

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.155.2

**Измажерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е., Шамбатов М.А., Браженко Г.Г., Салов Д.В.**

# Роль полиморфизма гена *T1565C*, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3

В обзоре анализируются современные представления о структурно-функциональных особенностях интегринов у человека; исследования связи между полиморфизмом гена *T1565C*, кодирующего интегрин бета-3 (ITGβ3), тромботических явлений и эффективностью применяемых антитромбоцитарных препаратов; рассмотрена целесообразность исследования на наличие. Анализ проведен на основе публикаций, представленных в базах данных и web-ресурсах: MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, электронной библиотеке eLibrary, охватывающих временной период с 1989 по 2022 г. Критериями включения в обзор являлись статьи на русском и английском языках, результаты когортных и рандомизированных исследований, мета-анализов, систематические обзоры исследуемой проблемы, а также описания клинических случаев. Критериями исключения из выборки послужили исследования с отсутствием четко сформулированных выводов или наличием противоречивых результатов.

**Ключевые слова:** интегрины; тромбоциты; агрегация; *T1565*; интегрин бета-3, ITGβ3; ацетилсалициловая кислота; клопидогрел; двойная антитромбоцитарная терапия

**Для цитирования:** Измажерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е., Шамбатов М.А., Браженко Г.Г., Салов Д.В. Роль полиморфизма гена *T1565C*, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(2): 94-105.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.94-105

**Участие авторов:** Измажерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П. – концепция обзора, отбор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Кадников Л.И. – концепция обзора, отбор публикаций, обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, оформление рукописи для публикации; Испавский В.Е., Шамбатов М.А. – критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи; Браженко Г.Г., Салов Д.В. – обзор публикаций, сбор материала, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, обсуждение результатов. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Измажерова Надежда Владимировна, e-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.03.2023.

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P., Kadnikov L.I., Ispavsky V.E., Shambatov M.A., Brazhenko G.G., Salov D.V.

## The role of the *T1565C* gene polymorphism encoding integrin beta 3 in the development of thrombotic events and its influence on the efficiency of anti-platelet therapy

Ural State Medical University of Ministry of Public Health of the Russian Federation,  
3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

This review describes the main modern provisions on the structural and functional features of integrins in humans; studies of the relationship between polymorphism of the *T1565C* gene encoding integrin beta 3 (ITGβ3), thrombotic events and the effectiveness of antiplatelet drugs used; the expediency of research for the presence of this polymorphism is considered. Data analysis was carried out on the basis of publications presented in databases and web resources: MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, eLibrary, covering the time period from 1989 to 2022. The inclusion criteria for the review were articles in Russian and English, results of cohort and randomized studies, meta-analyses, systematic reviews of the problem under study, as well as descriptions of clinical cases. Exclusion criteria were studies with no clear-cut conclusions or conflicting results.

**Keywords:** integrins; platelets; aggregation; *T1565C*; beta-3 integrin; ITGβ3; acetylsalicylic acid; clopidogrel; dual antiplatelet therapy

**For citation:** Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P., Kadnikov L.I., Ispavsky V.E., Shambatov M.A., Brazhenko G.G., Salov D.V. The role of the *T1565C* gene polymorphism encoding integrin beta 3 in the development of thrombotic events and its influence on the efficiency of anti-platelet therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 94-105. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.94-105

**Author's contribution:** Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P. – the concept of review, selection of publications, critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing an article, approval of the final version of the manuscript for publication; Kadnikov L.I. – the concept of review, selection of publications, review of publications, critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing an article, design of a manuscript for publication; Ispavsky V.E., Shambatov M.A. – critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing an article; Brazhenko G.G., Salov D.V. – review of publications, collection of material, analysis and systematization of literature data, writing an article, discussion of results. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** *Nadezhda V. Izmozherova*, M.D., Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russian Federation, e-mail: nadezhda\_izm@mail.ru.

### Information about authors:

Izmozherova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Popov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Antropova I.P., <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Kadnikov L.I., <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Ispavsky V.E., <https://orcid.org/0000-0001-8152-6474>

Shambatov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 07.03.2023

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

## Введение

Несмотря на широкое внедрение в последние годы ряда высокотехнологичных методов лечения, смертность и инвалидизация вследствие артериальных тромбозов неприемлемо часто осложняет течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В развитии и течении тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний важную роль могут играть генетически детерминированные особенности тромбообразования. Комплексное использование в диагностике результатов генетических исследований и «традиционных» факторов риска развития патологических процессов в органах сердечно-сосудистой системы (таба-

коурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дис- и гиперлипидемия, ожирение, атеросклероз, фибрилляция предсердий, стеноз сонной артерии и её ветвей, малоподвижный образ жизни, старение, принадлежность у мужскому полу и целый ряд других) позволяют повысить эффективность выявления рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетание множественных факторов риска является предпосылкой для развития патологических состояний с синергическими взаимодействиями «ген–ген» и «ген–среда», повышая риск в степени, значительно превышающей алгебраическую сумму влияния отдельных факторов риска [2].

Однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphism — SNP) представляет собой замену одного нуклеотида в некотором положении в геноме в зародышевой линии. SNP определяют различия в восприимчивости носителя минорного аллеля к широкому спектру заболеваний. Тяжесть течения заболевания, скорость развития осложнений, направленность и выраженность ответа на терапевтическое вмешательство, также являются проявлениями комплекса генетических вариаций. Полиморфный маркер rs5918 T>C в гене *ITGB3*, кодирующий  $\beta$  субъединицу гликопротеина  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  представляет собой однонуклеотидную («Т» на «С») замену в хромосоме 17 в позиции 47,283,364 (chr17:47283364; GRCh38.p13) [3–5]. Также, данный аллельный вариант гена *ITGB3* ассоциирован с изменением функциональных особенностей тромбоцитов и имеет связь как с устойчивостью к коррекции антитромбоцитарными препаратами, так и с увеличением риска сердечно-сосудистых событий.

**Структура интегринов.** Интегрины — семейство родственных трансмембранных гетеродимерных (состоящих из комплексов  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц) рецепторов. Каждая субъединица пронизывает цитоплазматическую мембрану и подразделяется на большой внеклеточный домен (около 1600 молекул аминокислот) и 2 небольших цитоплазматических домена (порядка 20–50 молекул аминокислот каждый). Основной функцией интегринов является связывание клетки с веществами внеклеточного матрикса (молекулы коллагена, фибронектина, ламинина и др.). Адгезия рассматривается в качестве основной функции интегринов. Кроме регуляции адгезии клеток, интегрины при связывании лиганда с рецептором передают сигнал через цитоплазматическую мембрану к цитоскелету и индуцируют сигнальные пути внутри клетки по схеме outside-in (снаружи внутрь). В то же время по механизму аллостерического равновесия интегрины обеспечивают передачу внутриклеточных сигналов по схеме inside-out (изнутри наружу) для обеспечения изменений конформации рецептора, динамически регулирующих функциональные способности интегринов [6–8]. Выступая в качестве «механических передатчиков» от наружного клеточного контакта к цитоскелету внутри клетки, подавляющее большинство интегринов (за исключением  $\alpha\beta 4$ ) связано с системой актиновых микрофиламентов, на которую интегрины оказывают регулирующее и модулирующее действие. Особые субмембранные белки, связывающие цитоплазматический домен интегринов с цитоскелетом клетки, многообразны, их взаимодействия с доме-

ном рецептора в цитоплазме и друг с другом представляются довольно сложными [6, 7].

