

УДК 616.12-009.72:616.12-005.4-039.35-02

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-18-27

Т. П. ПРОНЬКО, В. А. СНЕЖИЦКИЙ, О. В. ГОРЧАКОВА,  
М. Л. ГЛАДКИЙ, А. В. КОПЫЦКИЙ

## Клинические и генетические факторы, ассоциированные с риском повторных ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь  
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80  
E-mail: tanya\_pronko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.21 г.; принята к печати 16.07.21 г.

### Резюме

**Цель** – оценка клинических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития повторных ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН). **Материалы и методы.** Обследованы 100 пациентов со ССН, за которыми проводилось динамическое наблюдение  $15,3 \pm 8,3$  месяца. Пациенты разделены на подгруппы (ПГ): ПГ1 (n=51) – лица без событий; ПГ2 (n=49) – лица с повторными ишемическими событиями (госпитализация из-за развития болевого синдрома, повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда (ИМ), инфаркт головного мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин); ПГВ (n=11) – лица с «большими» повторными ишемическими событиями (повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин); ПГГ (n=89) – лица без «больших» событий. Полученные данные обследований (общеклинических, агрегометрии, полиморфизма генов тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (T1565C), тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T), АДФ-рецептора тромбоцитов P2RY12, H1/H2 (T744C)) проанализированы с использованием программы «STATISTICA 10.0». **Результаты.** В ПГ2 преобладали мужчины ( $\chi^2=9,2$ ;  $p<0,01$ ), чаще встречался перенесенный ранее ИМ ( $\chi^2=4,8$ ;  $p<0,05$ ), было имплантировано большее число стентов ( $2,4 \pm 1,9$  против  $1,7 \pm 1,1$ ,  $p<0,05$ ), были выше значения TRAP-test ( $p<0,05$ ) по сравнению с ПГ1. В ПГВ было имплантировано большее число стентов ( $3,1 \pm 2,2$  против  $1,61 \pm 1,57$ ,  $p<0,05$ ), чаще встречалось носительство генотипа ТС гена ITGB3, ( $p<0,05$ ), чаще встречалась комбинация мутаций генов ITGB3 и P2RY12 ( $p<0,05$ ) по сравнению с ПГГ. Построено уравнение логистической регрессии, включающее в себя наличие сахарного диабета, число тромбоцитов в общем анализе крови, значения ASPI-test, носительство аллеля 1565C гена ITGB3, число имплантированных стентов, позволяющее определить вероятность развития «больших» повторных ишемических событий с порогом отсеивания по линейному предиктору  $LP_0=0,0965$ , с чувствительностью 81,82 %, специфичностью 78,48 %, общей точностью 78,89 %. **Выводы.** Факторами, ассоциированными с развитием повторных ишемических событий, являются мужской пол, перенесенный ранее ИМ, большее число имплантированных стентов, высокие значения TRAP-test. Факторами, ассоциированными с развитием повторных «больших» ишемических событий, являются большее число имплантированных стентов, носительство генотипа ТС гена ITGB3, носительство комбинации мутаций полиморфного локуса H1/H2 гена P2RY12 и полиморфного локуса T1565C гена ITGB3, наличие сахарного диабета, число тромбоцитов в общем анализе крови, значения ASPI-test.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, прогноз, агрегация тромбоцитов, полиморфизм генов

**Для цитирования:** Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Горчакова О. В., Гладкий М. Л., Копыцкий А. В. Клинические и генетические факторы, ассоциированные с риском повторных ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(3):18–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-18-27.

UDC 616.12-009.72:616.12-005.4-039.35-02

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-18-27

T. P. PRONKO, V. A. SNEZHITSKY, O. V. GORCHAKOVA,  
M. L. GLADKY, A. V. KOPYTSKI

## Clinical and genetic factors associated with the risk of recurrent ischemic events in patients with stable stenocardia

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus  
80, street Gorky, 80, Grodno, Republic of Belarus, 230009  
e-mail: tanya\_pronko@mail.ru

Received 11.03.21; accepted 16.07.21

### Summary

**The aim** of the study was to assess the clinical and genetic factors associated with the risk of recurrent ischemic events in patients with stable stenocardia (SS). **Materials and methods.** A total of 100 patients with SS were examined and followed-up

for 15.3±8.3 months. The patients were divided into subgroups (SG): SG1 (n=51) – persons without events, SG2 (n=49) persons with recurrent ischemic events (hospitalization due to the development of pain syndrome, re-stenting due to stent restenosis, myocardial infarction, cerebral infarction and death from cardiovascular causes), SGB (n=11) – persons with «major» recurrent ischemic events (re-stenting due to stent restenosis, myocardial infarction, cerebral infarction and death from cardiovascular causes), SGG (n=89) – persons without «major» events. The obtained survey data (general clinical, aggregometry, polymorphism of genes of platelet fibrinogen receptor ITGB3 (T1565C), platelet collagen receptor ITGA2 (C807T), ADP platelet receptor P2RY12, H1/H2 (T744C)) were analyzed using the STATISTICA 10.0 software. **Results.** In SG2, men predominated ( $\chi^2=9.2$ ;  $p<0.01$ ), past MI was more common ( $\chi^2=4.8$ ;  $p<0.05$ ), more stents were implanted ( $2.4\pm1.9$  versus  $1.7\pm1.1$ ,  $p<0.05$ ), TRAP-test values were higher ( $p<0.05$ ) compared to SG1. In SGB, greater number of stents were implanted ( $3.1\pm2.2$  versus  $1.61\pm1.57$ ,  $p<0.05$ ), the carriage of the TC genotype of the ITGB3 gene was more common, ( $p<0.05$ ), a combination of gene mutations ITGB3 and P2RY12 was more common, ( $p<0.05$ ) compared to SGG. A logistic regression equation was constructed, including the presence of diabetes mellitus, the number of platelets in the blood test, the ASPI-test values, the carriage of the 1565C allele of the ITGB3 gene, the number of stents implanted, which makes it possible to determine the likelihood of developing «major» recurrent ischemic events with a cut-off threshold  $LP_0=0.0965$ , with sensitivity – 81.82 %, specificity – 78.48 %, overall accuracy – 78.89 %. **Conclusions.** The factors associated with the development of recurrent ischemic events are: male sex, previous MI, a greater number of implanted stents, and high TRAP-test values. The factors associated with the development of recurrent «major» ischemic events are: a greater number of implanted stents, carriage of the TC genotype of the ITGB3 gene, carriage of a combination of mutations of the H1/H2 polymorphic locus of the P2RY12 gene and the T1565C polymorphic locus of the ITGB3 gene, diabetes mellitus, the number of platelets in blood test, ASPI-test values.

