

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ GPIA(C807T), GPIIA (T1565C) С АКТИВНОСТЬЮ ТРОМБОЦИТОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ



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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Последнее время большое внимание уделяется генетическим аспектам тромбообразования. Понимание генетического вклада в функцию тромбоцитов может иметь клиническое значение для персонализированной фармакотерапии.

*Цель исследования* – оценка распространения полиморфных вариантов C807T гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3, изучение их влияния на активность тромбоцитов и эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), проживающих в Гродненском регионе.

*Материал и методы.* В исследование включены 92 пациента со ССН, 89 из них подвергались процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и 93 практически здоровых человека. Данные исследований (общеклинических, агрегометрии, общего анализа крови и тромбоцитарных индексов, генотипирования методом полимеразной цепной реакции) проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

*Результаты.* Распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию АСК, среди пациентов с ССН составила по полиморфному локусу C807T гена ITGA2 – 69,6%, по полиморфному локусу T1565C гена ITGB3 – 31,5%, а среди практически здоровых лиц – 60,2 и 37,6%, соответственно. В группе мужчин с ССН отмечена меньшая частота СС варианта полиморфного локуса C807T гена ITGA2 по сравнению с контрольной группой мужчин ( $p=0,043$ ), согласно точному критерию Фишера. Пациенты были поделены на подгруппы (ПГ), ПГ1 составили носители генотипов СС полиморфного локуса C807T гена ITGA2 и ТТ полиморфного локуса T1565C гена ITGB3. ПГ2 – носители генотипов СТ+ТТ полиморфного локуса C807T гена ITGA2 и ТС+СС полиморфного локуса T1565C гена ITGB3. При анализе агрегатограмм у пациентов ПГ1 гена ITGA2 значения ASPI-test составили 23,0 [14,0; 50,5] U, в ПГ2 – 22,5 [14,5; 34,5] U,  $p>0,05$ , в ПГ1 гена ITGB3 23,0 [16,0; 38,0] U, в ПГ2 – 20,0 [14,0; 34,0] U,  $p>0,05$ .

*Выводы.* Не выявлено взаимосвязи между полиморфными вариантами C807T гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3 и активностью тромбоцитов, эффективностью АСК у пациентов с ССН.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, тромбоцитарные индексы, ацетилсалициловая кислота, полиморфизм генов, стенокардия.

*Для цитирования:* Пронько, Т. П. Связь полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов GPIA(C807T), GPIIA (T1565C) с активностью тромбоцитов и эффективностью ацетилсалициловой кислоты у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, О. В. Горчакова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 5. С.526-531. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-526-531>

### Введение

В патогенезе сосудистых катастроф играют роль как классические факторы риска атеросклероза (мужской пол, недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, семейная история коронарного атеросклероза, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), так и функциональная активность тромбоцитов [1, 2]. Последнее время большое внимание в литературе уделяется генетическим аспектам тромбообразования. Понимание генетического вклада в функцию тромбоцитов может иметь клиническое значение для персонализированной фармакотерапии.

Полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора коллагена (ITGA2) C807T (rs1126643) приводит к повышенной скорости адгезии тромбоцитов, что способствует возникновению тромбофилии, особенно у людей с высоким сердечно-сосудистым риском [3]. У пациентов с 807T вариантом может встречаться понижен-

ная эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) [4]. Полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) T1565C способствует повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 7]. У пациентов с этим вариантом отмечается пониженная эффективность АСК [7].

Влияние полиморфных вариантов данных генов на активность тромбоцитов и развитие резистентности к АСК может иметь определенную вариабельность в зависимости от конкретного региона и популяции. Распространенность полиморфных вариантов C807T гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3 в белорусской популяции изучена недостаточно.

*Цель исследования* – оценка распространения полиморфных вариантов C807T гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3 и изучение их влияния на активность тромбоцитов и эффективность АСК у пациентов со стабильной стенокардией на-

пряжения (ССН), проживающих в Гродненском регионе.

