

## Значимость полиморфизма С807Т гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией

Екатерина Андреевна Шишкина<sup>1\*</sup>, Ольга Витальевна Хлынова<sup>1</sup>,  
Любовь Михайловна Василец<sup>1</sup>, Викас Сахена<sup>1</sup>,  
Александр Владимирович Кривцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучить распространённость различных вариантов полиморфизма С807Т гена ITGA2 и провести анализ ассоциации данного полиморфизма с агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией.

**Методы.** В исследование вошли у 47 пациентов с артериальной гипертензией, находившихся на лечении в ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (г. Пермь). Генотипирование полиморфизма С807Т (rs 1126643) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим выявлением однонуклеотидного полиморфного варианта гена ITGA2 методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали импедансным методом с использованием в качестве индуктора агрегации реагента TRAP-6.

**Результаты.** Распространённость генотипов С/С, С/Т, Т/Т гена ITGA2 среди пациентов с артериальной гипертензией составила соответственно 18 (38,3%), 23 (48,9%) и 6 (12,8%). Сравнительный анализ показателей агрегационной активности тромбоцитов с реактивом TRAP-6 выявил статистически значимые различия между группами пациентов, являющихся носителями разных генотипов [103,5 (67,0; 121,0) AU у гомозигот –807СС против 52,5 (48; 83) AU у гомозигот –807ТТ,  $p=0,045$ ]. В группе пациентов со сниженной агрегационной активностью тромбоцитов (TRAP-test менее 94 AU) преобладало носительство неблагоприятного аллеля Т в сравнении с группой пациентов с нормальным её уровнем (отношение шансов 3,81, 95% доверительный интервал 1,38–10,54;  $p=0,008$ ). У пациентов данной группы отмечено значимое повышение частоты гетерозигот –807СТ (отношение шансов 4,75, 95% доверительный интервал 1,24–18,19;  $p=0,009$ ), а также повышение частоты гомозигот по вариантному аллелю –807ТТ (отношение шансов 2,88, 95% доверительный интервал 0,31–27,07;  $p=0,009$ ) по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем агрегации.

**Выводы.** Распространённость генотипов С/С, С/Т, Т/Т гена ITGA2 среди пациентов с артериальной гипертензией сопоставима с данными европейских исследователей; носители аллеля Т гена ITGA2 могут иметь более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий; необходимо дальнейшее изучение молекулярного механизма взаимосвязи сниженной функциональной активности тромбоцитов и носительства неблагоприятного аллеля Т гена ITGA2.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, агрегационная активность тромбоцитов, полиморфизм гена ITGA2.

**Для цитирования:** Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Василец Л.М. и др. Значимость полиморфизма С807Т гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (3): 386–391. DOI: 10.17816/KMJ2019-386.

### Role of C807T polymorphism of ITGA2 gene of collagen receptor and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension

E.A. Shishkina<sup>1</sup>, O.V. Khlynova<sup>1</sup>, L.M. Vasilets<sup>1</sup>, V. Sakhena<sup>1</sup>, A.V. Krivtsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

**Abstract**

**Aim.** To study the prevalence of various C807T polymorphism variants of the ITGA2 gene and to analyze the association of this polymorphism with platelet aggregation activity in hypertensive patients.

**Methods.** 47 patients with arterial hypertension treated at the Clinical Cardiology Dispensary (Perm) were included in the study. Genotyping of C807T polymorphism (rs 1126643) was carried out by the method of polymerase chain reaction with the subsequent identification of the single nucleotide polymorphic variant of ITGA2 gene by the method of allele-specific polymerase chain reaction. Platelet aggregation activity was investigated by the impedance method using TRAP-6 reagent as an inducer of aggregation.

**Results.** The prevalence of C/C, C/T, T/T genotypes of ITGA2 gene among hypertensive patients was 18 (38.3%), 23 (48.9%) and 6 (12.8%), respectively. A comparative analysis of platelet aggregation activity with TRAP-6 reagent revealed statistically significant differences between the groups of patients carrying different genotypes [103.5 (67.0; 121.0) AU in homozygotes –807CC versus 52.5 (48; 83) AU in homozygotes –807TT,  $p=0.045$ ]. In the group of patients with reduced platelet aggregation activity (TRAP-test less than 94 AU), the carriage of the unfavorable T allele prevailed in comparison with the group of patients with its normal level (OR=3.81, 95% CI 1.38–10.54;  $p=0.008$ ). In patients of this group, there was a significant increase in the frequency of occurrence of heterozygotes –807CT (OR=4.75, 95% CI 1.24–18.19;  $p=0.009$ ), as well as an increase in the frequency of occurrence of homozygotes for the variant allele –807TT (OR=2.88, 95% CI 0.31–27.07;  $p=0.009$ ) compared with the group of patients with a normal level of aggregation.