Интегрины являются рецепторами клеточной поверхности, играющими решающую роль, как в адгезии, так и в активации и агрегации тромбоцитов. Рецептор фибриногена представляет собой образующийся на мембране тромбоцита комплекс интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ , составленного из субъединицы интегрин альфа-IIb ( $\alpha\text{IIb}$ , CD41, ITGaIIb) и субъединицы интегрин бета-3 ( $\beta 3$ , CD61, ITG $\beta 3$ ). Субъединица интегрин альфа-IIb известна так же, как мембранный гликопротеин (platelet glycoprotein) GP IIb, а субъединица интегрин бета-3 — как мембранный гликопротеин GP IIIa [7]. Комплекс интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  (GP IIb/IIIa) имеет ключевое значение для агрегации тромбоцитов посредством связывания растворимого фибриногена. Последний способен связываться с  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  и на поверхности мегакариоцитов, стимулируя образование и высвобождение тромбоцитов [9]. Субъединицы  $\alpha\text{IIb}$  и  $\beta 3$  кодируются генами *ITGA2b* и *ITGB3* соответственно [10].

Основной тромбоцитарный интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  обнаруживается в большом количестве на мембранах покоящихся тромбоцитов в неактивированном состоянии. При стимуляции тромбоцитов интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  переходит в активную конформационную форму за счёт сигнализации «inside-out», идущей от ядра клетки к наружной мембране. В конформации, обеспечивающей активное состояние, интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  может связывать собственный основной лиганд фибриноген, фактор фон Виллебранда и фибронектин, что приводит к сильной адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и их агрегации друг с другом [6, 8].

Значимость интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  для процесса гемостаза весьма существенна. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  (например, при тромбастении Гланцмана), приводят к клинически значимым нарушениям в работе свертывающей системы крови. Вещества-антагонисты, препятствующие связыванию интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  с фибриногеном, антитела к интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  или низкомолекулярные соединения, идентифицирующие данный интегрин, являются антитромботическими препаратами высокой эффективности. Активация интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  может инициироваться в результате действия эпинефрина, тромбина, сигнализации через активацию фактора фон Виллебранда, АДФ или коллагеном путём активации гликопротеина VI и интегрин  $\alpha 2\beta 1$  [11, 12].

Находящиеся на тромбоцитарной мембране интегрины являются основной группой рецепторов к внеклеточному матриксу, ответственных за адгезию клеток. Интегрины функционально и структурно связаны

с актиновыми и другими белковыми цитоскелетными молекулами, например, такими как талин и винкулин [8].

Активация интегринов осуществляется после серии последовательных «inside-out» сигнальных событий, что в результате обуславливает связывание двух основных внутриклеточных активаторов интегринов (талина и киндлина) с их цитоплазматическим доменом. Индукция связывания талина с субъединицей цитоплазматического домена интегрин  $\beta$  играет важную роль в активации рецептора  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  и тромбоцита в целом [13]. Киндлины играют важную роль в поддержке активации интегрин, сотрудничая с талином [14]. Основной функциональной изоформой внутри тромбоцитов является киндлин-3. Данная изоформа необходима для интегрин-регулируемых ответов, осуществляемых за счёт связывания киндлина-3 с цитоплазматической частью  $\beta$ -цепи, необходимой для модуляции аффинности интегрин. Доказано, что отсутствие киндлина-3 ведёт к повышению риска кровотечений и иммунологическим нарушениям у человека [15].

В молекуле интегрин цитоплазматические домены  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц являются наиболее значимыми участниками процесса проведения сигнала при адгезии тромбоцитов. Чаще всего белки цитоплазмы взаимодействуют с  $\beta$ -субъединицей интегрин. В этой связи именно  $\beta$ -субъединицу рассматривают в качестве наиболее значимого участника фокальной адгезии, организации цитоскелета и внутриклеточной сигнализации, проходящих при непосредственном участии интегрин. Рецепторы  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$ -субъединиц интегрин, в которых отсутствуют цитоплазматические домены, менее активны в связывании лигандов и обладают сниженной сигнальной функцией [15].

Интегрины опосредуют сигнализацию по одному из основных механизмов сигнальных систем клетки – через каскадные реакции фосфорилирования, катализаторами которых являются внутриклеточные фосфокиназы. Активация тромбоцита стимулирует кластеризацию интегринных рецепторов, что позволяет повысить плотность связей и эффективность адгезии. Процесс кластеризации интегрин приводит к формированию фокальной адгезии, включающей белки цитоскелета, а также приводит к повышению концентрации некоторых фосфокиназ в образовавшихся структурах. Активность фосфокиназ обеспечивает старт поочередного фосфорилирования и осуществления специфических функций внутриклеточных белков. Некоторые подвергающиеся процессу фосфорилирования, в результате запуска такого каскадного сигнального механизма, белки (к примеру, тензин и паксиллин)

напрямую вовлечены в процесс фокальной адгезии. Более того, интегрины инициируют фосфорилирование протеинкиназ, расположенных в зонах фокальной адгезии и считающихся необходимыми для их активации (Abl, FAK, Src и др.) [8].

Таким образом, имеется основание считать, что адгезия напрямую связана с тромбоцитарным цитоскелетом и при отсутствии подобной связи белков адгезии и цитоскелета принципиально представляется бы невозможным процесс прикрепления тромбоцитов к сосудистой стенке в условиях потока крови, так как механическая прочность подобного контакта была бы очень низкой.

**Полиморфизм гена, кодирующего  $\text{ITGB3}$ .** Интегрин  $\beta_3$  или бета-субъединица комплекса  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  (GPIIb/IIIa) – кодируется геном *ITGB3* и представляет собой мембранный белок, обнаруженный в различных тканях, участвующий в опосредованной поверхностью клетки сигнализации и клеточной адгезии. Интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  является рецептором для протромбина, фибриногена, плазминогена, фибронектина, витронектина и тромбоспондина. Интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  (и другие интегрины) распознаёт специфическую последовательность аминокислот Arg-Gly-Asp (аргинилглициласпарагиновая кислота или RGD-последовательность – трипептид, который состоит из L-аргинина, глицина и L-аспарагиновой кислоты) в большом количестве разнообразных молекул-лигандов. Кроме того, интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  способен распознавать специфическую последовательность в гамма-цепи молекулы фибриногена (-H-H-L-G-G-G-A-K-Q-A-G-D-V-) [5–7]. За кодирование интегрин  $\beta_3$  отвечает ген *ITGB3*. Экзоны и интроны гена *ITGB3* содержат большое количество полиморфных областей, одна из которых, как было установлено, связана с развитием патологических процессов сердечно-сосудистой системы. Полиморфизм *T1565C* обусловлен заменой в 1565 положении тимина (T) цитозина (C). Распространенность минорного аллеля *C ITGB3*: 1565 T>C (Leu59Pro) в европейской популяции – от 8 до 15% [16]. Тромбоциты с большей вероятностью склонны к агрегации у носителей минорного аллеля, что теоретически может являться фактором повышенного риска образования тромбов (и развитию тромбоэмболии), ведущего к увеличению вероятности развития сердечно-сосудистых патологических состояний [3, 4].