### **Материал и методы**

В исследование включены 185 человек, из них 92 пациента с ССН, функциональный класс I-III, от 40 до 72 лет (средний возраст  $59,4 \pm 6,8$  года, 71 мужчина, 21 женщина), проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Контрольную группу составили 93 практически здоровых человека от 32 до 60 лет (средний возраст  $48,0 \pm 7,9$  года, 47 мужчин, 46 женщин). Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов подвергались 89 пациентов, 3 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов. У 60 пациентов (67,4%) 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 чел.) получали лансопризол 30 мг.

Все исследования проводились через 14 дней после ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография для всех пациентов с ССН, 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 цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиметрической агрегометрии на импедансном 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 (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U [7].

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», ООО «Синтол», РФ. Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T) rs1126643 и гена тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (Leu33Pro) rs5918 проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и с применением реагентов ООО «Синтол», РФ на амплификаторе Rotor Geene, Qiagen, Германия.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса (при  $p < 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера либо Difference tests. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

В таблице 1 показано распределение частоты генотипов и аллелей у исследуемых лиц.

Распределение частот генотипов генов ITGA2 и ITGB3 соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как в группе контроля ( $\chi^2 = 0,6$ ,  $p = 0,43$ ;  $\chi^2 = 0,003$ ;  $p = 0,95$ , соответственно), так и в группе пациентов с ССН ( $\chi^2 = 0,013$ ,  $p = 0,91$ ;  $\chi^2 = 0,025$ ,  $p = 0,87$ , соответственно).

Как видно из таблицы 1, общие исследуемые группы не различались по распределению генотипов и аллелей. В группе мужчин с ССН отмечена меньшая частота СС варианта полиморфного локуса C807T гена ITGA2 по сравнению с контрольной группой мужчин ( $p = 0,043$ ), согласно точному критерию Фишера. В группе пациентов с ССН отмечена большая частота СС варианта полиморфного локуса C807T гена ITGA2 среди женщин ( $p = 0,017$ ), большая частота встречаемости аллеля С среди женщин ( $p = 0,0078$ ) и большая частота встречаемости аллеля Т среди мужчин ( $p = 0,0078$ ) согласно точному критерию Фишера. Распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию АСК, среди пациентов с ССН составила по полиморфному локусу C807T гена ITGA2 – 69,6%, по полиморфному локусу T1565C гена ITGB3 – 31,5%, а среди практически здоровых лиц – 60,2 и 37,6%, соответственно. Комбинация двух мутаций одновременно у одного человека выявлена у 20 чел. (21,7%) из группы ССН и у 20 чел. (21,5%) из группы контроля.

**Таблица 1.** – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3 у обследуемых лиц  
**Table 1.** – Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci С807Т of the ITGA2 gene, and Т1565С of the ITGB3 gene in the examined individuals

Генотипы/ аллели		Группа ССН			Группа контроля		
		общ. группа, n=92	муж., n=71	жен., n=21	общ. группа, n=93	муж., n=47	жен., n=46
Полиморфный локус С807Т гена ITGA2, rs1126643							
Генотипы	СС	28 (30,4%)	17 (23,9%) *	11 (52,4%) #	37 (39,8%)	20 (42,6%)	17 (37,0%)
	СТ	46 (50,0%)	37 (52,2%)	9 (42,8%)	46 (49,5%)	22 (46,8%)	24 (52,2%)
	ТТ	18 (19,6%)	17 (23,9%)	1 (4,8%)	10 (10,7%)	5 (10,6%)	5 (10,8%)
Аллели	С	55,4%	50,0%	73,8% ##	64,5%	66,0%	63,0%
	Т	44,6%	50,0%	26,2% ##	35,5%	34,0%	37,0%
Полиморфный локус Т1565С гена ITGB3, rs5918							
Генотипы	ТТ	63 (68,5%)	50 (70,4%)	13 (61,9%)	58 (62,4%)	31 (65,9%)	27 (58,7%)
	ТС	26 (28,2%)	19 (26,8%)	7 (33,3%)	31 (33,3%)	13 (27,7%)	18 (39,1%)
	СС	3 (3,3%)	2 (2,8%)	1 (4,8%)	4 (4,3%)	3 (6,4%)	1 (2,2%)
Аллели	Т	82,6%	83,8%	78,6%	79,0%	79,8%	78,3%
	С	17,4%	16,2%	21,4%	21,0%	20,2%	21,7%

Примечание: \* – достоверные различия между группой контроля и группой ССН,  $p < 0,05$ ; # – достоверные различия между мужчинами и женщинами внутри группы, где # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ .

