выше значений, полученных российскими коллегами. Дискуссионным остается и вопрос об ассоциации полиморфизма Н1/Н2 гена *P2RY12* с ИБС. Так, часть работ демонстрирует преобладание гаплотипа Н2 у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами – 22,7 % против 19,1 % [24], 35,4 % против 25,8 % [25] и 41,3 % против 27,0 % [26] соответственно, но в ряде работ такая связь не установлена [20, 21]. Нами также не выявлено различий в частоте встречаемости гаплотипа Н2 у пациентов с ИМ и у лиц контрольной группы (22,9 % против 26,9 % соответственно).

Изучение европейской популяции показало, что частота встречаемости минорного аллеля 1565С гена *ITGB3* варьируется в пределах 14–16 % [11, 21], а в российской популяции – в пределах 18–22 % [20, 22, 23]. В нашем исследовании частота встречаемости аллеля 1565С гена *ITGB3* в среднем составила 17,5 %, что сопоставимо с европейской и российской популяциями. В ряде исследований демонстрируется преобладание аллеля 1565С гена *ITGB3* у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами [26], а также его связь с риском развития ИМ, особенно у лиц моложе 45 лет [27, 28], в других же работах такая связь не обнаружена [21, 29]. В нашей работе аллель 1565С чаще встречался в группе контроля, что может быть связано с возрастными различиями (в группе контроля пациенты были моложе и патологический аллель не успел себя реализовать). Более того, в работе E. L. Grove с соавт. показано, что связь между носительством аллеля 1565С и ИМ уменьшалась по мере повышения уровня холестерина [27]. По результатам крупного мета-анализа авторы делают вывод о том, что носительство аллеля 1565С является значимым фактором риска развития острых коронарных событий у молодых, а с возрастом эффект аллеля 1565С может быть ослаблен и, следовательно, скрыт за эффектами сопутствующих традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Согласно литературным данным, частота встречаемости мутантного аллеля 807Т гена *ITGA2* как в европейской, так и в российской популяции колеблется от 22 до 47 % [21, 22, 30, 31]. Полученные нами данные о частоте встречаемости аллеля 807Т имели схожее значение (для обеих групп показатель составил в среднем 38,0 %). В отношении взаимосвязи полиморфизма С807Т гена *ITGA2* с ИБС данные литературы противоречивы. В одних работах показана более высокая частота встречаемости аллеля 807Т у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами [32], в других исследованиях частота встречаемости аллеля 807Т у пациентов с ИБС не отличалась от таковой у здоровых лиц [21, 33]. В нашей работе также не выявлены различия в частоте встречаемости аллеля 807Т у пациентов с ИМ и у лиц контрольной группы.

Распределение генотипов полиморфного варианта Т786С гена *eNOS3* в зависимости от исследуемой популяции и этнической группы характеризуется большой вариабельностью [15]. Частота носительства аллеля 786С в европейской популяции составляет 19–47 % [15], в российской популяции – 34,9–40,0 [34], в украинской – 27,3–40,7 % [35]. В нашем исследовании аллель 786С в среднем выявлялся с частотой 37,0 %, что сопоставимо с данными о ближайших соседних популяциях. Согласно результатам мета-анализов и систематических обзоров, большинство исследований демонстрируют связь полиморфизма Т786С гена *eNOS* с ИБС и ИМ, что особенно характерно для европейской популяции [15, 36]. В нашей работе выявлена аналогичная ассоциация: у пациентов с ИМ по сравнению с лицами контрольной группы реже встречался генотип ТТ гена *eNOS*, но чаще выявлялись генотип СС и аллель 786С. Более того, в нашем исследовании обнаружены различия в носительстве генотипов ТТ и ТС гена *eNOS* у женщин с ИМ по сравнению с женщинами контрольной группы. Согласно данным литературы, наличие аллеля 786С полиморфизма Т786С гена *eNOS3* приводит к снижению продукции NO [37]. Однако доказано, что у женщин имеется механизм усиления синтеза NO эстрогенами путем активации фермента *eNOS*. Известно, что прямое фосфорилирование эстрогеновых рецепторов обеспечивает передачу сигнала через протеинкиназные каскады, приводящие к активации фермента *eNOS* [38]. В ряде работ не выявлено различий в уровне нитратов и нитритов у молодых девушек с разными генотипами Т786С гена *eNOS3* [39]. У женщин, находящихся в постменопаузе, уменьшается число эстрогеновых рецепторов в стенках сосудов и снижается их активность, что ослабляет вазодилатационную функцию эндотелия [40] и способствует фенотипическому проявлению генетически преопределенных нарушений. В нашей работе женщины с ИМ находились в состоянии