Носители полиморфизма Leu59Pro, по сравнению с гомозиготами по основным аллелям, имеют большой процент тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин – гликопротеин тромбоцитов, свидетельствующий о статусе активации, что указывает на повышенный риск разрыва атеросклеротической бляшки [10].

Ген человека, кодирующий гликопротеин IIIa, существует в европейской популяции в 8 вариантах, которые различаются последовательностью аминокислот. Чаще всего, он присутствует в виде – Т и С [6]. Полиморфизм гена гликопротеина IIIa вызван точечной заменой нуклеотида (Leu59Pro), что приводит к замене алифатической аминокислоты лейцина (Leu) на гетероциклическую аминокислоту пролин (Pro) в положении 59 и к изменению конформации GPIIb/IIIa. Это, в свою очередь, имеет ассоциацию с повышенной агрегацией тромбоцитов и пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Более сильная связь тромбоцита с фибриногеном за счет бета-субъединицы рецептора фибриногена опосредована наличием аллеля С гликопротеина IIIa [17].

Субъединица GPIIb/IIIa полиморфна, с одиночными аминокислотными заменами, приводящими к ряду стабильных аллельных вариантов [18]. Система диаллельных антигенов TC является одной из наиболее изученных из-за ее участия в аллоиммунитете и является предметом продолжающихся споров, связанных с ее возможной ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями и устойчивостью к антитромбоцитарным агентам [19].

Сообщалось, что данный однонуклеотидный полиморфизм является фактором риска многих типов заболеваний, таких как инфаркт миокарда [23], ишемическая болезнь сердца, диабет 2 типа, астма [24, 25], многие виды рака, включая рак толстой кишки, неходжкинскую лимфому [26], рак молочной железы [27-29], рак яичников [30], рак почки [31] и гиперплазия

эндометрия [41]. Распространенность аллеля С зависит от этнической принадлежности, с частотой примерно 15 на 100 в кавказских популяциях, снижаясь до 1 на 100 в восточных популяциях [30]. Так, в исследовании пациентов из Бангладеш [31] для оценки терапевтического ответа клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты была исследована распространенность полиморфизма TC гена *ITGB3*. Наблюдалось 84,1% гомозиготных (TT), 15,6% гетерозиготных (TC) и только 0,3% мутантных аллеля (CC).

Напротив, в России, у жителей Сибирского региона, была выявлена большая распространенность встречаемости минорного аллеля С гена *ITGB3*. Частота аллеля С у жителей г. Томска соответствовала 14.7%, г. Кемерово - 15.0%, а генотипа CC - 8.8% [32].

Исследование, проведенное в Иране на 132 пациентах, отобранных из 412 пациентов, которые обратились в кардиологические центры больницы Афшар (Йезд, Иран) из-за симптомов инфаркта миокарда в период с 2012 по 2015 год, показало, что аллель Т встречается в 83,9%, а С — в 16,1% случаев [3]. При этом генотипический вариант TT встречается с частотой 74,4%, TC— 18,9%, а CC — 6,7%. Частоты генотипов и аллельных вариантов у пациентов приводятся в таблице.

Было установлено, что тромбоциты, несущие минорный аллель *Leu59Pro* в гене, кодирующем β3-субъединицу интегрина αIIbβ3, характеризуются повышенным риском агрегации и иммуногенными свойствами [38, 39]. Поскольку количество агрегатов тромбоцитов увеличивается у носителей аллеля С с ИБС, интересно

**Частоты генотипов и аллельных вариантов**

**Frequencies of genotypes and allelic variants**

Исследование Study	Популяция Population	N	Генотип (%) Genotype (%)			Аллель (%) Allele (%)		Платформа генотипирования Genotyping platform
			TT	TC	CC	T	C	
(rs5918 SNP)								
Khatami et al. [3]	Иран Iran	254	74.4	18.9	6.7	83.9	16.1	T-ARMS-ПЦП T-ARMS-PCR
Torabi et al. [33]	Иран Iran	200	70	14	16	77	23	ПЦП-RFLP PCR-RFLP
Nikolajevic-Starcevic et al. [34]	Словения Slovenia	342	47	36.8	16.2	65.5	34.5	ПЦП-RFLP PCR-RFLP
Zhang et al. [35]	Китай China	622	96	4	0	98	2	HRM (high-resolution melting analysis)
Yilmaz et al. [36]	Турция Turkey	184	83.7	13	3.3	90.2	9.8	ПЦП-RFLP PCR-RFLP
Bianconi et al. [37]	Австрия Austria	109	79.8	17.4	2.8	88.5	11.5	ПЦП-RFLP PCR-RFLP

определить, связан ли данный полиморфный вариант с ИБС. Предыдущие данные об ассоциации генотипа *TC ITGB3* как с артериальным, так и с венозным тромбозом в различных этнических группах [40, 41] противоречивы [42, 43]. Наличие аллеля *C* связано с повышенной аффинностью связывания с фибриногеном, а также с агрегируемостью тромбоцитов в ответ на адреналин, аденозиндифосфат и коллаген *in vitro* [44]. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что аллельный вариант *C* вызывает измененную чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и повышенную чувствительность к индукторам при агрегации тромбоцитов различными агонистами [45, 46].

В другом исследовании [4] было показано, что полиморфизм rs5918 (*C*) может увеличивать число венозных тромботических событий, причем у лиц женского пола. Так, среди пациенток с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) была рассчитана частота встречаемости носительства *CC* и *TC*. Встречаемость минорного генотипа *CC* в общей популяции составила менее 1%. Кроме того, 50%-ная вероятность первого события ТГВ у пациенток, которые были носителями *CC*, была значительно выше по сравнению с контрольной группой, особенно у молодых пациенток. Этот эффект не наблюдался ни у мужчин, ни у пожилых женщин. Эти результаты показывают, что носительство *CC* может быть одним из факторов риска однократного и повторного возникновения ТГВ у женщин в молодом возрасте [4].

Наличие минорного аллеля *C* у пациентов связано с повышенным риском возникновения острого коронарного синдрома (ОКС). Так, в исследовании, проведенном E. Rapp минорный аллель *C* выявлен у 59 из 158 пациентов с ОКС и у 51 из 199 человек без ОКС [47]. Причем, носители аллеля *C* имели значительно более высокий риск развития ОКС даже после коррекции факторов риска.