**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

Показатели	Полиморфный локус С807Т гена ITGA2		Полиморфный локус Т1565С гена ITGB3	
	ПГ1 (СС), n=28	ПГ2 (СТ+ТТ), n=64	ПГ1 (ТТ), n=63	ПГ2 (ТС+СС), n=29
ASPI-test	23,0 [14,0; 50,5]	22,5 [14,5; 34,5]	23,0 [16,0; 38,0]	20,0 [14,0; 34,0]
ADP-test	36,0 [22,0; 59,0]	40,5 [26,0; 50,0]	42,0 [26,0; 60,0]	39,0 [28,0; 47,0]
TRAP-test	89,0 [78,5; 107,0]	98,0 [75,0; 108,0]	98,0 [74,0; 111,0]	94,0 [76,0; 111,0]

В общей выборке пациентов с ССН получены следующие данные агрегограммы: ASPI-test 23,0 [14,0; 37,5] U, ADP-test 40,5 [25,5; 52,5] U, TRAP-test 90,5 [75,0; 108,5] U. Выявлены 32 (34,8%) пациента с ВОРТ по ASPI-test (со сниженной чувствительностью к АСК).

Для дальнейшего анализа пациенты с ССН были разделены на 2 подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппы 1 (ПГ1) составили носители генотипов СС полиморфного локуса С807Т гена ITGA2 и носители генотипа ТТ полиморфного локуса Т1565С гена ITGB3. Подгруппы 2 (ПГ2) составили носители генотипов СТ+ТТ полиморфного локуса С807Т гена ITGA2 и носители генотипов ТС+СС полиморфного локуса Т1565С гена ITGB3.

В таблице 2 представлены показатели агрегометрии у пациентов с ССН с разными генотипа-

ми полиморфных локусов С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3.

Как видно из таблицы 2, различий по показателям агрегометрии между группами не выявлено. В ПГ1 гена ITGA2 ВОРТ по ASPI-test выявлена у 10 (35,7%) чел., а в ПГ2 – у 22 (34,4%) чел., что сопоставимо с ПГ1 ( $p=1,0$ ). В ПГ1 гена ITGB3 ВОРТ по ASPI-test выявлена у 23 (36,5%) чел., в ПГ2 – у 9 (31,0%) чел., что сопоставимо с ПГА ( $p=0,64$ ).

При расчете показателей агрегометрии в зависимости от наличия комбинаций мутаций мы также не обнаружили связи между ними и чувствительностью к АСК.

В таблице 3 представлены данные общего анализа крови и тромбоцитарные индексы у пациентов с ССН с разными генотипами полиморфных локусов С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3.

Как видно из таблицы 3, различия ни по количеству форменных элементов крови, ни по характеристикам тромбоцитов между исследуемыми подгруппами не найдено. Не выявлено также влияния комбинации мутаций на исследуемые показатели общего анализа крови.

Таким образом, нами не выявлено взаимосвязи между полиморфными вариантами С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3 и активностью тромбоцитов, эффективностью АСК у пациентов с ССН.

