

## Ассоциация полиморфизмов генов *ITGB3*, *P2RY12*, *CYP2C19* с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии

Э.Ф. МУСЛИМОВА, С.А. АФАНАСЬЕВ, Т.Ю. РЕБРОВА, Т.Н. СЕРГИЕНКО, А.Н. РЕПИН

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка ассоциации полиморфизмов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* со степенью агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне антиагрегантной терапии.

**Материалы и методы.** Обследовали 166 больных ИБС мужского пола, проживающих на территории Западно-Сибирского региона. Во всех случаях выполнен тест индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (2,5 и 5 мкМ) и эпинефрином (0,2 мкМ). Генотипирование провели с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Установлено, что полиморфные варианты гена *P2RY12* и гена *ITGB3* не влияли на степень агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты. Выявлена ассоциация между носительством аллеля 681A гена *CYP2C19* и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ.

**Заключение.** Носительство аллеля 681A гена цитохрома P-450 *CYP2C19*, но не полиморфизмы генов рецепторов тромбоцитов определяют риск формирования резистентности к клопидогрелу у больных ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, агрегация тромбоцитов.

## Association of *ITGB3*, *P2RY12*, and *CYP2C19* gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy

E.F. MUSLIMOVA, S.A. AFANASIEV, T.Yu. REBROVA, T.N. SERGIENKO, A.N. REPIN

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Aim.** To assess the association of *CYP2C19* G681A, *P2RY12* H1/H2, and *ITGB3* T1565C polymorphisms with the extent of platelet aggregation in patients with coronary heart disease (CHD) during antiplatelet therapy.

**Subjects and methods.** 166 male patients with CHD, living in the Western Siberian Region, were examined. All the patients underwent a test for platelet aggregation induced by ADP (2.5 and 5.0 μm) and epinephrine (0.2 μm). Genotyping was performed using an allele-specific polymerase chain reaction technique.

**Results.** The polymorphic variants of the *P2RY12* and *ITGB3* genes were ascertained to have no impact on the extent of platelet aggregation in patients receiving clopidogrel and acetylsalicylic acid. An association was found between *CYP2C19* 681A allele carriage and the increased extent of platelet aggregation induced by ADP.

**Conclusion.** The carriage of the cytochrome P450 *CYP2C19* 681A allele rather than platelet receptor gene polymorphisms determines a risk for clopidogrel resistance in patients with CHD.

**Keywords:** coronary heart disease, gene polymorphism, clopidogrel, acetylsalicylic acid, platelet aggregation.

АДФ — аденозиндифосфорная кислота

АСК — ацетилсалициловая кислота

ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов

ДАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

Серьезной проблемой для больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после эндоваскулярного вмешательства является предотвращение тромбозов стентированных коронарных артерий. С этой целью пациентам назначают двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ДАТ), включающую клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Клопидогрел блокирует рецепторы P2Y12 и препятствует зависимой от аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) активации тромбоцитов, а АСК ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к подавлению образования мощного проагреганта тромбоксана A<sub>2</sub>. Разные пути влияния дан-

ных препаратов на активность тромбоцитов обеспечивают взаимное усиление их действия, эффективность комбинации показана в клинических исследованиях [1, 2]. Тем не менее у отдельных пациентов даже на фоне ДАТ сохраняется высокая агрегационная активность тромбоцитов, что обуславливает риск развития тромботических осложнений после эндоваскулярного вмешательства [3]. Среди причин высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) или лабораторной резистентности к препаратам выделяют в том числе изменения структуры и активности рецепторов тромбоцитов и фермента цитохром P-450 2C19, обусловленные полиморфизмами генов, которые кодируют эти молекулы [4].

Поиск и изучение генетических маркеров, определяющих индивидуальную чувствительность пациентов к лекарственным препаратам, в перспективе позволит выделить группы наибольшего риска, прогнозировать вероятность тромботических осложнений и своевременно корректировать терапию у больных ИБС. В то же время для оценки значения внедрения генетического тестирования в клиническую практику важно учитывать этнотерриториальную специфичность в распространенности аллельных вариантов генов-кандидатов [5].

Целью исследования являлась оценка ассоциации полиморфизмов G681A гена *CYP2C19*, H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* со степенью агрегации тромбоцитов у больных ИБС на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК среди жителей Западно-Сибирского региона.