менопаузы, когда уровень эстрогенов значительно снижен, поэтому нет дополнительной активации синтеза NO, что могло привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Распространенность носительства генотипов, ассоциированных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и вариабельностью ответа на двойную антитромбоцитарную терапию, среди пациентов с ИМ по полиморфному локусу G681A гена *CYP2C19* (GA + AA) составила 25,2 %, по полиморфному локусу H1/H2 гена *P2RY12* (H1/H2+H2/H2) – 40,0, по полиморфному локусу C807T гена *ITGA2* (CT + TT) – 65,8, по полиморфному локусу T1565C гена *ITGB3* (TC + CC) – 25,5, по полиморфному локусу T786C гена *eNOS* (TC + CC) – 69,2 %, а среди лиц контрольной группы – 18,3; 46,2; 60,2; 37,6; 48,4 % соответственно. У пациентов с ИМ при сравнении с лицами контрольной группой реже встречался генотип TT гена *eNOS* ($\chi^2 = 13,6$, $p = 0,0002$), но чаще выявлялись генотип CC гена *eNOS* ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$) и аллель 786C гена *eNOS* ($\chi^2 = 15,1$, $p = 0,0001$). Носительство аллеля 786C гена *eNOS* увеличивало риск развития ИМ в исследованной выборке (ОШ = 2,0; 95 % ДИ: 1,41–2,82; $p = 0,0001$). Гендерных различий по распределению генотипов и аллелей между пациентами исследуемых групп не обнаружено. Не выявлено различий носительства по количеству комбинаций минорных аллелей у лиц контрольной группы и у пациентов с ИМ, а наиболее часто встречающиеся комбинации минорных аллелей в обеих группах были сопоставимы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis / S. Lindemann [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 18, N 5. – P. 566–573. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e>
2. Fontana, P. Platelet function test use for patients with coronary artery disease in the early 2020s / P. Fontana, M. Roffi, J. L. Reny // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, N 1. – Art. 194. <https://doi.org/10.3390/jcm9010194>
3. Кропачева, Е. С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы / Е. С. Кропачева // *Атеротромбоз.* – 2018. – № 2. – С. 115–129.
4. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs / T. Strisciuglio [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 8, N 5. – P. 610–620. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.06>
5. 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>
6. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции / К. Б. Мирзаев [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 393–406.
7. 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>
8. 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>
9. Influence of genetic and epigenetic factors of P2Y₁₂ receptor on the safety and efficacy of antiplatelet drugs / D. Danielak [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07370-8>
10. 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>
11. 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>
12. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: A meta-analysis / Z. Weng [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 11. – P. e78093. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078093>
13. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27.
14. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations / V. E. Dosenko [et al.] // *Acta Biochimica Polonica.* – 2006. – Vol. 53. – P. 299–302.
15. Association between the –786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu [et al.] // *Gene.* – 2014. – Vol. 545, N 1. – P. 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.099>
16. Shah, R. R. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? / R. R. Shah, A. Gaedigk // *Ther. Adv. Drug Saf.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 45–62. <https://doi.org/10.1177/2042098617743393>
17. 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>
18. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах / Б. И. Кантемирова [и др.] // *Фармация и фармакология.* – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 392–404.