Помимо того, что наличие аллеля *C ITGB3* связано с риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ), особенно в молодом возрасте, существуют исследования, подтверждающие его участие в осложненном течении ишемической болезни сердца (ИБС), при котором ИБС сочетается с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией [17].

Смертность от тромботических осложнений болезней сердечно-сосудистой системы у взрослых является стимулом разработки новых методов лечения для снижения функциональной активности тромбоцитов. Циркулирующие тромбоциты поддерживаются в состоянии покоя и активируются в местах повреждения

сосудов с помощью тщательно контролируемых механизмов, тем самым обеспечивая целостность сосудов и не вызывая внутрисосудистого тромбоза. Тромбоциты играют центральную роль в артериальном тромбозе, поэтому процессы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов стали логичными целями для разработки антитромботической терапии [18].

**Антитромботическая терапия.** Антитромботическая терапия является основой лечения ИБС, цереброваскулярных болезней (ЦВБ), заболеваний периферических артерий. Одобренными антитромбоцитарными агентами являются ацетилсалициловая кислота; ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa; антагонисты рецептора P2Y<sub>12</sub>.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел на сегодняшний день являются наиболее изученными и используемыми антитромбоцитарными препаратами при сердечно-сосудистых заболеваниях в качестве двойной антиагрегантной терапии или монотерапии одним из них.

1. **Ацетилсалициловая кислота.** Ацетилсалициловая кислота является хорошо известным базовым антитромбоцитарным агентом для лечения и профилактики ИБС. Она необратимо ацетирует остаток серина в положении 529 в простагландинсинтазе тромбоцитов и ингибирует циклооксигеназный канал (ЦОГ), связанный с агрегацией тромбоцитов. Циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) катализируют превращение арахидоновой кислоты в простагландин H<sub>2</sub>, первый шаг к биосинтезу простаноидов. Следовательно, АСК эффективно снижает выработку простаноидов. Изофермент ЦОГ-1 ингибируется при низких дозах, тогда как ингибирование индуктивного ЦОГ-2 требует более высокой дозы. Клинически АСК широко используется для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеваниями коронарных артерий, периферических сосудов и сосудов головного мозга [48]. Ингибирование ЦОГ-1, осуществляемое ацетилсалициловой кислотой, процесс необратимый. В тромбоцитах почти останавливается синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, а в эндотелиальных клетках снижается синтез простациклина. Простациклин оказывает сосудорасширяющее действие и ингибирует активность тромбоцитов, поэтому снижение его синтеза эндотелием нежелательно. Однако, в отличие от тромбоцита, эндотелиальная клетка имеет ядро, которое позволяет осуществлять синтез нового ЦОГ-1 на фоне приема препарата. Из-за окончательного ингибирования ЦОГ-1 и отсутствия ядра, снижение продукции тромбоксана A<sub>2</sub> в тромбоците сохраняется на протяжении всей его жизни. В условиях приема АСК дисба-

ланс между нормальным уровнем простаглицлина, секретируемым эндотелиальными клетками, и сниженным уровнем тромбосана А2 в тромбоцитах обладает явным антитромботическим эффектом [16].

Авторами из Китая, был проведен крупный мета-анализ, в результате которого было выбрано 35 клинических исследований и включено 19 025 пациентов с ИБС [30]. В одном из разделов, который включал 16 исследований, были описаны ассоциации между полиморфизмом гена *ITGB3* и резистентностью к ацетилсалициловой кислоте 3077 пациентов. Имеющиеся данные позволили также сравнить 2 метода определения функциональной активности тромбоцитов: оптическую агрегометрию (Light Transmission Aggregometry, LTA, анализируется богатая тромбоцитами плазма) и анализ PFA-100 (анализируется цельная кровь) в пункте оказания медицинской помощи. Анализ подгрупп LTA показал значительную однородность между исследованиями, но не выявил значимой связи между носительством аллеля С и резистентностью к АСК. Анализ подгрупп PFA-100 выявил значительную связь между носительством аллеля С и чувствительностью к АСК, но показал существенную гетерогенность между исследованиями. В другом разделе этого мета-анализа были отобраны 4091 пациента с ИБС для изучения ассоциации между генотипом *TC* и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Анализ показал, что носители *TC* имели аналогичный риск смерти по сравнению с *TT*. В результате обнаружили, что нет существенной связи между генотипом *TC* и резистентностью к АСК или полиморфизмом *TC* и худшими клиническими исходами [30].

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Фактически, ацетилсалициловая кислота уменьшает активацию тромбоцитов путем необратимого ацетилирования серина в положении 529 циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и тем самым уменьшает образование тромбосана А2 (ТХА2) в тромбоцитах [49]. Таким образом, эффективное блокирование АСК канала ЦОГ-1 будет снижать агрегацию тромбоцитов вследствие меньшего образования тромбосана А2, даже у носителей С, которые имеют повышенную активность рецептора GPIIb/IIIa [30].

У пациентов с ИБС, получающих АСК, лабораторная (определяемая различными методами *in vitro*) резистентность тромбоцитов к препарату ассоциирована с ранней смертью от сердечно-сосудистых катастроф, что объясняется неэффективностью стандартной профилактики. Так, в мета-анализе, включающем в себя 65 исследований с участием 10729 пациентов, было обнаружено, что распространенность лаборатор-

но определенной резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 24,7%, причем женщины подвержены повышенному риску лабораторно определенной резистентности к аспирину по сравнению с мужчинами с отношением шансов 1,16 [50].

В исследовании, проведенном в китайской популяции, в выборку которого входило 450 пожилых людей, пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от их устойчивости к действию ацетилсалициловой кислоты: группа с устойчивостью (AR) ( $n=236$ ) и группа с чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (AS) ( $n=214$ ) [51]. Результаты показали, что в группе AR 224 участника имели генотип *TT*, а 12 - генотип *TC*. Все пациенты в группе AS имели генотип *TT*. Таким образом, между этими двумя группами была существенная разница в распределении генотипов.

В отечественном исследовании не было выявлено статистически значимой ассоциации между реакцией пациентов на АСК и полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* [52]. Частоты вариантов *TT* (нормальная агрегационная способность тромбоцитов), *TC* (агрегационная способность тромбоцитов умеренно повышена), *CC* (агрегационная способность тромбоцитов высокая) в выборке лиц, у которых отсутствовал ответ на АСК, составили 66,7%, 29,6% и 3,7%, соответственно, в выборке со сниженной эффективностью АСК — 58,8% и 41,2%, (гомозиготы *CC* отсутствовали), а в выборке с нормальным ответом — 63,9% и 36,1% (гомозиготы *CC* отсутствовали).