## Материалы и методы

В исследование включили 166 больных хронической ИБС мужского пола в возрасте 57 (52; 63) лет, жителей Западно-Сибирского региона, проходивших обследование в НИИ кардиологии (Томск) и направленных на стентирование коронарных артерий. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев. В рамках стандартной ДАТ пациенты получали препараты АСК и клопидогрел [6].

Функциональную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и АСК определяли с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM («Helena Laboratories», Великобритания). До проведения теста пациенты получали клопидогрел в суммарной дозе 300 мг и АСК в дозе 75–100 мг. В качестве индукторов агрегации использованы АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкМ и эпинефрин (адреналин) в концентрации 0,2 мкМ. За 0 агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации — бедной тромбоцитами плазмы.

Степень агрегации, индуцированной АДФ, применяли для оценки эффективности клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов, поскольку активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов. Степень агрегации, индуцированной адреналином, использовали для оценки эффективности препаратов АСК. Адреналин, активируя тромбоцитарные фосфолипазы, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и образованию тромбоксана A<sub>2</sub>. Адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к препаратам АСК [7].

Степень агрегации тромбоцитов менее 45% на фоне ДАТ, как при стимуляции АДФ 5 мкМ, так и адреналином, принимали за норму, показывающую наличие эффекта антиагрегантных препаратов. В тех случаях, когда степень агрегации тромбоцитов как с АДФ 5 мкМ, так и с адреналином превышала 68%, диагностировали наличие ВОРТ, т.е. резистентность к клопидогрелу или препаратам АСК. В исследуемой выборке отмечены случаи

сниженной реакции тромбоцитов на ДАТ, когда степень агрегации меньше 68%, но более 45%.

Выделение ДНК из лейкоцитов проведено с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США). Генотипирование выполнено методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции («SNP-express», НПФ ЛИТЕХ, Россия) на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Для статистического анализа данных использовали пакет SPSS v. 13. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга и частоту генотипов в разных группах проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера. Для сравнения степени агрегации использовали тест Крускала—Уоллиса и тест Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В нашей выборке генотипы GG, GA, AA полиморфизма G681A (rs4244285) гена *CYP2C19* выявлены у 124 (74,7%), 39 (23,5%), 3 (1,8%) пациентов соответственно. Генотипы H1H1, H1H2, H2H2 полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* обнаружены у 126 (75,9%), 38 (22,9%), 2 (1,2%) больных ИБС. Носителями генотипов TT, TC, CC полиморфизма T1565C (rs5918) гена *ITGB3* явились 103 (62%), 60 (36,2%), 3 (1,8%) обследованных. Распределение частот генотипов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3* не отклонялось от равновесия Харди—Вайнберга ( $p = 0,974$ ;  $p = 0,645$ ;  $p = 0,083$  соответственно).

В общей выборке больных ИБС степень агрегации с АДФ 2,5 ( $n = 132$ ) составила 33,7 (24,8; 42) %. Агрегация при стимуляции АДФ — 50 ( $n = 151$ ) была 47,3 (39,2; 55,6) %, а агрегация с адреналином ( $n = 115$ ) — 52,3 (41,3; 67,3) %. Случаи ВОРТ на фоне клопидогрела выявлены у 17 (10,2%) пациентов. Степень агрегации у них находилась в пределах 61,1 (57,0; 77,7) % при АДФ 2,5 и 79,5 (71,7; 81,9) % при АДФ 5,0. Сниженная реакция обнаружена у 45 (27,1%) больных ИБС, степень агрегации составила 43,5 (39,3; 46,8) % при АДФ 2,5 и 55,4 (52,5; 60,2) % при АДФ 5,0. ВОРТ на фоне приема препаратов АСК имела у 27 (22,1%) пациентов, а агрегация в ответ на адреналин — 77,3 (72,6; 83,3) %. Сниженная реакция на АСК отмечена у 34 (27,9%) лиц. Степень агрегации у них составила 60,7 (53,6; 65,9) %.

Проведены сопоставления частот генотипов в группах пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на прием антиагрегантов, а также сравнительный анализ степени агрегации тромбоцитов между носителями разных генотипов.