**Conclusion.** The prevalence of C/C, C/T, T/T genotypes of ITGA2 gene among patients with arterial hypertension is comparable to the data of European researchers: carriers of T allele of ITGA2 gene may have a higher risk of developing cardiovascular events; the molecular mechanism of the relationship of reduced platelet aggregation activity and carriage of the unfavorable T allele of ITGA2 gene requires further studies.

**Keywords:** arterial hypertension, platelet aggregation activity, ITGA2 gene polymorphism.

**For citation:** Shishkina E.A., Khlynova O.V., Vasilets L.M. et al. Role of C807T polymorphism of ITGA2 gene of collagen receptor and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (3): 386–391. DOI: 10.17816/KMJ2019-386.

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ), безусловно, остаётся одним из актуальных и социально-значимых сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на открытие новых классов антигипертензивных препаратов, количество пациентов, страдающих АГ и погибающих от её осложнений, продолжает неуклонно расти [1].

Согласно результатам скрининговых исследований, повышенный уровень артериального давления выявляют у 39–40% населения Российской Федерации [2]. Актуальность проблемы обусловлена не только широким распространением данного заболевания, но и тем вкладом, который вносит АГ в развитие инфаркта миокарда и мозгового инсульта [3].

Как и большинство сердечно-сосудистых заболеваний, АГ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание и является проявлением эффекта множества генов, каждый из которых по отдельности обладает относительно слабым действием, однако в комбинации друг с другом и под влиянием факторов внешней среды способен привести к развитию патологии [4]. Использование современных молекулярно-биологических методов генетической кардиологии позволяет изучать генетические компоненты сердеч-

но-сосудистых заболеваний. Тестирование полиморфизмов (аллельных вариантов) генов предрасположенности составляет методическую основу предиктивной медицины [5].

Изучение генетических аспектов тромбообразования позволило установить, что у носителей неблагоприятных аллелей генов белков-участников гемостатического каскада чаще случаются тромботические события, которые зачастую могут оказаться фатальными [6]. Так, например, установлено, что аллель Т полиморфного маркера C807T гена ITGA2 (rs 1126643) ассоциирован с повышенной экспрессией GPIa-рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену. Наличие аллеля Т ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, а следовательно, и с повышением риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии [7, 8].

В современной литературе встречается информация о том, что полиморфизм C807T гена ITGA2 (rs 1126643) ассоциирован с развитием тромбоэмболических событий у людей с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе у пациентов с АГ, сахарным диабетом и дислипидемией [9]. Исследование генетического полиморфизма C807T гена ITGA2 (rs 1126643) могло

бы стать важным шагом на пути составления персонализированного алгоритма обследования данной категории больных. Именно поэтому изучение полиморфизма C807T гена ITGA2 (rs 1126643) и его ассоциации с функциональным состоянием тромбоцитов у пациентов с АГ приобретает особую значимость.

Цель исследования: изучить распространённость различных вариантов полиморфизма C807T гена ITGA2 и провести анализ ассоциации данного полиморфизма с агрегационной активностью тромбоцитов (ААТ) в выборке пациентов с АГ.

В исследование были включены 47 пациентов (15 женщин и 32 мужчины, 68,08 и 31,92% соответственно), находившихся на лечении в отделении кардиологии и профилактики ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (г. Пермь) с установленным диагнозом АГ в период с 2017 по 2018 гг. Выборка не была репрезентативной из-за малого количества участников и была сформирована согласно критериям включения и исключения.

В период нахождения в стационаре всем пациентам проведены стандартные лабораторные и инструментальные обследования согласно стандарту оказания медико-санитарной помощи при первичной АГ Минздрава России (приложение к приказу Минздрава России №708н от 09.11.2012). Лабораторное обследование включало исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, определение липидного спектра, показателей углеводного обмена, уровня креатинина, мочевой кислоты, показателей функций печени.

Медиана возраста пациентов составила 55 лет с интерквартильным размахом от 48 до 60 лет. Верификацию диагноза АГ проводили в соответствии с рекомендациями Российского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр) [10]. Критериями диагноза считали офисное артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст., при суточном мониторинговании —  $\geq 130/80$  мм рт.ст. (BPLab, Россия).

Для включения в группу наблюдения все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №8 от 02.10.2018).