2. *Ингибиторы рецепторов P2Y<sub>12</sub>*. P2Y<sub>12</sub> представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который связывает аденозиндифосфат (АДФ) и тем самым усиливает устойчивую агрегацию тромбоцитов посредством внутриклеточной активации сигнала и конформационных изменений рецептора GPIIb/IIIa, увеличивая сродство к его основному лиганду, растворимому фибриногену [53]. Доступные в настоящее время ингибиторы P2Y<sub>12</sub> включают 2 семейства: тиенопиридины (клопидогрел и прасугрел), и нуклеозид-нуклеотидные производные (тикагрелор и кангрелор).

Клопидогрел, который является пролекарством, перед связыванием с рецептором P2Y<sub>12</sub> должен быть превращен в активный метаболит, с помощью ферментной системы цитохрома печени P450 [54]. Клопидогрел был предпочтительным P2Y<sub>12</sub> ингибитором в острых условиях в течение многих лет [55]. Он характеризуется отсроченным началом действия, значительной вариабельностью ответа и недостаточной антитромботической активностью у некоторых пациентов, также известной как высокая остаточная реак-

тивность тромбоцитов при лечении [55]. Эти характеристики побудили к разработке более мощных и надежных препаратов, нацеленных на P2Y<sub>12</sub> рецептор: еще один тиенопиринидин – прасугрел проявляет большую биодоступность, более мощный антиагрегационный эффект и меньшую межиндивидуальную вариабельность ответа, чем клопидогрел [56]. Кроме того, он превосходил как клопидогрел, так и тикагрелор в снижении ишемических исходов у пациентов с ОКС, проходящих чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), но не у пациентов с ОКС, находящихся под медицинским наблюдением [55].

В отличие от тиенопиринидинов, нуклеозид–нуклеотидные антагонисты кангрелол и тикагрелол не требуют опосредованной P450 биотрансформации для обратимого связывания с рецептором P2Y<sub>12</sub> и ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Тикагрелор, подобно прасугрелу, проявляет высокую биодоступность и меньшую вариабельность ответа по сравнению с клопидогрелом [56]. Аналог аденозинтрифосфата (АТФ) кангрелол является единственным внутривенно доступным P2Y<sub>12</sub> ингибитором. Он обратимо блокирует рецепторы P2Y<sub>12</sub>, имеет быстрое начало действия – 2 мин, и короткий период полувыведения – от 3 до 5 мин. Введение кангрелора вместе с АСК одобрено для пациентов с ЧКВ без предварительного лечения ингибиторами P2Y<sub>12</sub> [55].

Систематический обзор, включающий 9 исследований, в котором анализировалось влияние полиморфизма *ITGB3* на эффективность антагонистов P2Y<sub>12</sub> клопидогрела, определил следующие результаты. В 3 исследованиях, включавших 100 резистентных к клопидогрелу и 212 чувствительных к клопидогрелу пациентов с ишемической болезнью сердца, наблюдалась резистентность к клопидогрелу у субъектов, несущих аллель *C*. Из остальных 6 исследований в одном сообщалось о положительной связи между носительством аллеля *C* и устойчивостью к клопидогрелу, и в 1 сообщалось об отрицательной ассоциации, а в остальных не удалось выявить какой-либо ассоциации [57].

Индивидуальная вариабельность реакции на клопидогрел известна, но ее механизм плохо изучен. J. Dropinski и др. также исследовали данную взаимосвязь [58]. Клопидогрел (75 мг/сут; 2 нед) назначали 48 пациентам с ишемической болезнью сердца. Время кровотечения, образование тромбина в месте микрососудистого повреждения, функция тромбоцитов при высоком сдвиговом усилии при использовании PFA-100 с картриджом АДФ, маркеры активации тромбоцитов (P-селектин и детектируемый антителом PAC-1 сайт

связывания фибриногена на комплексе GPIIb/IIIa), изучались как до, так и после лечения клопидогрелом. Помимо спонтанной активации тромбоцитов определяли активацию, индуцированную 0,02 мкМ и 1 мкМ АДФ. Полиморфизм гликопротеина IIIa оценивали с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Авторы идентифицировали 32 гомозиготы *TT*, 15 гетерозигот *TC* и одну гомозиготу *CC*. В результате исследования была выявлена исходно более высокая активность тромбоцитов у носителей аллеля *C* в сравнении с гомозиготами *TT*. На фоне клопидогреля подавление активности тромбоцитов также было выражено в большей степени у пациентов, имевших *C*. Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца антиагрегационный эффект клопидогреля более выражен у лиц – носителей аллеля *C*, чем у гомозигот *TT* [58].

Исследований, в которых рассматривается эффективность прасугрела или тикагрелора в связи у пациентов с различными аллельными вариантами гена *ITGB3* найдено не было.

**3. Антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.** Антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa являются лиганд-миметическими молекулами, которые не дают связываться фибриногену с активированными тромбоцитами и тем самым непосредственно ингибируют агрегацию тромбоцитов [59]. В настоящее время широко известны 3 ингибитора GPIIb/IIIa: тирофибан, абциксимаб и эптифибатид. Абциксимаб представляет собой гуманизированный антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела мыши. Эптифибатид представляет собой циклический гептапептид, а тирофибан – непептидную малую молекулу -- оба имитируют фибриноген-связывающую последовательность в GP IIb/IIIa. Все 3 препарата вводятся внутривенно, и из-за высокого риска кровотечения их клиническое применение ограничено пациентами с ОКС с высокой тромботической нагрузкой [55].

Рецепторы фибриногена GP IIb/IIIa, количество которых достигает десятков тысяч копий на поверхности каждого тромбоцита, играют ключевую роль в адгезии и агрегации тромбоцитов. Поэтому фармакологическое блокирование данных рецепторов как путем необратимого связывания абциксимаба, так и путем конкурентных малых молекул (тирофибан и эптифибатид) вызывает в последние десятилетия большой интерес [60].

Ингибиторы GP IIb/IIIa, фактически продемонстрировали преимущества в клиническом исходе у пациентов с острым инфарктом миокарда, в сложных плановых процедурах чрескожного коронарного вме-

шательства (ЧКВ) и нарушениях острого мозгового кровообращения [61, 62]. Тем не менее, обнаружилось наличие индивидуальных вариаций в ответе на абциксимаб, что может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям [63].

Изучение влияния полиморфизма гена *ITGB3* на ингибирование агрегации тромбоцитов после введения ингибиторов Gp IIb/IIIa было проведено у 80 пациентов, перенесших плановую коронарную реваскуляризацию и получавших ингибиторы GpIIb/IIIa (болюсная и эндовенозная инфузия; 40 пациентов с абциксимабом и 40 пациентов с эптифибатином или тирофибаном). Не выявлено влияния полиморфизма гена *ITGB3* на ингибирование агрегации тромбоцитов после введения абциксимаба или малых молекул (тирофибана и эптифибатид). Конкурентные антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, такие как тирофибан или эптифибатид, обладают сходным эффектом с абциксимабом, но отличаются по фармакокинетике, поскольку их блокирование может быть отменено с увеличением концентрации фибриногена. Вместе с тем исследование показало, что рестеноз стента более часто обнаруживался у носителей аллеля *C* [60]. Работа, проведенная Ernst NM et al, показала, что у носителей данного аллеля более низкий порог агрегации в ответ на адреналин, АДФ и, возможно, другие агонисты, таким образом, тромбогенная среда при острых коронарных ишемических синдромах может усиливаться, при наличии *C* [64].