19. 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>
20. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования / Ю. И. Гринштейн [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 77–84. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10148>
21. The frequencies of ten platelet polymorphisms associated with atherosclerotic cardiovascular disease in patients with venous thromboembolism: A population-based case-control study / Т. Kvasnicka [et al.] // *Heredity. Genet.* – 2015. – Vol. 4, N 3. – Art. 153. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.1000153>
22. Страмбовская, Н. Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIA (T1565C), GPIβα (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов / Н. Н. Страмбовская // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук*. – 2013. – № 6. – С. 65–70.
23. 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.
24. Does i-T744C P2Y12 polymorphism modulate clopidogrel response among moroccan acute coronary syndromes patients? / H. Hassani Idrissi // *Genet. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID 9532471. <https://doi.org/10.1155/2017/9532471>
25. Yang, H.-H. Associations of P2Y12R gene polymorphisms with susceptibility to coronary heart disease and clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel / H.-H. Yang, Y. Chen, C.-Y. Gao // *Cardiovasc. Ther.* – 2016. – Vol. 34, N 6. – P. 460–467. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12223>
26. Распространенность полиморфизмов некоторых генов, связанных с функцией плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза, при аспиринорезистентности в казахской популяции / Л. К. Каражанова [и др.] // *Наука и здравоохранение*. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 164–171.
27. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction / E. L. Grove [et al.] // *J. Inter. Med.* – 2004. – Vol. 255, N 6. – P. 637–644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01327.x>
28. Floyd, C.N. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: A meta-analysis / C. N. Floyd, A. Mustafa, A. Ferro // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, N 7. – P. e101518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101518>
29. Clinical significance of Platelet Antigen 1/Platelet Antigen 2 (PIA1/A2) polymorphism of integrin β 3 (ITGB3) gene in coronary artery disease / Al. H. Abdel [et al.] // *Med. J. Cairo Univ.* – 2019. – Vol. 87, N 6. – P. 3969–3975. <https://doi.org/10.21608/MJCU.2019.70350>
30. GPIa polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk / D. Rath [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2017. – Vol. 4, art. 52. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>
31. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией / Е. А. Шишкина [и др.] // *Казан. мед. журн.* – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 386–391.
32. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and their association with platelet function in patients with the acute coronary syndrome / Q. Zhang [et al.] // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 132, N 4. – P. 213–220. <https://doi.org/10.1159/000435906>
33. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis / A. E. Tsantes [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 118, N 2. – P. 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.047>
34. Генотип -786CC гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов / Э. Ф. Муслимова [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2017. – № 10. – С. 29–32.
35. Short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary revascularization: the role of promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / O. Petyunina [et al.] // *Biomed. Res. Ther.* – 2019. – Vol. 6, N 5. – P. 3166–3179. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i5.543>
36. Li, X. Associations between eNOS gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies / X. Li, Y. Lin, R. Zhang // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 160–170. <https://doi.org/10.1177/2047487318780748>
37. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов / А. В. Хромова [и др.] // *Вестн. Сев. (Аркт.) фед. ун-та. Сер. Мед.-биол. науки*. – 2015. – № 4. – С. 107–115.
38. Сметник, В. П. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система / В. П. Сметник, А. А. Сметник // *Мед. совет.* – 2011. – № 3–4. – С. 40–45.
39. Бебякова, Н. А. Влияние полиморфизма -786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек / Н. А. Бебякова, Н. А. Фадеева, А. В. Хромова // *Журн. мед.-биол. исслед.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 205–213.
40. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J. E. Rossouw [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, N 13. – P. 1465–1477. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1465>

References

1. Lindemann S., Kramer B., Daub K., Stellos K., Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Current Opinion in Lipidology*, 2007, vol. 18, no. 5, pp. 566–573. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e>
2. Fontana P., Roffi M., Reny J. L. Platelet function test use for patients with coronary artery disease in the early 2020s. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, vol. 9, no. 1, art. 194. <https://doi.org/10.3390/jcm9010194>
3. Kropacheva E. S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: current state of the problem. *Aterotromboz* [Atherothrombosis], 2018, no. 2, pp. 115–129 (in Russian).
4. Strisciuglio T., Franco D., Di Gioia G., De Biase C., Morisco C., Trimarco B., Barbato E. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2018, vol. 8, no. 5, pp. 610–620. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.06>
5. Jarrar M., Behl S., Manyam G., Ganah H., Nazir M., Nasab R., Moustafa K. 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>
6. Mirzaev K. B., Fedorin D. S., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. Multiethnic analysis of cardiologial pharmacogenetic markers of cytochrome P450 genes and membrane transporters in the Russian population. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology], 2019, vol. 15, no. 3, pp. 393–406 (in Russian).