В выборку не включали пациентов при наличии следующих факторов:

– инфаркт миокарда менее 6 мес до начала исследования или острый коронарный синдром на момент наблюдения в стационаре;

– хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов;

– тяжёлые сопутствующие заболевания и ассоциированные клинические состояния (декомпенсированный сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения давностью  $< 1$  года, тяжёлая форма печёночной недостаточности, хроническая болезнь почек выше стадии С2, злокачественные новообразования, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, уровень гемоглобина  $< 100$  г/л, содержание тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л или  $> 450 \times 10^9$ /л).

Забор крови производили утром натощак путём пункции кубитальной вены по стандартизированной методике. Для исследования активности агрегации тромбоцитов и оценки их функции проводили импедансную агрегометрию на полуавтоматическом мультиканальном анализаторе Multiplate (Verum Diagnostica, Германия) [11]. Метод основан на регистрации изменений сопротивления электрода, помещённого в цельную кровь, при налипании на него тромбоцитов или агрегатов.

Для оценки ААТ проводили TRAP-тест с использованием в качестве индуктора агрегации реагента TRAP-6 (от англ. thrombin receptor-activating peptide). Он представляет собой пептид, имитирующий активацию тромбоцитов под действием тромбина, который в свою очередь известен как наиболее сильный активатор действия тромбоцитов. Для повышения точности исследования каждый тест в образце дублировали. Агрегационную кривую и её параметры рассчитывали автоматически [12]. Изменение сопротивления выражали в условных единицах, названных агрегационными, — AU. Референтный интервал для значений AU был обозначен на основании данных клинических исследований [13]. Значение AU  $< 94$  расценивали как снижение способности тромбоцитов к агрегации.

У всех обследуемых с помощью сухого стерильного зонда с ватными тампонами вращательными движениями без травматизации проводили забор материала со слизистой оболочки щеки с последующим выявлением однонуклеотидного полиморфного варианта гена ITGA2 методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции на амплификаторе CFX-96 (BioRad Laboratories, Inc., США) с использованием наборов производства ООО «Синтол» (г. Москва) и детекцией продуктов в режиме

**Таблица 1.** Значение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма C807T (rs 1126643) гена ITGA2

Агрегационная активность тромбоцитов	Генотипы ITGA2			p
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	
TRAP-тест, AU; Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	103,5 (67,0; 121,0), n=18	75 (55; 91), n=23	52,5 (48; 83), n=6	p <sub>2-3</sub> =0,027 p <sub>1-3</sub> =0,045

Примечание: Me — медиана, Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> — 25-й и 75-й перцентили; p — уровень значимости при сравнении групп генотипов C/C, C/T, T/T.

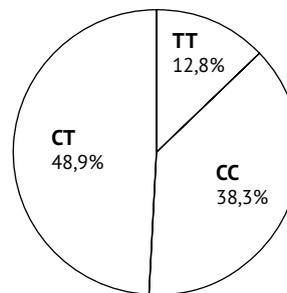
реального времени. Результаты интерпретировали в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении CFX Manager v. 3.0 для амплификатора CFX-96 с использованием метода аллельной дискриминации [14].

Статистический анализ материала проведён с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для анализа количественных данных использовали тест Манна–Уитни. Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с использованием таблиц сопряжённости и критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для вычислений использовали программу «Калькулятор для расчёта статистики в исследованиях случай-контроль» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития гипоагрегации использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Это было простое открытое сравнительное исследование. На первом этапе в сформированной выборке пациентов с АГ было проведено изучение частоты генотипов и аллелей полиморфизма C807T гена ITGA2.

Распространённость генотипов C/C, C/T, T/T среди пациентов с АГ составила соответственно 18 (38,3%), 23 (48,9%) и 6 (12,8%) (рис. 1), а их распределение не противоречило закону Харди–Вайнберга для равновесных популяций ( $p=0,47$ ). Данные результаты согласуются с распределением частот генотипов C/C, C/T, T/T в работах некоторых европейских исследователей (C/C 37,4%, C/T 47,7%, T/T 14,9%) [15]. Носители T-аллеля достоверно не отличались от людей с генотипом CC по основным сердечно-сосудистым факторам риска, степени повышения артериального давления, полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

В последующем между группами пациентов, являющихся носителями разных генотипов, был проведён сравнительный анализ показателей ААТ с реактивом TRAP-6. Результаты полученных данных представлены в табл. 1.