Причиной того, что исследование [60] не выявило влияния полиморфизма гена *ITGB3* на ингибирование агрегации тромбоцитов абциксимабом, тирофибаном и эптифибатином, возможно, заключается в особенностях транспорта GP IIb-IIIa в клетке. Данный рецептор менее эффективно транспортируется к поверхности мембраны, предпочтительно направляясь во внутренний пул, где он может быть защищен от ингибирования абциксимабом, но доступен для рекрутирования с помощью соответствующего стимула, в частности, тромбина, образующегося во время коронарных вмешательств или при спонтанном разрыве атеросклеротических бляшек [64]. Кроме того, поскольку внутренние рецепторы Gp IIb/IIIa часто связаны с фибриногеном, их экспозиция может привести к образованию тромбоцитов, праймированных связанным фибриногеном и невосприимчивых к ингибированию абциксимабом [65].

**4. Двойная антитромбоцитарная терапия.** Двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой формирует современный стандарт медицинской помощи при лечении пациен-

тов с ОКС и пациентов после имплантации стента [1]. Несмотря на адекватную двойную антитромбоцитарную терапию, сердечно-сосудистые катастрофы могут происходить у лиц с резистентностью тромбоцитов к терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, а также с лежащим в их основе генетическим разнообразием.

Исследование V. Arya и соавт. [66] посвящено определению ассоциации между полиморфизмами генов, кодирующих GPIIb/IIIa, а также CYP2C19, CYP3A5 (изоферменты цитохрома P450) и резистентностью тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелю в когорте пациентов индийской этнической принадлежности. Тестирование функции тромбоцитов методом оптической агрегометрии было проведено у 72 пациентов с ИБС/ОКС, которые были стабильны на двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловая кислота 150 мг). Для определения базовых уровней агрегации исследование проводилось также у 72 пациентов контрольной группы.

Резистентность к клопидогрелу определялась, как понижение агрегации тромбоцитов до менее 10% от исходного уровня в ответ на АДФ 10 мкМ, а частичная реактивность (сниженная чувствительность) - как понижение агрегации до 30% от исходного уровня. На основании этих критериев 1,4% оказались устойчивыми к клопидогрелу, 50% пациентов имели сниженную чувствительность к препарату. Распределение генотипов полиморфизма *T1565C* было следующим: гомозиготный нормальный *TT* -- 73,6%, гетерозиготный *TC* - 23,6% и гомозиготный минорный *CC* - 2,7%. Частоты для аллелей *T* и *C* составили 85,4% и 14,6% соответственно. Была обнаружена ассоциация между минорным гомозиготным генотипом и сниженной чувствительностью к клопидогрелу ( $p = 0,03$ ). Исследование показало, что у пациентов, адекватно отвечающих на терапию и контрольной группой частоты мутантных аллелей всех четырех полиморфизмов гена, кодирующего GPIIb/IIIa, были почти одинаковыми. В то же время среди пациентов со сниженным ответом на терапию, получающих клопидогрел, значительно выше была встречаемость аллеля *C*, что указывает на роль, которую могут играть полиморфизмы генов в неадекватном ответе на терапию. Исследование так же показало, значительную связь между резистентностью к клопидогрелу и генетическими вариантами изофермента CYP2C1 цитохрома P450, участвующего метаболизме данного препарата [66].

В другом исследовании не было выявлено влияния полиморфного маркера rs5918 на ингибирование

тромбоцитов клопидогрелем, но наличие данного аллеля снижало чувствительность к АСК. Совместное применение клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой значительно улучшало исход у пациентов с минорным гомозиготным генотипом и острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами, получающими только ацетилсалициловую кислоту, именно за счет клопидогреля, учитывая, что действие АСК на тромбоциты модифицируется однонуклеотидным полиморфизмом гликопротеина IIIa [67].

### Заключение

Анализ данных литературы о связи между полиморфизмом маркера T1565C гена *ITGB3* и действием антитромбоцитарных препаратов показал, что ассоциация между полиморфизмом данного гена и резистентностью к антитромбоцитарным лекарственным средствам, является противоречивым и спорным вопросом, требующим дальнейшего изучения.

### Литература

(п.п. 1-4; 8-16; 18-28; 30; 31; 33-51; 53-55; 57-67 см.

### References)

1. Гергесова Е.Е. Функции тромбоцитов, полиморфизм генов *Leu33-Pro GpIIIa*, *C807-T GpIa* и система *AB0* в норме и патологии. *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы V Всероссийской конференции*. 2011: 129-30.
2. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С. Мембранные рецепторы: функции и полиморфизм. *Вестник ВОГиС*. 2006; 10(3): 553-64.
3. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с.
4. Зотова Т. Ю., Мяндина Г. И., Фролов В. А., Комарова А. Г., Зотов А. К. Влияние полиморфизма гена *itgb3* на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина*. 2013; 91(8): 22-4.
5. Серегина П.Е., Тотчиев Г.Ф., Панова Е.А. Прогностическая значимость аллелей *pla1/a2* гена гликопротеида *GPIIIa* при гиперпластических процессах эндометрия. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009; (5): 154-61.
6. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И., Маркова В.В., Кулиш Е.В., Салахов Р.Р. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов *Leu33Pro* и *Leu66Arg* гена *ITGB3* у жителей Сибирского региона. *Генетика*. 2013; 49(8): 1008-12. DOI: 10.7868/S0016675813070059
7. Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *ITGB3*, *P2RY12*, *CYP2C19* с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. *Терапевтический архив*. 2017; 89(5): 74-8. DOI: 10.17116/terarkh201789574-78
8. Лагута П.С., Панченко Е.П. Место прасугрела среди других ингибиторов *P2Y12*-рецепторов тромбоцитов. *Атеротромбоз*. 2017; (2): 43-52. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-2-43-52