**Keywords:** stable stenocardia, prognosis, platelet aggregation, gene polymorphism

**For citation:** Pronko T. P., Snezhitsky V. A., Gorchakova O. V., Gladky M. L., Kapytski A. V. Clinical and genetic factors associated with the risk of recurrent ischemic events in patients with stable stenocardia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(3):18–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-18-27.

## Введение

Течение атеросклеротического процесса характеризуется фазами стабильности и нестабильности, внезапным изменением клинической картины. Классические факторы риска атеросклероза (мужской пол, недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, семейная история коронарного атеросклероза, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), а также предшествующее проявление ишемической болезни сердца (ИБС), сочетание с выраженностью ишемии, вазоспазма и микроваскулярной дисфункции, наличие коморбидных заболеваний отягощают прогноз хронической ИБС в отношении развития повторных ишемических событий [1].

Тромбоциты также играют значительную роль в инициации и развитии атеросклеротического повреждения и во многих случаях являются важнейшим патогенетическим механизмом кардиальных осложнений [2]. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) P2RY12 тромбоцитов – Клопидогрелем – является основополагающей для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). При этом фармакологический ответ на АСК и Клопидогрель отличается значительной вариабельностью (5–48 % и 20–30 % соответственно), что ассоциировано с высоким риском развития повторных ишемических событий [3, 4]. Вариабельность действия АСК и Клопидогреля многогранна и обусловлена сочетанием биологических, клинических, генетических и фармакологических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов [5, 6].

Основными рецепторами тромбоцита, участвующими в активации клетки и формировании тромба, являются АДФ-рецепторы, рецепторы к коллагену, рецепторы к фибриногену. Согласно литературным

данным, олигонуклеотидный полиморфизм C807T гена тромбоцитарного рецептора коллагена (ITGA2), T1565C гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), аллельные варианты H1/H2-генотипа АДФ-рецептора тромбоцитов (P2RY12) могут быть связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, послеоперационных тромбозов [7].

**Цель** исследования – оценка клинических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития повторных ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

## Материалы и методы исследования

В исследование включены 100 пациентов со ССН, функциональный класс I–III, от 40 до 72 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации.

Критерии включения: наличие ССН, прием ДАТТ, информированное согласие на участие в исследовании.

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

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов подвергались 89 пациентов, 11 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов.

У 60 (67,4 %) пациентов стенты были с лекарственным покрытием, у 29 (32,6 %) – без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали бета-блокаторы (Бисопролол 5–10 мг или Метопролол 50–100 мг), ингибиторы АПФ (Лизиноприл 5–20 мг или Рамиприл 5–10 мг), статины (Аторвастатин 10–20 мг или Розувастатин 5–20 мг), Молсидомин при болях за грудиной, АСК 75 мг, Клопидогрель 75 мг. Часть пациентов (70 человек) получали лансопразол 30 мг.

За пациентами со ССН проводилось динамическое наблюдение (длительность –  $15,3 \pm 8,3$  месяца). Оценивалось развитие повторных ишемических событий (госпитализация из-за развития болевого синдрома, повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда (ИМ), инфаркт головного мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин). После сбора сведений у пациентов и анализа их медицинской документации мы разделили испытуемых на две подгруппы (ПГ): ПГ1 (n=51) составили лица, у которых не было повторных ишемических событий; подгруппу ПГ2 (n=49) – лица, у которых за период наблюдения произошло одно из нижеперечисленных повторных ишемических событий: 38 пациентам потребовалась госпитализация в связи с развившимся болевым синдромом, 5 – повторное стентирование в связи с рестенозом стента, у 3 развился инфаркт миокарда (ИМ), у 2 пациентов развился ишемический инфаркт головного мозга, 1 пациент умер.

Также пациенты были поделены на подгруппы в зависимости от наличия «больших» повторных сердечно-сосудистых событий (повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин). Подгруппа G (ПГГ) – пациенты без повторных «больших» СС-событий (n=89) и подгруппа B (ПГВ) – пациенты с наличием повторных «больших» СС-событий (n=11).

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

По стандартной методике выполняли сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиографию, коронароангиографию для всех пациентов, включенных в исследование.

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

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (*Verum Diagnostica GmbH*, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к Клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид

активатор тромбин-рецепторов (Trap-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve, AUC), представленная в виде единиц (unit, U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (BOPT) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, BOPT при приеме Клопидогреля определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [8].