Согласно литературным данным, частота встречаемости мутантного аллеля 807Т гена ITGA2 в европейской популяции колеблется от

**Таблица 3.** – Данные общего анализа крови и тромбоцитарные индексы в исследуемых подгруппах лиц со стабильной стенокардией напряжения**Table 3.** – Blood test data and platelet indices in the studied subgroups of persons with stable stenocardia

Показатели	Полиморфный локус С807Т гена ITGA2		Полиморфный локус Т1565С гена ITGB3	
	ПГ1 (СС) n=28	ПГ2(СТ+ТТ) n=64	ПГ1 (ТТ) n=63	ПГ2 (ТС+СС) n=29
WBC ×10 <sup>9</sup> /л	6,9 [5,7; 8,6]	7,9 [6,5; 8,9]	7,3 [6,2; 8,8]	7,7 [5,7; 8,4]
RBC ×10 <sup>12</sup> /л	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,5; 5,1]	4,8 [4,4; 5,1]	4,9 [4,5; 5,0]
Нб, г/л	140,0 [133,0; 156,5]	147,0 [138,5; 158,0]	143,0 [136,0; 156,0]	150,0 [140,0; 158,0]
PLT ×10 <sup>9</sup> /л	222,0 [198,0; 263,5]	225,0 [183,0; 252,5]	222,0 [184,0; 245,0]	231,0 [197,0; 276,0]
MPV, фл	9,7 [8,3; 11,0]	9,3 [8,1; 10,6]	9,8 [8,3; 10,9]	8,8 [8,0; 10,0]
PDW, %	12,8 [12,0; 15,9]	12,4 [11,5; 13,8]	12,9 [11,9; 14,1]	12,2 [11,5; 13,1]
PCT, %	0,21 [0,17; 0,28]	0,20 [0,17; 0,25]	0,20 [0,17; 0,25]	0,22 [0,15; 0,26]
P-LCR, %	32,3 [26,0; 37,9]	28,9 [25,6; 33,5]	32,3 [26,2; 37,5]	28,9 [24,2; 31,6]
СОЭ, мм/ч	12,0 [8,0; 21,5]	11,5 [7,0; 19,5]	12,5 [7,0; 20,0]	11,0 [8,0; 16,0]

37 до 47% [3, 8], в российской популяции от 37 до 46% [9, 10, 11], что сопоставимо с нашими данными. Частота встречаемости мутантного аллеля 1565С гена ITGB3 в европейской популяции колеблется от 15-16% [7, 12], в российской популяции – в пределах 18-22% [11, 13], что сопоставимо с нашими результатами.

Есть исследования, в которых авторы нашли взаимосвязь полиморфизма Т1565С гена ITGB3 и С807Т гена ITGA2 с аспиринорезистентностью и повышением агрегации тромбоцитов [4, 6, 7, 9]. Однако есть работы, в которых показано, что полиморфизм Т1565С гена ITGB3 и С807Т гена ITGA2 не предсказывает ни лабораторный ответ на аспирин, ни клинические исходы [13, 14], что согласуется с нашими данными.

### Литература

1. Митьковская, Н. П. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? / Н. П. Митьковская, О. В. Ласкина, П. Тифи // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 944-977. – doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.944.
2. Мирзаев, К. Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К. Б. Мирзаев, Д. А. Андреев, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 85-91.
3. GP1a Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk / D. Rath [et al.] // Front. Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 4. – P. 52. – doi: 10.3389/fcvm.2017.00052.
4. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis / Z. Weng [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 11. – e78093. – doi:10.1371/journal.pone.0078093.
5. Каражанова, Л. К. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, Ш. Т. Жукушева, А. А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 4-11.
6. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function / Q. Xiang [et al.] // Biomed Res Int. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-11. – doi: 10.1155/2016/5675084.
7. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism / M. Jastrzebska [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 175-185. – doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.

### Заключение

В выборке лиц Гродненского региона выявлена высокая распространенность носительства генотипов, ассоциированных с возможной вариабельностью ответа на терапию АСК как среди пациентов со стабильной стенокардией, так и среди практически здоровых лиц. В группе мужчин с ССН отмечена меньшая частота СС варианта полиморфного локуса С807Т гена ITGA2 по сравнению с контрольной группой мужчин. Не выявлено взаимосвязи между полиморфными вариантами С807Т гена ITGA2 и Т1565С гена ITGB3 и активностью тромбоцитов, эффективностью АСК у пациентов с ССН.