### References

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0
3. Khatami M., Heidari M.M., Soheilyfar S. Common rs5918 (*PIA1/A2*) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016; 1(1): e9-e15. DOI: 10.5114/amsad.2016.59587
4. Komsa-Penkova R., Golemanov G., Tsankov B., Ivanov P., Beshchev L., Tonchev P. Rs5918/*ITGB3* Polymorphism, Smoking, and BMI as Risk Factors for Early Onset and Recurrence of DVT in Young Women. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(6): 585-95. DOI: 10.1177/1076029615624778
5. Gergesova E.E. *Platelet functions, polymorphism of genes Leu33-Pro GPIIIa, C807-T GPIa and ABO system in norm and pathology. [Klinicheskaya gemostaziologiya i gemoreologiya v serdечно-sosudistoy khirurgii: Materialy V Vserossiyskoy konferentsii]*. 2011: 129-30. (In Russian)
6. Voronina E.N., Filipenko M.L., Sergeevichev D.S., Pikalov I.V. Platelet membrane glycoprotein receptors: functions and polymorphism. *Vestnik VOGiS*. 2006; 10(3): 553-64. (In Russian)
7. Mazurov A.V. *Physiology and pathology of platelets. [Fiziologiya i patologiya trombocitov]*. GJeOTAR-Media; 2011. (In Russian)
8. Horton E.R., Humphries J.D., James J., Jones M.C., Askari J.A., Humphries M.J. The integrin adhesome network at a glance. *Journal of cell science*. 2016; 129(22): 4159-63. DOI: 10.1242/jcs.192054
9. Larson M.K., Watson S.P. Regulation of proplatelet formation and platelet release by integrin alpha IIb beta3. *Blood*. 2006; 108(5): 1509-14. DOI: 10.1182/blood-2005-11-011957
10. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S., Bradshaw P.T., Wagenknecht L.E., Boerwinkle E., et al. Association of the platelet *GPIIb/IIIa* polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2011; 216(1): 151-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038
11. Grainger J.D., Thachil J., Will A.M. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*. 2018; 182(5): 621-632. DOI: 10.1111/bjh.15409
12. Iqbal I., Farhan S., Ahmed N. Glanzmann thrombasthenia: A clinicopathological profile. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016; 26(8): 647-50. PMID: 27539755
13. Lagarrigue F., Paul D.S., Gingras A.R., Valadez A.J., Sun H., Lin J., et al. Talin-1 is the principal platelet Rap1 effector of integrin activation. *Blood*. 2020; 136(10): 1180-90. DOI: 10.1182/blood.2020005348
14. Gao J., Huang M., Lai J., Mao K., Sun P., Cao Z., et al. Kindlin supports platelet integrin  $\alpha IIb\beta 3$  activation by interacting with paxillin. *J Cell Sci*. 2017; 130(21): 3764-75. DOI: 10.1242/jcs.205641
15. Heemskerk J.W., Mattheij N.J., Cossemans J.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(1): 2-16. DOI: 10.1111/jth.12045
16. Eizayaga F.X., Belon P., Desplat V., Ageujouf O., Doutremepuich C. Effects of Ultra-Low-Dose Aspirin in Thrombosis and Haemorrhage. *Homeopathy*. 2019; 108(3): 158-68. DOI: 10.1055/s-0038-1677495
17. Zotova T.Yu., Myandina G.I., Frolov V.A., Komarova A.G., Zotov A.K. The influence of *itgb3* gene polymorphism on the frequency

- of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaja medicina*. 2013; 91(8): 22-4. (In Russian)
18. Hook K.M., Bennett J.S. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; (210): 199-223. DOI: 10.1007/978-3-642-29423-5\_8
  19. Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest*. 1989; 83(5): 1778-81. DOI: 10.1172/JCI114082
  20. 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; 9(7): e101518. DOI: 10.1371/journal.pone.0101518
  21. Zimrin A.B., Gidwitz S., Lord S., Schwartz E., Bennett J.S., White G.C., et al. The genomic organization of platelet glycoprotein IIIa. *J Biol Chem*. 1990; 265(15): 8590-5. PMID: 2341395.
  22. Mikkelsen J., Perola M., Laippala P., Penttilä A., Karhunen P.J. Glycoprotein IIIa PI(A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(4): 1317-23. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00871-8
  23. Cerhan J.R., Ansell S.M., Fredericksen Z.S., Kay N.E., Liebow M., Call T.G., et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007; 110(13): 4455-63. DOI: 10.1182/blood-2007-05-088682
  24. Bojesen S.E., Kjaer S.K., Høgdall E.V., Thomsen B.L., Høgdall C.K., Blaakaer J., et al. Increased risk of ovarian cancer in integrin beta3 Leu33Pro homozygotes. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(4): 945-52. DOI: 10.1677/erc.1.01083 PMID: 16322334.
  25. Langsenlehner U., Renner W., Yazdani-Biuki B., Eder T., Wascher T.C., Paulweber B., et al. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 97(1): 67-72. DOI: 10.1007/s10549-005-9089-4
  26. Jin Q., Hemminki K., Grzybowska E., Klaes R., Söderberg M., Försti A. Re: Integrin beta3 Leu33Pro homozygosity and risk of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(3): 234-5; author reply 235. DOI: 10.1093/jnci/djh032
  27. Wang-Gohrke S., Chang-Claude J. Re: Integrin beta3 Leu33Pro homozygosity and risk of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(10): 778-9; author reply 779-80. DOI: 10.1093/jnci/dji135
  28. Kallio J.P., Mikkelsen J., Tammela T.L., Karhunen P.J., Kellokumpu-Lehtinen P. Genetic variation in platelet integrin alpha-beta (GPIIb/IIIa) and the metastatic potential of renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2006; 98(1): 201-4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06196.x
  29. Seregina P.E., Totchiev G.F., Panova E.A. Prognostic significance of plal/a2 alleles of the GPIIIa glycoprotein gene in endometrial hyperplastic processes. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Serija: Medicina*. 2009; (5): 154-61. (In Russian)
  30. Wang J., Liu J., Zhou Y., Wang F., Xu K., Kong D., et al. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 13177. DOI: 10.1038/s41598-019-49123-y
  31. Islam M.R., Nova T.T., Momenuzzaman N., Rabbi S.N.I., Jahan I., Binder T., et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Med*. 2021; 9: 20503121211042209. DOI: 10.1177/20503121211042209
  32. Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minajcheva L.I., Markova V.V., Kulish E.V., Salahov R.R., et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg of the ITGB3 gene in residents of the Siberian region. *Genetika*. 2013; 49(8): 1008-12. (In Russian). DOI: 10.7868/S0016675813070059
  33. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A.H., Akhondi M.M., Hadavi R., et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil*. 2012; 13(2): 89-94. PMID: 23926530
  34. Nikolajevic-Starcevic J., Petrovic M.G., Petrovic D. A1/A2 polymorphism of the glycoprotein IIIa gene and diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 39(7): 665-72. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2011.02520.x
  35. Zhang Y., Han Y., Dong L., Yu H., Cheng L., Zhao X., et al. Genetic variation of ITGB3 is associated with asthma in Chinese Han children. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56914. DOI: 10.1371/journal.pone.0056914
  36. Yilmaz U., Zeybek U., Kahraman O.T., Kafadar A.M., Toptas B., Yamak N., et al. Investigation of ICAM-1 and beta3 integrin gene variations in patients with brain tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(10): 5929-34. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5929
  37. Bianconi D., Schuler A., Pausz C., Geroldinger A., Kaider A., Lenz H.J., et al. Integrin beta-3 genetic variants and risk of venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *Thromb Res*. 2015; 136(5): 865-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.08.010
  38. Franchini M., Peyvandi F., Mannucci P.M. The genetic basis of coronary artery disease: from candidate genes to whole genome analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008; 18(5): 157-62. DOI: 10.1016/j.tcm.2008.04.003
  39. Ozaki K., Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease. *J Hum Genet*. 2016; 61(1): 71-7. DOI: 10.1038/jhg.2015.70
  40. Preuss M., König I.R., Thompson J.R., Erdmann J., Absher D., Asimes T.L., et al. Design of the coronary artery disease genome-wide replication and meta-analysis (CARDIoGRAM) study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(5): 475-83. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.899443
  41. Musunuru K., Kathiresan S. HapMap and mapping genes for cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008; 1(1): 66-71. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.813675
  42. Feng D., Lindpaintner K., Larson M.G., Rao V.S., O'Donnell C.J., Lipinska I., et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(4): 1142-7. DOI: 10.1161/01.atv.19.4.1142
  43. Vijayan K.V., Liu Y., Dong J.F., Bray P.F. Enhanced activation of mitogen-activated protein kinase and myosin light chain kinase by the Pro33 polymorphism of integrin beta 3. *J Biol Chem*. 2003; 278(6): 3860-7. DOI: 10.1074/jbc.M208680200
  44. Goodall A.H., Curzen N., Panesar M., Hurd C., Knight C.J., Ouweland W.H., et al. Increased binding of fibrinogen to glycoprotein IIIa-proline33 (HPA-1b, PIA2, Zwb) positive platelets in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 1999; 20(10): 742-7. DOI: 10.1053/eurh.1998.1203
  45. Papp E., Havasi V., Bene J., Komlosi K., Czopf L., Magyar E., et al. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005; 39(6): 1013-8. DOI: 10.1345/aph.1E227
  46. Cooke G.E., Liu-Stratton Y., Ferketich A.K., Moeschberger M.L., Frid D.J., Magorien R.D., et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(3): 541-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.034