У 92 человек провели генетическое исследование. Экстракцию геномной ДНК из цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», ООО «Синтол» (Россия). Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (Leu33Pro) (T1565C) rs5918, гена тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T) rs1126643 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением реагентов ООО «Синтол» (Россия) на амплификаторе Rotor Geene, Qiagen, Германия. Определение аллельных вариантов генотипа АДФ рецептора тромбоцитов P2RY12, H1/H2 (T744C) rs2046934 проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией в камере транслюминатора GelDoc™ XR+ BioRad (США) и использованием комплекта реагентов ООО НПФ «Литех» (Россия). ПЦР выполнена на амплификаторе-термоциклере Applied Biosystems 2720 Thermal-Cycler (США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0»; для регрессионного и ROC-анализа использовали язык программирования R с пакетом расширения «ROCR». Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова и критерия Лиллиефорса (при  $p \leq 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) использовали критерий  $\chi^2$  либо Difference tests. Оценка влияния совокупности предикторов на бинарную зависимую переменную проводилась с помощью модели логистической регрессии. В силу ограниченности объема выборки и большого числа предикторов выбор оптимальной модели проводили методом прямого перебора моделей [9]. Уровень статистической значимости был принят  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследуемых лиц приведена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, среди пациентов ПГ2 с наличием повторных ишемических событий преобладали мужчины ( $\chi^2=9,2$ ;  $p < 0,01$ ), чаще встречался перенесенный ранее ИМ ( $\chi^2=4,8$ ;  $p < 0,05$ ), им было



Таблица 1

## Клиническая характеристика обследуемых лиц

Table 1

## Clinical characteristics of subjects

Показатель	Группа ССН, n=100	ПГ1, n=51	ПГ2, n=49	ПГ G, n=89	ПГ B, n=11
Возраст, лет	59,4±6,8	59,9±6,9	58,7±6,6	59,3±7,1	58,6±4,2
Мужчины/женщины, n (%)	78 (78,0)/ 22 (22,0)	33 (64,7)/ 18 (35,3)	45 (91,8)/ 4 (8,2)**	68 (76,4)/ 21 (23,6)	10 (90,9)/ 1 (9,1)
Продолжительность ИБС, лет	3,0 [1,0; 6,5]	2,0 [0,55; 4,5]	5,0 [1,0; 9,5]	3,0 [1,0; 6,0]	4,0 [1,0; 11,5]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	49 (48,0)	19 (37,3)	30 (61,2)*	47 (52,8)	2 (18,2)
Артериальная гипертензия, n (%) / продолжительность, лет	99 (99,0)/ 10 [5,0; 19,0]	51 (100)/ 10,0 [3,0; 20,0]	48 (97,9)/ 10,0 [5,0; 15,0]	88 (98,9)/ 10,0 [5,0; 16,5]	11 (100)/ 10,0 [6,0; 19,0]
Сахарный диабет II типа, n (%)	15 (15,0)	4 (7,8)	11 (22,4)	12 (13,5)	3 (27,3)
Курение, n (%)	45 (45,0)	20 (39,2)	25 (51,0)	38 (42,7)	7 (63,6)
Продолжительность курения, лет	30,4±12,2	31,7±12,3	29,9±11,9	31,23±11,95	25,0±10,0
Число сигарет в сутки	21,3±12,2	19,2±7,4	22,1±14,8	21,2±11,8	21,83±15,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,4±4,7	30,1±4,4	30,7±4,9	30,3±4,6	31,1±5,8
Окружность талии, см	103,0±11,9	102,2±11,5	104,1±12,1	103,0±11,26	103,1±16,7
Лица с ожирением, n (%)	52 (52,0)	26 (50,9)	26 (53,1)	46 (51,7)	6 (54,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,0; 6,5]	5,5 [5,0; 6,9]	5,7 [5,1; 6,5]	5,6 [5,1; 6,5]	5,6 [4,8; 7,0]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [4,0; 5,8]	4,6 [3,9; 5,9]	4,6 [3,9; 5,6]	4,6 [3,9; 5,9]	4,5 [4,1; 5,3]
Креатинин, мкмоль/л	92,0 [81,0; 102,0]	91,0 [80,0; 105,0]	93,0 [84,0; 104,0]	91 [81,0; 105]	95,0 [85,5; 105,5]
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,5 [63,0; 85,5]	71,5 [61,0; 83,5]	74,0 [65,5; 85,0]	74,0 [62,5; 85,0]	72,0 [68,5; 83,5]
Число имплантированных стентов, шт.	2,1±1,7	1,7±1,1	2,4±1,9*	1,61±1,57	3,1±2,2#

Примечание: достоверные отличия между ПГ1 и ПГ2 \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; # – достоверные отличия между ПГ G и ПГ B,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Показатели агрегометрии в исследуемых подгруппах лиц со стабильной стенокардией напряжения

Table 2

## Aggregometry indices in the studied subgroups of persons with stable stenocardia

Показатель	ССН, n=100	ПГ1, n=51	ПГ2, n=49	ПГ G, n=89	ПГ B, n=11
ASPI-test, U	23,0 [14,0; 37,5]	22,5 [13,5; 35,5]	23,0 [15,5; 38,0]	23,0 [14,0; 36,5]	26,0 [20,0; 48,5]
ADP-test, U	40,5 [25,5; 52,5]	37,0 [23,5; 51,0]	40,0 [25,5; 57,0]	39,0 [25,0; 52,0]	35,0 [25,0; 50,5]
TRAP-test, U	90,0 [78,0; 108,5]	83,0 [73,0; 103,5]	98,0 [78,5; 113,0]*	90,0 [78,0; 110,0]	94,0 [73,5; 113,5]

Примечание: \* – достоверные отличия между ПГ1 и ПГ2,  $p < 0,05$ .

имплантировано большее число стентов. В подгруппе с наличием повторных «больших» СС-событий также было имплантировано большее число стентов ( $p < 0,05$ ).

В табл. 2 приведены показатели агрегометрии у пациентов со ССН и в подгруппах с разным прогнозом.