В группе пациентов, у которых выявлена ВОРТ на фоне клопидогрела, носителями генотипа GG гена *CYP2C19* являлись 11 (64,7%), генотип GA отмечен у 6 (35,3%) больных ИБС. При этом среди лиц с резистентностью к клопидогрелу не было носителей генотипа AA. Частота аллеля 681A в данной группе составила 18%. В группе со сниженной реакцией на клопидогрел генотипы GG, GA, AA встречались соответственно с частотами 32 (71,1%), 12 (26,7%), 1 (2,2%). Частота аллеля 681A со-

### Сведения об авторах:

Афанасьев Сергей Александрович — д.м.н., проф., рук. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии

Реброва Татьяна Юрьевна — к.м.н., н.с. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии

Сергиенко Татьяна Николаевна — к.м.н., н.с. отд-ния реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии

Репин Алексей Николаевич — д.м.н., проф., рук. отд-ния реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии

### Контактная информация:

Муслимова Эльвира Фаритовна — к.м.н., м.н.с. лаб. молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии; 634012 Томск, ул. Киевская, 111а; тел.: +7(960)971-7067; e-mail: muslimovef@yandex.ru

**Таблица 1.** Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, %

| Индуктор агрегации тромбоцитов | Генотип                      |                             |                            |                             | P; P <sub>1</sub> |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                | GG                           | GA                          | AA                         | GA+AA                       |                   |
| АДФ 2,5 мкМ                    | 31,5 (22,4; 41,3)<br>(n=99)  | 38,0 (31,6; 43,9)<br>(n=30) | 38,5 (29,7; 39,3)<br>(n=3) | 38,1 (31,6; 43,8)<br>(n=33) | 0,055; 0,020      |
| АДФ 5 мкМ                      | 45,4 (37,5; 53,4)<br>(n=112) | 51,3 (45,3; 59,3)<br>(n=36) | 55,9 (45,9; 56,7)<br>(n=3) | 51,3 (45,3; 58,3)<br>(n=39) | 0,034; 0,010      |
| Адреналин                      | 49,6 (40,5; 65,8)<br>(n=84)  | 59,0 (44,6; 74,0)<br>(n=28) | 72,8 (63,1; 75,9)<br>(n=3) | 59,6 (46,2; 74,1)<br>(n=31) | 0,132; 0,094      |

Примечание. *p* — для различий между носителями генотипов GG, GA, AA (тест Крускала—Уоллиса); *p*<sub>1</sub> — для различий между GG и GA+AA (тест Манна—Уитни).

**Таблица 2.** Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена *P2RY12*, %

| Индуктор агрегации тромбоцитов | Генотип                      |                             | <i>p</i> |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|
|                                | H1H1                         | H1H2+H2H2                   |          |
| АДФ 2,5 мкМ                    | 34,3 (26,5; 42,7)<br>(n=99)  | 30,1 (21,7; 41,3)<br>(n=33) | 0,494    |
| АДФ 5 мкМ                      | 47,6 (39,2; 55,4)<br>(n=111) | 47,1 (38,3; 56,7)<br>(n=40) | 0,993    |
| Адреналин                      | 52,3 (41,3; 67,1)<br>(n=91)  | 52,7 (41,3; 67,3)<br>(n=24) | 0,901    |

Примечание. *p* — для различий между группами H1H1 и H1H2+H2H2 (тест Манна—Уитни).

ставила 16%. Распределение частот генотипов гена *CYP2C19* в группах пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на клопидогрел оказалось сопоставимым (*p*=0,655). Однако у носителей аллеля 681A гена *CYP2C19* отмечен наибольший показатель агрегации при стимуляции АДФ в обеих концентрациях (табл. 1), что свидетельствует о меньшей степени подавления клопидогрелом активности тромбоцитов при носительстве данного аллеля.

Проведен сравнительный анализ частоты разных аллельных вариантов гена *CYP2C19* между группами пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на препараты АСК. Результаты показали отсутствие различий (*p*=0,128). При этом частоты генотипов GG, GA, AA в группе с ВОРТ составили 16 (59,3%), 9 (33,3%), 2 (7,4%), а в группе со сниженной реакцией — 26 (76,5%), 7 (20,6%), 1 (2,9%) соответственно. Агрегация на эпинефрин у носителей разных генотипов гена *CYP2C19* также была сопоставимой (см. табл. 1).