8. Prevalence of thrombosis-related DNA polymorphisms in a healthy greek population / С. Yapijakis [et al.] // *In Vivo*. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 1095-1101.
9. Генетический маркер коллагена ITGA2 в оценке эффективности антиагрегантного эффекта препаратов ацетилсалициловой кислоты / В. И. Рузов [и др.] // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2016. – № 1. – С. 57-64.
10. Значимость полиморфизма С807Т гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией / Е. А. Шишкина [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 386-391. – doi: 10.17816/KMJ2019-386.
11. Страмбовская, Н. Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA(C807T), GPIIIA (T1565C), GPIPA(C434T), P2GY12(H1/H2), SELP(G1087A) тромбоцитарных рецепторов / Н. Н. Страмбовская // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 65-70.
12. Khatami, M. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M. M. Heidari, S. Soheilyfar // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. – 2016. – Vol. 1, № 1. – e9-e15. – doi: 10.5114/amsad.2016.59587.
13. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования / Ю. И. Гринштейн [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 77-84. – doi: 10.18087/cardio.2018.7.10148.
14. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis / J. Wang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1-9. – doi: 10.1038/s41598-019-49123-y.
1. Mitkovskaya NP, Laskina OV, Teefy P. Nestabilnaja stenokardija ili nestabilnyje koronarnyje sindromy? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?]. *Neotlozhnaja kardiologija i kardiovaskuljarnye riski* [Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks]. 2020;4(2):944-977. doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.944. (Russian).
2. Mirzaev KB, Andreev DA, Sychev DA. Ocenka agregacii trombocitov v klinicheskoj praktike [Evaluation of platelet aggregation in clinical practice]. *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2015;11(1):85-91. (Russian).
3. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, Levertov S, Müller K, Droppa M, Stimpfle F, Langer HF, Gawaz M, Schwab M, Geisler T. GPIa Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:52. doi: 10.3389/fvfm.2017.00052.
4. Weng Z, Li X, Li Y, Lin J, Peng F, Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e78093. doi: 10.1371/journal.pone.0078093.
5. Karazhanova LK, Zhukusheva ShT, Chinybaeva AA. Molekuljarno-geneticheskie osnovy diagnostiki i lechenija ishemicheskoj bolezni serdca (obzor literatury) [Molecular genetic basis of diagnosis and coronary heart disease (literature review)]. *Nauka i zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2014;3:4-11. (Russian).
6. Xiang Q, Ji SD, Zhang Z, Zhao X, Cui YM. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-11. doi: 10.1155/2016/5675084.
7. 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. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2):175-185. doi: 10.26402/jpp.2019.2.01.
8. Yapijakis C, Serefolglou Z, Nixon AM, Vylliotis A, Ragos V, Vairaktaris E. Prevalence of thrombosis-related DNA polymorphisms in a healthy Greek population. *In Vivo*. 2012;26(6):1095-101.
9. Ruzov VI, Altenbaeva EN, Komarova LG, Nizamova LT, Kulakova JV, Vasileva IV. Geneticheskij marker kollagena ITGA2 v ocenke effektivnosti antiagregantnogo efekta preparatov acetilsalicilovoj kisloty [Genetic markers of collagen ITGA2 to evaluate the effectiveness of antiplatelet effect of the drug acetylsalicylic acid]. *Ulyanovskij mediko-biologicheskij zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal]. 2016;1:57-64. (Russian).
10. Shishkina EA, Khlynova OV, Vasilets LM, Sakhena V, Krivtsov AV. Znachimost polimorfizma S807T gena receptora k kollagenu ITGA2 i agregacionnoj aktivnosti trombocitov u pacientov s arterialnoj gipertenziej [Role of C807t polymorphism of ITGA2 gene of collagen receptor and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan medical journal]. 2019;100(3):386-391. doi: 10.17816/KMJ2019-386. (Russian).
11. Strambovsckaya NN. Agregacionnaja aktivnost trombocitov u nositelej geneticheskogo polimorfizma GPIA(C807T), GPIIIA(T1565C), GPIPA(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) trombocitarnyh receptorov [Platelet functions in healthy persons with genetic polymorphisms GPIA(C807T), GPIIIA(T1565C), GPIPA(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) platelet receptors]. *Bjulleten VSNC SO RAMN* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS]. 2013;94(6):65-70. (Russian).
12. Khatami M, Heidari MM, 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.
13. Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY, Subbotina TN, Savchenko AA. Vozmozhnyje geneticheskie prediktory razvitija serdechno-sosudistyh oslozhnenij posle koronarnogo shuntirovanija [Possible genetic predictors of cardiovascular complications after coronary artery bypass surgery]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2018;58(7):77-84. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10148. (Russian).
14. Wang J, Liu J, Zhou Y, Wang F, Xu K, Kong D, Bai J, Chen J, Gong X, Meng H, Li C. 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):1-9. doi: 10.1038/s41598-019-49123-y.