Как видно из данных табл. 2, у лиц с наличием повторных ишемических событий значения TRAP-test были выше, по сравнению с лицами ПГ1, тогда

как значения ASPI-test и ADP-test в ПГ1 и ПГ2 были сопоставимы. В ПГ1 высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) по ASPI-test (сниженная чувствительность к АСК) выявлена у 16 (31,4 %) человек, а в ПГ2 – у 19 (38,8 %) человек. ВОРТ по ADP-test (сниженная чувствительность к Клопидогрелю) выявлена у 12 (23,5 %) человек ПГ1 и у 13 (26,5 %) человек ПГ2. Сниженная чувствительность к обоим препаратам выявлена у 7 (13,7 %) человек ПГ1 и у 8 (16,3 %) человек ПГ2.

Таблица 3

Данные общего анализа крови и морфометрических показателей тромбоцитов в исследуемых подгруппах

Table 3

## Blood test data and morphometric parameters of platelets in the studied subgroups

Показатель	CCH, n=100	ПГ1, n=51	ПГ2, n=49	ПГ G, n=89	ПГ B, n=11
WBC·10 <sup>9</sup> /л	7,6 [6,1; 8,8]	7,6 [6,0; 9,3]	7,5 [6,2; 8,7]	7,5 [5,9; 8,9]	7,7 [6,7; 8,7]
RBC·10 <sup>12</sup> /л	4,8 [4,5; 5,1]	4,8 [4,5; 5,1]	4,8 [4,4; 5,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,6 [4,3; 5,0]
Hb, г/л	147,0 [137,0; 157,5]	146,0 [136,5; 158,0]	147,0 [137,5; 157,5]	146,5 [136,5; 157,5]	147,5 [142,5; 155,5]
PLT·10 <sup>9</sup> /л	224,0 [185,5; 254,0]	226,0 [190,5; 254,5]	222,0 [184,0; 245,0]	226,0 [190,0; 254,0]	198,0 [180,5; 253,5]
MPV, фл	9,3 [8,1; 10,6]	9,8 [8,3; 10,9]	10,1 [8,6; 10,9]	9,3 [8,1; 10,6]	9,2 [8,2; 11,1]
PDW, %	12,7 [11,7; 14,1]	12,9 [11,8; 14,1]	12,5 [11,7; 14,1]	12,8 [11,9; 14,25]	12,2 [10,8; 13,5]
PCT, %	0,20 [0,16; 0,25]	0,22 [0,17; 0,26]	0,19 [0,15; 0,25]	0,2 [0,17; 0,25]	0,2 [0,16; 0,31]
P-LCR, %	29,7 [25,3; 34,5]	29,7 [25,1; 34,4]	29,9 [25,6; 34,8]	29,7 [25,3; 35,0]	32,3 [25,7; 36,4]
СОЭ, мм/ч	12,0 [7,0; 20,0]	11,0 [7,0; 20,5]	12,0 [7,0; 18,0]	11,0 [7,0; 20,0]	14,0 [7,0; 18,0]

Таблица 4

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов C807T гена *ITGA2*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3* у обследуемых лиц

Table 4

Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci C807T of the *ITGA2* gene, H1/H2 of the *P2RY12* gene, and T1565C of the *ITGB3* gene in the subjects

Генотипы/аллели		CCH, n=92	ПГ1, n=45	ПГ2, n=47	ПГ G, n=81	ПГ B, n=11
Полиморфный локус C807T гена ITGA2, rs1126643						
Генотипы	CC	28 (30,4 %)	14 (31,1 %)	14 (29,8 %)	25 (30,9 %)	3 (27,3 %)
	CT	46 (50,0 %)	21 (46,7 %)	25 (53,2 %)	41 (50,6 %)	5 (45,4 %)
	TT	18 (19,6 %)	10 (22,2 %)	8 (17,0 %)	15 (18,5 %)	3 (27,3 %)
Аллели	C	55,4 %	54,4 %	56,4 %	56,2 %	50,0 %
	T	44,6 %	45,6 %	43,6 %	43,8 %	50,0 %
Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12, rs2046934						
Генотипы	H1/H1	55 (59,8 %)	24 (53,3 %)	31 (65,9 %)	48 (59,3 %)	7 (63,6 %)
	H1/H2	31 (33,7 %)	18 (40,0 %)	13 (27,7 %)	28 (34,6 %)	3 (27,3 %)
	H2/H2	6 (6,5 %)	3 (6,7 %)	3 (6,4 %)	5 (6,1 %)	1 (9,1 %)
Аллели	H1	76,6 %	73,3 %	79,8 %	76,5 %	77,3 %
	H2	23,4 %	26,7 %	20,2 %	23,5 %	22,7 %
Полиморфный локус T1565C гена ITGB3, rs5918						
Генотипы	TT	63 (68,5 %)	32 (71,1 %)	31 (66,0 %)	58 (65,1 %)	5 (45,5 %)
	TC	26 (28,2 %)	12 (26,7 %)	14 (29,8 %)	20 (22,5 %)	6 (54,5 %) #
	CC	3 (3,3 %)	1 (2,2 %)	2 (4,2 %)	3 (3,4 %)	–
Аллели	T	82,6 %	84,4 %	80,9 %	83,9 %	72,7 %
	C	17,4 %	15,6 %	19,1 %	16,1 %	27,3 %

Примечание: # – достоверные отличия между ПГ G и ПГ B, p&lt;0,05.

В подгруппе с «большими» СС-событиями (ПГ В) показатели агрегатограммы достоверно не отличались, что может быть объяснено небольшой выборкой пациентов из ПГ В.

В табл. 3 приведены данные общего анализа крови и тромбоцитарные индексы у пациентов со ССН и в подгруппах с разным прогнозом.