7. Zee R. Y., Michaud Sh. E., Diehl K. A., Chasman D. I. [et al.]. 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>
8. Cui G., Zhang Sh., 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 and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 343–349. <https://doi.org/10.17219/acem/63745>
9. Danielak D., Pawlak K., Głowska F., Karaźniewicz-Łada M. Influence of genetic and epigenetic factors of P2Y₁₂ receptor on the safety and efficacy of antiplatelet drugs. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07370-8>
10. Xiang Q., Ji Sh-D., Zhang Zh., 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>
11. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajło 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>
12. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 2013, vol. 8, no. 11, p. e78093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078093>
13. Vlasov T. D., Nesterovich I. I., Shiman'ski D. A. Endothelial dysfunction: from particular to general. A return to the “old paradigm”? *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional circulation and microcirculation], 2019, vol. 18, no. 2, pp. 19–27 (in Russian).
14. Dosenko V. E., Zagorij V. Y., Haytovich N. V., Gordok O. A., Moibenko A. A. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations. *Acta Biochimica Polonica*, 2006, vol. 53, pp. 299–302.
15. Liu D., Jiang Z., Dai L. [et al.]. Association between the –786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*, 2014, vol. 545, no. 1, pp. 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.099>
16. Shah R. R., Gaedigk A. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 45–62. <https://doi.org/10.1177/2042098617743393>
17. 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>
18. Kantemirova B. I., Orlova E. A., Polunina O. S., Chernysheva E. N., Abdullaev M. A., Sychev D. A. Pharmacogenetic basis of individual sensitivity and personalized prescription of antiplatelet therapy in various ethnic groups. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 2020, vol. 8, no. 6, pp. 392–404 (in Russian). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404>
19. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., Sirotina S., Ponomarenko I., Bocharova A., Vagaytseva K., Stepanov V., Bushueva O., Churnosov M., Solodilova M. 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>
20. Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu., Subbotina T. N., Savchenko A. A. Possible genetic predictors of the development of cardiovascular complications after coronary bypass surgery. *Kardiologiya* [Cardiology], 2018, vol. 58, no. 7, pp. 77–84 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10148>
21. Kvasnicka T., Bobcikova P., Malikova I., Hajkova J., Zima T., Ulrych J. [et al.]. The frequencies of ten platelet polymorphisms associated with atherosclerotic cardiovascular disease in patients with venous thromboembolism: A population-based case-control study. *Hereditary Genetics*, 2015, vol. 4, no. 3, art. 153. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.1000153>
22. Strambovskaya N. N. Platelet functions in healthy persons with genetic polymorphisms GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβα (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, pp. 65–70.
23. Muslimova E. F., Afanas'ev S. A., Rebrova T. Yu., Sergienko T. N., Repin A. N. Association of ITGB3, P2RY12, CYP2C19 gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease on the background of two-component antiplatelet therapy. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2017, vol. 89, no. 5, pp. 74–78 (in Russian).
24. Hassani Idrissi H., Hmimech W., Khorb N. El., Akoudad H., Habbal R., Nadif S. Does i-T744C P2Y₁₂ polymorphism modulate clopidogrel response among moroccan acute coronary syndromes patients? *Genetics Research International*, 2017, vol. 2017, art. ID 9532471. <https://doi.org/10.1155/2017/9532471>
25. Yang H.-H., Chen Y., Gao C.-Y. Associations of P2Y₁₂R gene polymorphisms with susceptibility to coronary heart disease and clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel. *Cardiovasc Therapeutics*, 2016, vol. 34, no. 6, pp. 460–467. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12223>
26. Karazhanova L. K., Zhukusheva Sh. T., Esimbekova E. I., Kapakova M. A. The prevalence of polymorphisms of some genes associated with the function of the plasma-platelet hemostasis link in aspirin resistance in the Kazakh population. *Nauka i zdravookhranenie* [Science and health], 2018, vol. 20, no. 5, pp. 164–171 (in Russian).
27. Grove E. L., Ørntoft T. F., Lassen J. F., Jensen H. K., Kristensen S. D. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine*, 2004, vol. 255, no. 6, pp. 637–644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01327.x>
28. Floyd C. N., Mustafa A., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 2014, vol. 9, no. 7, p. e101518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101518>
29. Abdel Al H., Bawady S. A., Saab A. A., Kilany W. El., Allam A. S., Metwally S. S. Clinical significance of Platelet Antigen 1/Platelet Antigen 2 (PIA1/A2) polymorphism of integrin β 3 (ITGB3) gene in coronary artery disease. *Medical Journal of Cairo University*, 2019, vol. 87, no. 6, pp. 3969–3975. <https://doi.org/10.21608/MJCU.2019.70350>
30. Rath D., Schaeffeler E., Winter S., Levertov S., Müller K., Droppa M., Stimpfle F., Langer H. F., Gawaz M., Schwab M., Geisler T. GPIa polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2017, vol. 4, art. 52. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>
31. Shishkina E. A., Khlynova O. V., Vasilets L. M., Sakhena V., Krivtsov A. V. Significance of C807T polymorphism of ITGA2 collagen receptor gene and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal], 2019, vol. 100, no. 3, pp. 386–391 (in Russian).