### References

# ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF PLATELET RECEPTOR GENES GPIA (C807T), GPIIA (T1565C) ON PLATELET ACTIVITY AND EFFICIENCY OF ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

T. P. Pronko, V. A. Snezhitskiy, O. V. Gorchakova  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* Recently, much attention has been paid to the genetic aspects of thrombus formation. Understanding the genetic contribution to platelet function may have clinical implications for personalized pharmacotherapy.

*The aim of the study was to assess the distribution of polymorphic variants C807T of the ITGA2 gene and T1565C of the ITGB3 gene and to study their effect on platelet activity and acetylsalicylic acid (ASA) efficiency in patients with stable angina (SA) living in the Grodno region.*

*Material and methods.* The study included 92 patients with SA, 89 of them underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI), and 93 were apparently healthy people. The survey data (general clinical, aggregometry, general blood count and platelet indices, polymerase chain reaction genotyping) were analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

*Results.* The prevalence of carriage of genotypes associated with possible variability of response to ASA therapy among patients with SA was 69.6% for the C807T polymorphic locus of the ITGA2 gene, 31.5% for the T1565C polymorphic ITGB3 locus, 60.2% and 37.6% among practically healthy individuals respectively. A lower frequency of the CC variant of the C807T polymorphic locus of the ITGA2 gene was noted in the group of men with SA in comparison with the control group of men ( $p = 0.043$ ) according to Fisher's exact test. The patients were divided into subgroups (SG). Carriers of the CC genotype of the C807T polymorphic locus of the ITGA2 gene and TT genotype of the T1565C polymorphic locus of the ITGB3 gene were in SG1. Carriers of the CT+TT genotypes of the C807T polymorphic locus of the ITGA2 gene and TC+CC of the T1565C polymorphic locus of the ITGB3 gene were in SG2. The ASPI-test values were 23.0 [14.0; 50.5] U in SG1 and 22.5 [14.5; 34.5] U in SG2 of the ITGA2 gene,  $p > 0.05$ . The ASPI-test values were 23.0 [16.0; 38.0] U in SG1 and 20.0 [14.0; 34.0] U in SG2 of the ITGB3 gene,  $p > 0.05$ .

*Conclusions.* No relationship was found between the polymorphic variants C807T of the ITGA2 gene and T1565C of the ITGB3 gene and platelet activity and the effectiveness of ASA in patients with SA.

**Keywords:** Platelet aggregation, platelet indices, acetylsalicylic acid, gene polymorphism, angina.

**For citation:** Pronko TP, Snezhitskiy VA, Gorchakova OV. Association of polymorphism of plate receptor genes GPIA(C807T), GPIIA (T1565C) on plate activity and efficiency of acetyl salicylic acid in patients with stable stenocardia. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(5):526-531. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-526-531>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах/** About the authors

\*Пронько Татьяна Павловна / Pronko Tatyana, e-mail: tanya\_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246  
Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: vsnez@mail.ru, ORCID:0000-0002-1706-1243  
Горчакова Ольга Владимировна / Gorchakova Olga, e-mail: daniil\_go@inbox.ru,  
\* автор, ответственный за переписку/corresponding author

Поступила / Received: 06.08.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.09.2021