Как видно из данных табл. 3, разницы ни по количеству форменных элементов крови, ни по харак-

теристикам тромбоцитов в исследуемых подгруппах не найдено.

Распределение частот генотипов генов *ITGA2*, *P2RY12*, *ITGB3* у пациентов со ССН соответствовали ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2=0,013$ , p=0,91;  $\chi^2=0,32$ , p=0,57;  $\chi^2=0,025$ , p=0,87 соответственно).

В табл. 4 показано распределение частоты генотипов и аллелей у исследуемых лиц.

Таблица 5

Частота нескольких мутаций одновременно у одного человека в подгруппах с разным прогнозом

Table 5

The frequency of several mutations simultaneously in one person in subgroups with different prognosis

Число мутаций и их комбинации	ПГ1, n=45	ПГ2, n=47	ПГ G, n=81	ПГ В, n=11
0	4 (8,9 %)	6 (12,8 %)	10 (12,3 %)	–
1	20 (44,4 %)	23 (48,9 %)	37 (45,7 %)	6 (54,5 %)
2 – <i>ITGA2+ITGB3</i>	5 (11,1 %)	8 (17,0 %)	11 (13,6 %)	2 (18,2 %)
2 – <i>ITGA2+ P2RY12</i>	10 (22,2 %)	5 (10,6 %)	15 (18,5 %)	–
2 – <i>ITGB3+ P2RY12</i>	2 (4,5 %)	2 (4,3 %)	2 (2,5 %)	2 (18,2 %) #
3	4 (8,9 %)	3 (6,4 %)	6 (7,4 %)	1 (9,1 %)

Примечание: # – достоверные отличия между ПГ G и ПГ В,  $p < 0,05$ .

Таблица 6

Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели

Table 6

Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95 % ДИ для ОШ
Свободный член	–0,0477	0,9483	–	–
Наличие сахарного диабета ( $v_1=1$ )	1,6057	0,001	4,9814	1,9926–13,5924
Количество тромбоцитов в общем анализе крови ( $v_2$ )	–0,0098	0,0031	0,9902	0,9835–0,9964
ASPI-test ( $v_3$ )	0,0210	0,0120	1,0212	1,0053–1,0391
Носительство аллеля 1565C гена <i>ITGB3</i> ( $v_4=1$ )	1,2267	0,0029	3,410	1,5512–7,8594
Число имплантированных стентов, шт. ( $v_5$ )	0,3933	0,0001	1,4819	1,2367–1,8202

Примечание: «ОШ» – отношение шансов для предиктора, «95 % ДИ для ОШ» – 95 %-й доверительный интервал для соответствующего отношения шансов.

Как видно из данных табл. 4, пациенты ПГ1 и ПГ2 не различались по распределению частот аллелей и генотипов полиморфных локусов C807T гена *ITGA2*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*. Однако отмечена большая частота гетерозиготного варианта полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3* в подгруппе с «большими» СС-событиями ПГ В ( $p < 0,05$ ).

Как видно из данных табл. 5, у пациентов из подгруппы с «большими» СС-событиями не было пациентов без мутаций, более часто встречалась комбинация мутаций генов *ITGB3* и *P2RY12* ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в подгруппе с повторными ишемическими событиями преобладали мужчины, чаще встречался перенесенный ранее ИМ, им было имплантировано большее число стентов, и показатель исходной агрегационной способности тромбоцитов (TRAP-test) был выше. В подгруппе с наличием «больших» СС-событий (ПГ В) было имплантировано большее число стентов, чаще встречалось носительство генотипа TC гена *ITGB3*, чаще встречалось носительство комбинации мутаций полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3*. Некоторые показатели имели тенденцию к различиям, но в силу малой выборки эти различия были недостоверны.

Учитывая вышеизложенное, мы решили построить статистическую модель, с помощью которой можно будет предсказать вероятность развития повторных «больших» СС-событий.

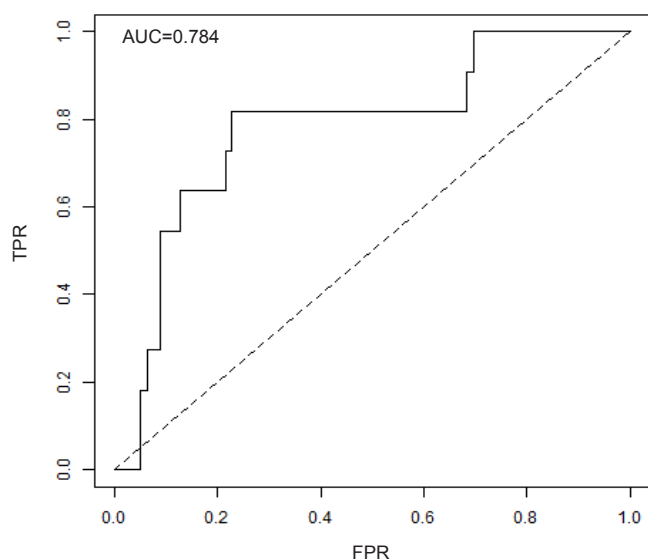
Пациенты, у которых не было зарегистрировано СС-событий в течение периода наблюдения, условно составили группу 0 («ПГ G»). Пациенты, у которых было зарегистрировано одно из «больших» СС-событий (повторное стентирование из-за рестеноза стента, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и смерть от сердечно-сосудистых причин), условно составили группу 1 («ПГ В»). Для оценки риска попадания пациента в группу 1 было построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании полных данных наблюдений за выборкой из 90 пациентов.

В табл. 6 приведены факторы, ассоциированные с развитием повторных «больших» СС-событий у пациентов со ССН, и оценки их коэффициентов в модели.