В группах больных ИБС с разной чувствительностью к антиагрегантам проведен анализ распространенности генотипов гена *P2RY12*. Частоты генотипов H1H1, H1H2, H2H2 в группе с ВОРТ на фоне клопидогрела составили 13 (76,5%), 3 (17,6%), 1 (5,9%). Сниженная реакция на клопидогрел обнаружена у 32 (71,1%) гомозигот H1H1 и 13 (28,9%) гетерозигот H1H2. Реакция на АСК отсутствовала у 23 (85,2%) гомозигот H1H1 и 4 (14,8%) гетерозигот, а сниженная реакция определена у 24 (70,6%) носителей H1H1 и у 10 (29,4%) носителей H1H2. Между рассматриваемыми группами отсутствовали достоверные различия

по распределению генотипов (*p*=0,358 и *p*=0,414). Кроме того, носители разных полиморфных вариантов оказались сопоставимы по степени агрегации в ответ на АДФ и адреналин (табл. 2).

Не выявлено статистически значимой ассоциации между реакцией на клопидогрел и АСК и полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* (*p*=0,974 и *p*=0,467). В группе с ВОРТ на фоне клопидогрела 11 (64,7%) и 6 (35,3%) пациентов являлись носителями генотипов TT и TC, в группе со сниженной реакцией генотипы TT, TC, CC встречались с частотами 29 (64,4%), 15 (33,3%), 1 (2,2%). Частоты вариантов TT, TC, CC в выборке лиц, у которых отсутствовал ответ на АСК, составили 18 (66,7%), 8 (29,6%) и 1 (3,7%), а в выборке со сниженной эффективностью АСК — 20 (58,8%) и 14 (41,2%) (гомозиготы CC отсутствовали) и в выборке с нормальным ответом — 39 (63,9%) и 22 (36,1%) (гомозиготы CC отсутствовали). Степень агрегации при стимуляции АДФ и адреналином у носителей разных генотипов представлена в табл. 3.

## Обсуждение

Согласно данным литературы полиморфизм H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфизм T1565C гена *ITGB3* связаны с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [8—11], а носительство этих вариантов рассматривается как фактор риска сниженной эффективности антиагрегантов в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений.

Однако анализ результатов, полученных в нашей выборке, не выявил статистически значимых различий по степени агрегации на фоне приема клопидогрела и АСК у носителей разных генотипов как гена *P2RY12*, так и гена *ITGB3*. Более того, одинаковым оказалось и распределение частот генотипов в группах пациентов с разной реакцией на антиагреганты, что подтверждают полученные нами ранее данные [12]. Эти результаты хорошо согласуются с выводами других исследователей, показавших отсутствие статистически значимой ассоциации генов *P2RY12* и *ITGB3* с ответом на антиагреганты [13, 14]. Это позволяет сделать вывод, что полиморфизмы H1/H2 гена *P2RY12* и T1565C гена *ITGB3* не вносят вклад (или он незначительный) в формирование резистентности к клопидогрелу и АСК у больных ИБС, жителей Западно-Сибирского региона.

Известно, что в образование активного метаболита клопидогрела, ингибирующего связывание АДФ с рецепторами P2Y12 и тем самым угнетающего агрегацию тром-

Таблица 3. Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена ITGB3, %

| Индуктор агрегации тромбоцитов | Генотип                     |                             |                            |                             | p; p <sub>1</sub> |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                | ТТ                          | ТС                          | СС                         | ТС+СС                       |                   |
| 2,5 мкМ                        | 34,1 (25,2; 42,2)<br>(n=86) | 31,1 (21,9; 40,6)<br>(n=43) | 40,0 (36,8; 44,9)<br>(n=3) | 32,9 (22,0; 41,1)<br>(n=46) | 0,410; 0,636      |
| АДФ 5 мкМ                      | 47,6 (39,4; 55,4)<br>(n=95) | 46,2 (37,7; 55,4)<br>(n=53) | 57,4 (49,7; 60,5)<br>(n=3) | 46,3 (38,4; 56,4)<br>(n=56) | 0,600; 0,799      |
| Адреналин                      | 53,4 (41,7; 66,6)<br>(n=73) | 50,5 (38,5; 68,2)<br>(n=41) | 72,8 (n=1)                 | 51,4 (38,5; 68,7)<br>(n=42) | 0,427; 0,730      |

Примечание. p — для различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС (тест Крускала—Уоллиса); p<sub>1</sub> — для различий между группами ТТ и ТС+СС (тест Манна—Уитни).