**Рис. 1.** Полиморфизм C807T гена ITGA2 у пациентов с артериальной гипертензией

Из табл. 1 видно, что наибольшая ААТ была характерна для носителей генотипа C/C. И напротив, наименьшая степень агрегации тромбоцитов зарегистрирована у носителей генотипа T/T. При попарном сравнении групп статистически значимые различия по агрегации тромбоцитов обнаружены между пациентами с генотипами T/T и C/T ( $p=0,027$ ), а также между гомозиготами C/C и T/T ( $p=0,045$ ).

В ходе дальнейшего исследования больные были разделены на две группы в зависимости от значений ААТ с реактивом TRAP-6: в первую группу был включён 31 пациент с уровнем агрегации менее 94 AU, во вторую группу вошли 16 пациентов с уровнем агрегации более 94 AU. Группы были сопоставимы по обсуждаемым параметрам. Различия по количеству тромбоцитов по данным общего анализа крови между группами пациентов не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Результаты оценки распространённости генотипов и аллелей полиморфизма C807T гена ITGA2 в группе пациентов с АГ в зависимости от ААТ и значений TRAP-теста представлены в табл. 2.

Таким образом, в группе пациентов со сниженной ААТ (TRAP-тест менее 94 AU) преобладало носительство неблагоприятного аллеля T в сравнении с группой пациентов с нормальным уровнем ААТ (отношение шансов 3,81; 95% доверительный интервал 1,38–10,54;  $p=0,008$ ). Среди пациентов данной группы распространённость гетерозигот C/T и гомозигот T/T,

**Таблица 2.** Распределение аллелей и генотипов полиморфизма С807Т (rs 1126643) гена ITGA2 у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от результатов TRAP-теста (мультипликативная и общая модели наследования)

Аллели, генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$ (p)	ОШ (95% ДИ)
	Первая группа (n=31), TRAP-тест <94 AU	Вторая группа (n=16), TRAP-тест >94 AU		
С	0,532	0,812	7,09 (0,008)*	0,26 (0,09–0,73)
Т	0,468	0,188		3,81 (1,38–10,54)
С/С	0,226	0,688	9,52 (0,009)*	0,13 (0,03–0,51)
С/Т	0,613	0,250		4,75 (1,24–18,19)
Т/Т	0,161	0,062		2,88 (0,31–27,07)

Примечание: \*статистически значимые различия показателей в группах; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

носителей аллеля Т, была достоверно выше по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем ААТ (отношение шансов 4,75 и 2,88; 95% доверительный интервал 1,24–18,19 и 0,31–27,07 соответственно;  $p=0,009$ ).

Ген ITGA2 расположен на длинном плече хромосомы 5q11.2 и кодирует  $\alpha_2$ -субъединицу (GPIa) интегрина  $\alpha_2\beta_1$  (GPIa/IIa). Участок последовательности ДНК гена ITGA2, в которой происходит замена азотистого основания цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807, обозначают как генетический маркер С807Т. Изменение первичной структуры субъединицы у носителей генотипов ITGA2 С/Т и Т/Т вызывает изменение свойств рецептора, что приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов.

В научной литературе представлено достаточно материала, демонстрирующего связь полиморфизма С807Т гена ITGA2 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, риск инфаркта миокарда у носителей мутантного аллеля возрастает в 2,8 раза. Также носители неблагоприятного аллеля Т имеют более высокий риск развития ишемического инсульта и тромбоэмболических заболеваний, особенно в более молодом возрасте [7, 8]. Показано, что носители аллеля 807Т гена ITGA2 среди пациентов моложе 65 лет, перенёвших острый коронарный синдром, имеют значительно больший риск повторных коронарных событий в течение последующих 5 лет [15].

В настоящей работе впервые исследована ассоциация полиморфизма С807Т гена ITGA2 с ААТ, определённой методом импедансной агрегометрии у пациентов с АГ. Результаты работы показали, что носительство

неблагоприятного аллеля Т гена ITGA2 связано с уменьшением ААТ с индуктором агрегации TRAP-6, действие которого аналогично тромбину. Молекулярный механизм такой взаимосвязи требует дальнейшего изучения.

Известно, что пептид TRAP-6 активирует тромбоциты благодаря рецепторам PAR1. Вопрос о том, почему генетические вариации количества и активности коллагенового рецептора  $\alpha_2\beta_1$  связаны с функцией тромбонового рецептора PAR1, представляется нам крайне интересным. В существующих на сегодняшний день публикациях не найдено убедительных данных, позволяющих подтвердить отсутствие перекрёстной активации тромбоновых и коллагеновых рецепторов в многоступенчатой модели адгезии тромбоцитов. Напротив, в работе R.J. Marjoram и соавт. было показано, что субоптимальная стимуляция PAR-рецепторов может запускать механизм активации  $\alpha_2\beta_1$ -субъединицы интегрина, который усиливает адгезию тромбоцитов к коллагену [16].