Как видно из данных табл. 6, оценки коэффициентов всех предикторов являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Вероятность негативного исхода для данного пациента находится следующим образом:

$$P = 1 / (1 + \exp(-z)),$$



ROC-кривая модели: TPR – доля истинно положительных случаев; FPR – доля ложноположительных случаев; AUC – площадь под ROC-кривой

Model ROC-curve: TPR – True Positive Rate; FPR – False Positive Rate; AUC – Area Under ROC-curve

где  $z$  – линейный предиктор уравнения логистической регрессии, согласно табл. 6, имеющий вид:  $z = -0,0477 + 1,6057 \cdot v_1 - 0,0098 \cdot v_2 + 0,021 \cdot v_3 + 1,2267 \cdot v_4 + 0,3933 \times \times v_5$ ;  $\exp$  – экспоненциальная функция.

Если полученная для конкретного пациента вероятность превышает пороговую вероятность (в нашем случае 0,5241), то пациента относят к группе 1, в противном случае – к группе 0. Для выбора пороговой вероятности использовали ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало оптимальное сочетание чувствительности, специфичности и общей точности классификации. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 81,82 %, специфичность – 78,48 %, общая точность – 78,89 %. Площадь под ROC-кривой составила AUC=0,784.

Приведем ROC-кривую модели (рисунок).

Согласно литературным данным [10, 11], к факторам, ассоциированным с высоким ишемическим риском относятся пожилой возраст, наличие острого коронарного синдрома, множественные предшествующие инфаркты миокарда, многососудистая ИБС, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. В нашем исследовании одним из клинических факторов, ассоциированных с развитием повторных ишемических событий, было наличие перенесенного ранее ИМ.

При анализе данных по половому признаку в нашем исследовании получены результаты, указывающие на более благоприятное течение ИБС у женщин, что согласуется с работами других авторов [10, 12, 13].

Имеется множество работ, подчеркивающих влияние числа имплантированных стентов на развитие сердечно-сосудистых осложнений при плановом ЧКВ [10, 13–15]. В нашем исследовании большее число имплантированных стентов влияло как на развитие повторных ишемических событий, так и на развитие «больших» СС-событий.

Потенциально на частоту ишемических осложнений, помимо состояния коронарных артерий и

наличия классических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, могут влиять функциональная активность тромбоцитов и эффективность антитромбоцитарной терапии [11, 15]. В рутинной практике она может быть оценена по уровню ВОРТ. ВОРТ к АДФ у пациентов с ИБС, особенно с ее острыми формами, получающих тииенопиридины, принято рассматривать как фактор риска развития ишемических событий [4]. Однако для пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых плановой ЧКВ, связь ВОРТ с тромботическими осложнениями в настоящее время менее доказана. Есть работы, в которых связь ВОРТ с негативным прогнозом не установлена [16]. Есть ряд работ, где показана связь повышенной функциональной активности тромбоцитов с негативным прогнозом [10, 14]. В нашем исследовании у лиц с наличием повторных ишемических событий значения TRAP-test были выше, по сравнению с лицами с благоприятным прогнозом. Более того, показатели агрегометрии (ASPI-test) и число тромбоцитов в общем анализе крови вошли в статистическую модель для предсказания вероятности развития повторных «больших» СС-событий.

Немаловажное влияние на эффективность ДАТТ и на прогноз может оказывать генетический полиморфизм. Ген *ITGA2* кодирует аминокислотную последовательность  $\alpha 2$ -субъединицы, входящей в состав интегрин  $\alpha 2\beta 1$  (гликопротеин GP Ia/IIa) трансмембранного рецептора коллагена. Аллель Т полиморфного маркера С807Т гена *ITGA2* ассоциирован с повышенной экспрессией GPIa-рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену [17]. Данные об ассоциации полиморфизма С807Т гена *ITGA2* с развитием ишемических сердечно-сосудистых событий в литературе противоречивы. Есть работы, которые показывают негативное влияние аллеля Т и генотипа ТТ гена *ITGA2* на развитие ранней ИБС [18], на возрастание в 3,85 раза риска повторных ишемических событий после острого коронарного синдрома у мужчин [19], на развитие ИМ в молодом возрасте [20]. Есть работы, демонстрирующие связь аллеля 807Т с риском развития ишемического инсульта [21], повторных коронарных событий после перенесенного острого коронарного синдрома [19, 22]. Есть ряд работ, в которых подобная связь аллеля Т с ишемическими сердечно-сосудистыми событиями не была обнаружена [23–25]. В нашей работе мы также не обнаружили связи аллеля 807Т с риском развития повторных ишемических событий у пациентов со ССН.

Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) кодирует бета-3-субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIIa). *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации, обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, что приводит к быстрой агрегации (склеиванию) тромбоцитов [25, 26]. Мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIIa (замена Т на С в экзоне 2 гена *GPIIIa* в положении 1565) способствует повышенной склонности тромбоцитов к



агрегации, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [25–27], ранних тромбозов стента [28]. Однако имеются работы, в которых не было обнаружено связи генотипов, аллелей гена *ITGB3* и ишемических сердечно-сосудистых событий как в группе мужчин, так и в группе женщин [19]. В нашей работе мы обнаружили ассоциацию носительства аллеля 1565С гена *ITGB3* и развития повторных «больших» сердечно-сосудистых событий, причем носительство аллеля 1565С вошло и в регрессионную модель.