боцитов, вовлечен белок CYP2C19. Замена G681A в гене CYP2C19 определяет изменение рамки считывания мРНК и синтез белка с низкой метаболической активностью [15], что обуславливает риск ВОРТ на фоне клопидогрела и увеличение вероятности развития тромбозов стентов [16]. Известно, что в разных этнических группах частота аллельных вариантов гена CYP2C19 варьирует. В нашей выборке больных ИБС, проживающих на территории Западно-Сибирского региона, частота аллеля 681A составила 14%, что соответствует данным, полученным для других европейских популяций [17]. Среди пациентов с ВОРТ и сниженной реакцией на клопидогрел частота аллеля 681A составила 16%, что также соответствует результатам, полученным для пациентов с ИБС в других европейских выборках [15, 16]. В рассматриваемой выборке мы получили статистически значимую ассоциацию носительства аллеля 681A полиморфизма G681A гена CYP2C19 с повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. Есть все основания полагать, что выявление полиморфизма G681A гена CYP2C19 перед плановым эн-

доваскулярным вмешательством в клинической практике поможет прогнозировать эффективность антиагрегантной терапии и своевременно ее корректировать.

## Заключение

В выборке больных ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, отсутствовала сопряженность полиморфизмов H1/H2 гена P2RY12 и T1565C гена ITGB3 со степенью индуцированной агрегации тромбоцитов и частотой ВОРТ на фоне приема клопидогрела и АСК. Однако выявлена ассоциация между носительством аллеля 681A полиморфизма G681A гена CYP2C19 и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что является фактором риска развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh JB, Gitt KA, Hulot J-S, Marx N, Opie HL, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints JMC. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34:2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296
- Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Под ред. Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск: Издательство «АРЕАЛ»; 2014.
- Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(3):52–59. doi:10.20996/1819-6446-2007-3-3-52-59
- Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):569–572. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-4-569-572
- Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. *Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека*. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура»; 2007.
- Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Ссылка активна на 10.05.2016. Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>
- Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца. *Український кардіологічний журнал*. 2006;3:36–40.
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza Ch, Reny J-L, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*. 2003;108:989–995. doi:10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88
- Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Кириллов В.И., Шавкунов С.А. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2009;4:9–13.
- Galasso G, Santulli G, Piscione F, De Rosa R, Trimarco V, Piccolo R, Cassese S, Iaccarino G, Trimarco B, Chiariello M. The GPIIb/IIIa P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010;10:41. doi:10.1186/1471-2261-10-41
- Сироткина О.В., Заботина А.М., Беркович О.А., Баженова Е.А., Вавилова Т.В., Шварцман А.Л. Генетические варианты АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциирован-

- ные с изменением функциональной активности тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. *Генетика*. 2009;45(2):247-253.
12. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GP11A у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):29-31.
  13. Lev E, Patel R, Guthikonda S, Lopez D, Bray P, Kleiman N. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP 11A and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res*. 2007;119(3):355-360.  
doi:10.1016/j.thromres.2006.02.006
  14. Bonello L, Bonello-Palot N, Armero S, Bonello C, Mokhtar O, Arques S, Dignat-George F, Camoin-Jau L, Paganelli F. Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients. *Thromb Res*. 2010;125(4):e167-170.  
doi:10.1016/j.thromres.2009.10.014
  15. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-375.  
doi:10.1056/NEJMoa0808227
  16. Rothenbacher D, Hoffmann M, Breitling L, Rajman I, Koenig W, Brenner H. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13:61.  
doi:10.1186/1471-2261-13-61
  17. CYP2C19, rs4244285. WTSI / EBI, Ensembl Project, release 86. 2016. Accessed November 22, 2016. Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94781359-94782359;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2593607#population\\_freq\\_SAS](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94781359-94782359;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2593607#population_freq_SAS)

Поступила 13.05.16