Полученные нами данные сходны с результатами вышеуказанного исследования. Наличие генетической мутации С807Т приводит к повышенной экспрессии рецепторов  $\alpha_2\beta_1$ -субъединицы интегрина на поверхности тромбоцитов [7, 8]. Вследствие этого адгезия тромбоцитов к коллагену усиливается. Можно предположить, что снижение агрегации тромбоцитов с реактивом TRAP-6, полученное в нашем исследовании у носителей мутантного аллеля Т, может быть обусловлено снижением перекрёстной активности PAR-рецепторов.

Полученные результаты создают предпосылки для продолжения данного исследования

в плане увеличения объёма выборки, поскольку для достоверной оценки клинического значения полученных данных необходимы более обширные исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам нашего исследования, распространённость гетерозигот С/Т и гомозигот Т/Т, носителей аллеля Т гена ITGA2, среди пациентов с артериальной гипертензией составила 61,7%. Носителей данного аллеля потенциально можно рассматривать как пациентов с артериальной гипертензией, имеющих более высокий риск тромбофилических состояний, а наблюдение за ними врачом-клиницистом требует составления индивидуальной программы профилактики ранних сердечно-сосудистых событий.

2. Существует необходимость дальнейшего изучения молекулярного механизма взаимосвязи сниженной функциональной активности тромбоцитов, определяемой методом импедансной агрегометрии, и носительства неблагоприятного аллеля Т гена ITGA2. Полученные результаты позволяют предположить, что пациенты с артериальной гипертензией и изменённой агрегационной активностью тромбоцитов нуждаются в проведении дальнейшего поиска генетических маркёров тромбофилий.

3. Весьма актуальным представляется поиск ассоциаций генетического полиморфизма С807Т гена ITGA2 с данными рутинного клинического обследования и других доступных лабораторных методов обследования пациентов с артериальной гипертензией. Обнаружение таких ассоциаций позволит значительно повысить возможности профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017; 317 (2): 165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространённость, осведомлённость, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2014; 13 (4): 414. [Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (4): 414. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Ettehad D., Connor A.E., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 95767. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Глов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие. *Мед. генетика*. 2007; (4): 17–29. [Glotov O.S., Baranov V.S. Genetic polymorphism, multifactorial diseases and longevity. *Meditsinskaya genetika*. 2007; (4): 17–29. (In Russ.)]
- Сидонец И.В., Мешков А.Н. Генетические аспекты диагностики в профилактической медицине. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2014; 13 (4): 75–80. [Sidonets I.V., Meshkov A.N. Genetics for diagnostics in preventive medicine. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 10 (1): 9–13. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-75-80.
- Feng D., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 104 (2): 140–144. DOI: 10.1161/01.CIR.104.2.140.
- Von Beckerath N., Koch W., Mehilli J. et al. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting. *Blood*. 2000; 95 (11): 3297–3301. PMID: 10828008.
- Liu H., Wang Y., Zheng J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2017; 12 (1): 46–70. DOI: 10.1177/1747493016672085.
- Rath D., Schaeffeler E., Winter S. et al. GPIa Polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Front. Cardiovasc. Med*. 2017; 4: 52. DOI: 10/3389/fcvm.2017.00052.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*. 2010; (3): 5–26. [Chazova I.E., Ratova L.G., Boycov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii*. 2010; (3): 5–26. (In Russ.)]
- Schimmer C., Hamouda K., Sommer S.P. et al. The predictive value of multiple electrode platelet aggregometry (multiplate) in adult cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 61 (8): 733–743. DOI: 10.1055/s-0033-1333659.
- Paniccia R., Antonucci E., Maggini N. et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am. J. Clin. Pathol*. 2009; 131 (6): 83442. DOI: 10.1309/AJCPTE3K1SGAPOIZ.
- Villadsen K., Hvas A.-M. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb. Res*. 2012; 130 (3): 420–423. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.017.
- Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2018; 58 (7): 77–84. [Grinshteyn Yu.I., Kosinova A.A., Grinshteyn I.Yu. et al. Possible genetic predictors of cardiovascular complications after coronary bypass. *Kardiologiya*. 2018; 58 (7): 77–84. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10148.
- Leone A., Stefano V., Burzotta F. et al. 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.
- Marjoram R.J., Voss B., Pan Y. et al. Suboptimal activation of protease-activated receptors enhances  $\alpha_v\beta_3$  integrin-mediated platelet adhesion to collagen. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 34640. DOI: 10.1074/jbc.M109.020990.