Тромбоцитарные рецепторы АДФ – P2Y1 и P2Y12 – играют большую роль в функционировании, активации и необратимой агрегации тромбоцитов [29]. В гене *P2Y12* было выявлено четыре мутации, которые наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов H1 (C139, T744, G52 и отсутствие вставки) и H2-гаплотип (139T, 744C, 52T, ins801A) [30]. Гаплотип H2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и повышенным риском атеротромбоза [25, 29, 31], повышенным риском развития резистентности к Клопидогрелю и повторных коронарных событий после ЧКВ при остром коронарном синдроме [32]. В нашем исследовании носительство гаплотипа H2 не влияло на развитие повторных ишемических событий, однако носительство комбинации мутаций полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3* ассоциировалось с развитием повторных «больших» сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССН, что может быть объяснено влиянием данных мутаций на эффективность ДАТТ и развитие ВОРТ на фоне приема АСК и Клопидогреля.

### Заключение

Факторами, ассоциированными с развитием повторных ишемических событий у пациентов со ССН, являются мужской пол, перенесенный ранее ИМ, большее число имплантированных стентов, высокие значения TRAP-test.

Факторами, ассоциированными с развитием повторных «больших» сердечно-сосудистых событий, являются большее число имплантированных стентов, носительство генотипа TC гена *ITGB3*, носительство комбинации мутаций полиморфного локуса H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфного локуса T1565C гена *ITGB3*.

Комплексная оценка клинических и генетических факторов, входящих в уравнение логистической регрессии (наличие сахарного диабета, число тромбоцитов в общем анализе крови, значения ASPI-test, носительство аллеля 1565С гена *ITGB3*, число имплантированных стентов), позволит более точно определить вероятность развития «больших» повторных сердечно-сосудистых событий с порогом отсечения  $LP_0=0,0965$ , с чувствительностью 81,82 %, специфичностью 78,48 %, общей точностью 78,89 %.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Данное исследование выполнено в соответствии требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол заседания № 3 от 13.01.2016 г.). Все обследуемые лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании. / The study was carried out in compliance with the requirements of Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013) and was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Grodno State Medical University (meeting minutes No. 3 dated January 13, 2016). All surveyed persons signed informed consent to participate in the study.

### Литература / References

1. Митьковская Н. П., Ласкина О. В., Тиуфи Патрик. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 816–849. [Mitkovskaya NP, Laskina OV, Teefy Patrick Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes? *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(1):816–849. (In Russ.)]. Doi: 10.51922/2616-633x.2020.4.2.944.
2. 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; 18(5):566–573. Doi: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e.
3. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(15):1593–1599. Doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
4. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thrombosis Journal*. 2019;17(1):2–9. Doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
5. Amin AM, Sheau Chin L, Azri Mohamed Noor D, Sk Abdul Kader MA, Kah Hay Y, Ibrahim B. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiol Res Pract*. 2017;(2017):8062796. Doi: 10.1155/2017/8062796.
6. Wurtz M. Aspirin in Coronary Artery Disease. An Appraisal of Functions and Limitations // *Danish Medical Journal*. 2015;62(4):B5011.
7. Geisler T, Schaeffeler E, Gawaz M, Schwab M. Genetic variation of platelet function and pharmacology: An update of current knowledge // *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;(110):876–887. Doi: 10.1160/TH13-02-0145.
8. Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica* // GmbH. 2007:35.
9. Копыцкий А. В. Хильманович В. Н. Программное обеспечение для построения множеств регрессионных моделей на выборках ограниченного объема в медицинских исследованиях // Сахаровские чтения 2019 года: экологические проблемы XXI века: Материалы 19-й Международной конф. ИВЦ Минфина. Минск, Республика Беларусь. – 2019. – Т. 3. – С. 205–208. [Kopytskiy AV, Khilmanovich VN. Software for constructing sets of regression models on samples of limited size in medical research // *Sakharov Readings of 2019: Environmental Problems of the 21st Century*:



*Proceedings of the 19th International Scientific Conference. ITC of the Ministry of Finance. Minsk, Republic of Belarus, 2019;(3):205–208. (In Russ.).*

10. Ковш Е. В., Лешкевич К. Ф., Денисевич Т. Л. Варианты течения ишемической болезни сердца и факторы его определяющие // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 3(13). – С. 27–32. [Kovsh EV, Leshkevich KF, Dinsevich TL. The factors and the variants of course the ischemic heart disease. *Health and Ecology Issues*. 2007;(3):27–32. (In Russ.).]

11. Комаров А. Л., Московкина Е. С. Современные подходы к стратификации риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам // Атеротромбоз. – 2016. – № 2. – С. 65–80. [Komarov AL., Moskovkina ES. Modern approaches to risk stratification of patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Atherothrombosis*. 2016;(2):65–80. (In Russ.).] Doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-65-80.

12. Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 21–28. [Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Muromtseva GA, Tuaeve EM, Balanova YuA, Konstantinov VV, Kiseleva NV, Shkolnikova MA. Coronary heart disease in persons older than 55 years. prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):21–28. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.

13. Стельмашок В. И., Полонецкий О. Л., Ковш Е. В. и др. Шестимесячные результаты после реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий антеградным доступом. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 208–215. [Stelmashok VI, Polonetsky OL, Koush EV, Pashkevich SF, Kavalenka DV. Six months results after coronary artery chronic total occlusion recanalization by antegrade approach. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2018;2(1):208–215. (In Russ.).]

14. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства / Е. З. Голухова, М. В. Григорян, М. Н. Рябинина, Н. И. Булаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 5. – С. 528–535. [Golukhova EZ, Grigoryan MV, Ryabinina MN, Bulaeva NI. Clinical and laboratory predictors of major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease following elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):528–535. (In Russ.).] Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535.

15. Шумаков Д. В., Шехян Г. Г., Зыбин Д. И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств // Рус. мед. журн. – 2020. – № 10. – С. 25–28. [Shumakov DV, Shekhyan GG, Zybin DI, Yalymov AA, Stepina EV, Popov MA. Late complications of percutaneous coronary interventions. *RMJ*. 2020;(10):25–28. (In Russ.).]