47. Papp E., Havasi V., Bene J., Komlosi K., Czopf L., Magyar E., et al. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother.* 2005; 39(6): 1013-8. DOI: 10.1345/aph.1E227
48. Lim J.W., Chee S.X., Wong W.J., He Q.L., Lau T.C. Traditional Chinese medicine: herb-drug interactions with aspirin. *Singapore Med J.* 2018; 59(5): 230-9. DOI: 10.11622/smedj.2018051
49. Tacconelli S., Contursi A., Falcone L., Mucci M., D'Agostino I., Fullone R., et al. Characterization of cyclooxygenase-2 acetylation and prostanoid inhibition by aspirin in cellular systems. *Biochem Pharmacol.* 2020; 178: 114094. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114094
50. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M., et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020; 11(2): 124-34. DOI: 10.22088/cjim.11.2.124
51. Wang B.Y., Tan S.J. Platelet glycoprotein IIIa gene polymorphism (Leu33Pro) and aspirin resistance in a very elderly Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(6): 389-93. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0433
52. Muslimova Je.F., Afanas'ev S.A., Rebrova T.Ju., Sergienko T.N., Repin A.N. Association of polymorphisms of ITGB3, P2RY12, CY-P2C19 genes with platelet functional activity in patients with coronary heart disease on the background of two-component antiplatelet therapy. *Terapevticheskij arhiv.* 2017; 89(5): 74-8. (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789574-78
53. Rozalski M., Nocun M., Watala C. Adenosine diphosphate receptors on blood platelets: potential new targets for antiplatelet therapy. *Acta Biochim Pol.* 2005; 52(2): 411-5. PMID: 15912207.
54. Jiang X.L., Samant S., Lesko L.J., Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(2): 147-66. DOI: 10.1007/s40262-014-0230-6
55. Tscharre M., Michelson A.D., Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020; 25(3): 191-200. DOI: 10.1177/1074248419899314
56. Laguta P.S., Panchenko E.P. Niche of prasugrel among other platelet p2y12-receptor inhibitors. *Aterotromboz.* 2017; (2): 43-52. (In Russian). DOI: 10.21518/2307-1109-2017-2-43-52
57. Floyd C.N., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(3): 446-57. DOI: 10.1111/bcp.12204
58. Dropinski J., Musial J., Jakiela B., Wegrzyn W., Sanak M., Szczeklik A. Anti-thrombotic action of clopidogrel and P1(A1/A2) polymorphism of beta3 integrin in patients with coronary artery disease not being treated with aspirin. *Thromb Haemost.* 2005; 94(6): 1300-5. PMID: 16411409
59. Tummala R., Rai M.P. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. 2022. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32119263
60. Verdoia M., Pergolini P., Camaro C., Restifo M., Rolla R., Schaffer A., et al. PIA(1)/PIA(2) polymorphism does not influence response to Gp IIb-IIIa inhibitors in patients undergoing coronary angioplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(4): 411-8. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835d546e
61. Hu X., Wang W., Ye J., Lin Y., Yu B., Zhou L., et al. Effect of GP IIb/IIIa inhibitor duration on the clinical prognosis of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction with no-/slow-reflow phenomenon. *Biomed Pharmacother.* 2021; 143: 112196. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112196
62. Zhu X., Cao G. Safety of Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors Used in Stroke-Related Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620942594. DOI: 10.1177/1076029620942594
63. Ernst N.M., Suryapranata H., Miedema K., Slingerland R.J., Ottervanger J.P., Hoorntje J.C., et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(6): 1187-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.050
64. Gawaz M., Ruf A., Pogatsa-Murray G., Dickfeld T., Rüdiger S., Taubitz W., et al. Incomplete inhibition of platelet aggregation and glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade by abciximab: importance of internal pool of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *Thromb Haemost* 2000; 83(6): 915-22. PMID: 10896249.
65. Wencel-Drake J.D., Boudignon-Proudhon C., Dieter M.G., Criss A.B., Parise L.V. Internalization of bound fibrinogen modulates platelet aggregation. *Blood.* 1996; 87(2): 602-12. PMID: 8555482.
66. Arya V., Mahajan P., Saraf A., Mohanty A., Sawhney J.P., Bhargava M. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with Aspirin and Clopidogrel Resistance in a cohort of Indian patients with Coronary Artery Disease. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37(6): 809-18. DOI: 10.1111/ijlh.12416
67. Cooke G.E., Liu-Stratton Y., Ferketich A.K., Moeschberger M.L., Frid D.J., Magorien R.D., et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(3): 541-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.034

**Сведения об авторах:**

**Изможерова Надежда Владимировна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии;

**Попов Артем Анатольевич**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. госпитальной терапии и скорой медицинской помощи;

**Антропова Ирина Петровна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМУ;

**Кадников Леонид Игоревич**, аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии

**Испавский Владислав Евгеньевич**, аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии;

**Шамбатов Мураз Акбар оглы**, аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии;

**Браженко Герман Германович**, студент леч. проф. факультета;

**Салов Дмитрий Викторович**, студент леч. проф. факультета.