32. Zhang Q., Jin Y., Shi D., Gong J., Liu J., Lu Y., Tong M., Wang J., Song Q., Dong J., Chen W., Lv K. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and their association with platelet function in patients with the acute coronary syndrome. *Cardiology*, 2015, vol. 132, no. 4, pp. 213–220. <https://doi.org/10.1159/000435906>
33. Tsantes A. E., Georgios K., Nikolopoulos G. K., Bagos P. G., Vaiopoulos G., Travlou A. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2007, vol. 118, no. 2, pp. 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.047>
34. Muslimova E. F., Rebroya T. Yu., Afanas'ev S. A., Sergienko T. N., Repin A. N. Genotype –786CC of the endothelial NO-synthase gene NOS3 as a factor in the adverse course of coronary heart disease and the risk of increased platelet aggregation while taking antiplatelet agents. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian journal of cardiology*, 2017, vol. 10, pp. 29–32 (in Russian).
35. Petyunina O., Kopytsy M., Babichev D., Berezin A. Short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary revascularization: the role of promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Biomedical Research and Therapy*, 2019, vol. 6, no. 5, pp. 3166–3179. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i5.543>
36. Li X., Lin Y., Zhang R. Associations between eNOS gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, vol. 26, pp. 160–170. <https://doi.org/10.1177/2047487318780748>
37. Khromova A. V., Feliksova O. M., Kuba A. A., Bebyakova N. A. Analysis of the effect of structural rearrangement of the NOS3 gene promoter on the production of vasoactive endothelial factors. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskoe nauki* [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and biological sciences], 2015, no. 4, pp. 107–115 (in Russian).
38. Smetnik V. P., Smetnik A. A. Female sex hormones and the cardiovascular system. *Meditinskii sovet* [Medical council], 2011, no. 3–4, pp. 40–45 (in Russian).
39. Bebyakova N. A., Fadeeva N. A., Khromova A. V. Effect of –786T>C polymorphism of the eNOS gene on hemodynamic parameters in girls. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of biomedical research], 2018, vol. 6, no. 3, pp. 205–213.
40. Rossouw J. E., Prentice R. L., Manson J. E., Wu L., Barad D., Barnabei V. M., Ko M., La Croix A. Z., Margolis K. L., Stefanick M. L. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007, vol. 297, no. 13, pp. 1465–1477. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1465>

Информация об авторах

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, ведущий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-2126-5246>. E-mail: tanya_pronko@mail.ru

Снежницкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: vsnez@mail.ru

Стенуро Татьяна Леонидовна – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

Горчакова Ольга Владимировна – ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9998-4350>. E-mail: daniil_go@inbox.ru

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). <https://orcid.org/0000-0003-2126-5246>. 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). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: vsnez@mail.ru

Tatsiana L. Stsiapura – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

Olga V. Gorchakova – Senior Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9998-4350>. E-mail: daniil_go@inbox.ru