16. Новикова Е. С., Комаров А. Л., Гуськова Е. В. и др. Достаточно ли шкалы Syntax для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам // Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С. 80–93. [Novikova ES, Komarov AL, Gus'kova EV, Shakhmatova OO, Deyev AD, Dobrovolsky AB, Samko AN, Panchenko EP. Is the syntax score sufficient to assess the risk for patients undergoing elective percutaneous coronary interventions? *Atherothrombosis*. 2017;(1):80–93. (In Russ.).] Doi: 10.21518/2307-1109-2017-1-80-93.

17. 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 // *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):610–620. Doi: 10.21037/cdt.2018.05.06.

18. Андреев Е. Ю., Самоходская Л. М., Балацкий А. В. и др. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10(8). – С. 32–39. [Andrenko EYu, Samokhodskaya LM, Balatskiy AV, Makarevich PI, Boytsov SA. Prognostic significance of the carriage of allelic variants of genes controlling the hemostasis system and their combination with traditional risk factors in early development coronary heart disease // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(8):32–39. (In Russ.).]

19. Курупанова А. С., Ларева Н. В. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3 и ITGA2 с клиническим течением и исходами при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST // Забайкал. мед. вестн. – 2019. – № 2. – С. 27–39. [Kurupanova AS, Lareva NV. Association of ITGB3 and ITGA2 polymorphisms with clinical course and outcomes in acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2019;(2):27–39. (In Russ.).]

20. Pina-Cabral LB, Carvalhais V, Mesquita B, Escyrcio C, Silva PF, Pinto P, Napolezo P, Pinheiro T, Monteiro MC, Almeida-Dias A, Criado B. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;(37):727–735. Doi: 10.1016/j.repc.2018.03.015.

21. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, Mao Y, Wang J, Liu W, Zhao G, Tacey M, Yan B. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis // *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. Doi: 10.1177/1747493016672085.

22. Leone A, Stefano V, Burzotta F, Chiusolo P, Casorelli I, Paciaroni K, Rossi E, Sciahbasi A, Testa L, Leone G, Crea F, Andreotti F. Glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and increased risk of recurrent acute coronary syndromes: a five year follow up // *Heart*. 2004;(90):567–569. Doi: 10.1136/hrt.2003.017624.

23. Ye Zh, Liu E, Higgins J, Keavney B, Lowe G, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet*. 2006;367(9511):651–658. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9.

24. Hoppmann P, Koch W, Laugwitz KL, Kastrati A. Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents // *Coronary Artery Disease*. 2014;25(8):658–664. Doi: 10.1097/MCA.0000000000000149.

25. Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY, Subbotina TN, Savchenko AA. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting // *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2018;22(4):1–7. Doi: 10.1089/gtmb.2017.0177.

26. Каражанова Л. К., Жукушева Ш. Т., Чиныбаева А. А. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 4–11. [Karazhanova LK, Zhukusheva ShT, Chinybaeva AA. Molecular genetic basis for the diagnosis and treatment of coronary heart disease // *Science and health care*. 2014;(3):4–11. (In Russ.).]

27. Xiang Q, Ji Sh, Zhang Zh, Zhao X, Cui YM. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function // *BioMed Research International*. 2016;(1):1–11. Doi: 10.1155/2016/5675084.

28. Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, Oledzki S, Chelstowski K, Clark JS, 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;70(2):175–185. Doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.

29. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignalou JB, Huerre Y, de la Briolle A, Al-lanic F, Beygui F, Barthülmey O, Montalescot G, Collet JP. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis // *JAMA*. 2011;306(16):1765–1774. Doi: 10.1001/jama.2011.1529.

30. Zee RY, Michaud ShE, Diehl KA, Chasman DI, Emerich J, Gaussem P, Aiach M, Ridker PM. Purinergic receptor P2Y<sub>12</sub> G protein coupled, 12 gene variants and risk of incident ischemic stroke, myocardial infarction, and venous thromboembolism // *Atherosclerosis*. 2008;197(2):694–699. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.001.

31. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza Ch, Reny JL, Aiach M. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y<sub>12</sub> gene sequence variations in healthy subjects // *Circulation*. 2003;(108):989–995. Doi: 10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88.

32. Li M, Wang H, Xuan L, Shi X, Zhou T, Zhang N, Huang Y. Associations between P2RY<sub>12</sub> gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome // *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14):6553. Doi: 10.1097/MD.0000000000006553.

### Информация об авторах

**Пронько Татьяна Павловна** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: tanya\_pronko@mail.ru.

**Снежицкий Виктор Александрович** – д-р мед. наук, член-корр. НАН Беларуси, профессор, профессор 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: vsnez@mail.ru.

**Горчакова Ольга Владимировна** – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: daniil\_go@inbox.ru.

**Гладкий Максим Леонидович** – аспирант научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: maximhladki@gmail.com.

**Копыцкий Андрей Витальевич** – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: andrey\_cop@mail.ru.

### Authors information

**Pronko Tatyana P.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: tanya\_pronko@mail.ru.

**Snezhitskiy Viktor A.** – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member National Academy of Sciences of Belarus, Professor, Professor of 1<sup>st</sup> department of Internal Diseases of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: vsnez@mail.ru.

**Gorchakova Olga V.** – collaborator of the research laboratory of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: daniil\_go@inbox.ru.

**Gladkiy Maxim L.** – post-graduate student of the research laboratory of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: cnil@grsmu.by.

**Kapytski Andrei V.** – senior lecturer of the Department of Medical and Biological Physics of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: andrey\_cop@mail.ru.