

Приступа Л.Н. Зміни системи гемостазу і поліморфізм гену тромбоцитарного глікопротеїну GPIIb/IIIa у хворих на ішемічну хворобу серця та ефективність антиагрегантного лікування (Огляд літератури) / Л.Н. Приступа, І.І. Савенко // Серце і судини. - 2014. - № 1. - С.106-111

УДК 616.12-005.4-06:616.142-005.6:616.151.5

Зміни системи гемостазу і поліморфізм гену тромбоцитарного глікопротеїну GPIIb/IIIa у хворих на ішемічну хворобу серця та ефективність антиагрегантного лікування (Огляд літератури)

Изменения системы гемостаза и полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa у больных с ишемической болезнью сердца, эффективность антиагрегантного лечения (Обзор литературы)

Changes in hemostatic system and gene polymorphisms of platelet glycoprotein GPIIb / IIIa in patients with coronary heart disease and the effectiveness of antiplatelet therapy (Literature Review)

Приступа Л.Н., проф., Савенко І.І., аспірант медичного інституту СумДУ, кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

Приступа Л.Н., проф., Савенко І.І., аспірант медичного інституту СумГУ, кафедра внутрішньої медицини післядипломного освіти

Prystupa L*., Savenko I.I.*

***Sumy State University Medical Institute, Department of Internal Medicine, Sumy, Ukraine**

Резюме: У сучасних уявленнях про патогенез ішемічної хвороби серця окрему ланку займають тромбоз коронарних артерій у місці розриву атеросклеротичної бляшки, порушення системи гемостазу, що призводить до підвищення внутрішньосудинного згортання крові і тромбоутворення.

Формування первинного тромбу в зоні ушкодження судин виникає внаслідок поступових процесів: адгезії тромбоцитів, їх активації та агрегації. Після активація тромбоцити можуть вступати в процес агрегації один з одним та створювати тромбоцитарний тромб. Активація тромбоцитарної ланки

гемостаза у сукупності з процесами атерогенезу можуть призводити до розвитку серцево-судинних ускладнень.

У тромбоутворенні важливу роль відіграють поліморфізм генів, зокрема поліморфізм тромбоцитарного глікопротеїну Пб/Ша, що кодують фактори гемокоагуляції та фібринолізу і впливають на агрегацію тромбоцитів. У цьому контексті виділена група кандидатних генів, які приймають участь або потенційно можуть бути залучені до патогенезу ІХС, модифікації антитромботичної терапії.

Резюме: В современных представлениях о патогенезе ишемической болезни сердца отдельное звено занимают тромбоз коронарных артерий в месте разрыва атеросклеротической бляшки, нарушения системы гемостаза, что, в свою очередь, приводит к повышению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Формирование первичного тромба в зоне повреждения сосудов возникает вследствие последовательных процессов: адгезии тромбоцитов, их активации и агрегации. После активации тромбоциты могут вступать в процесс агрегации друг с другом и создавать тромбоцитарный тромб. Активация тромбоцитарного звена гемостаза в совокупности с процессами атерогенеза могут приводить к развитию сердечнососудистых осложнений.

В тромбообразовании важную роль играют полиморфизм генов, в частности полиморфизм тромбоцитарного глікопротеїна Пб/Ша, кодирующих факторы гемокоагуляции и фибринолиза и влияющие на агрегацию тромбоцитов. В этом контексте выделена группа кандидатных генов, которые могут принимать участие или быть вовлечены в патогенез ИБС и модификации антитромботической терапии.

Abstract: The current understanding of the pathogenesis of coronary heart disease include a separate link - coronary thrombosis at the place of plaque rupture, impaired hemostasis, leading to increased intravascular coagulation and thrombosis.

Primary thrombosis in the area of vascular damage is caused by gradual processes: the adhesion of platelets and their activation and aggregation. After

activation, platelets may enter into a process of aggregation with each other and create a platelet thrombus. Hemostatic platelet link activation in common with the processes of atherogenesis may lead to the development of cardiovascular complications.

Gene's polymorphism plays important roles in thrombogenesis, in particular polymorphism of platelet glycoprotein IIb/IIIa which encoding the hemocoagulation and fibrinolysis factors and affect platelet aggregation. In this context, candidate genes have been selected that are involved or could potentially be involved in the pathogenesis of coronary artery disease, modification of antithrombotic therapy.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, тромбоцити, поліморфізм, глікопротеїнові рецептори, антиагрегантна терапія, аспіринорезистентність.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тромбоциты, полиморфизм, гликопротеиновые рецепторы, антиагрегантная терапия, аспиринорезистентность.

Key words: coronary heart disease, platelets, polymorphism, glycoprotein receptors, antiplatelet therapy, aspirin resistance.

В останні півсторіччя розповсюдженість ішемічної хвороби серця (ІХС) має характер епідемії. Вона посідає перше місце серед неінфекційних захворювань і є однією з основних причин інвалідності та смертності населення України.

У теперішній час відомо, що розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) тісно пов'язаний зі способом життя, що стало підґрунтям концепції багатофакторної профілактики ССЗ. Її запропоновано наприкінці ХХ ст., як комплексний підхід до боротьби з основними чинниками ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, паління, неактивний спосіб життя), з урахуванням таких, на які не можна вплинути (спадковість, вік, чоловіча стать).

Разом з традиційними, з'являються нові показники, (гомоцистеїн, С-реактивний білок, фібриноген), між збільшенням рівня яких у крові та

розвитком атеросклеротичного процесу, тромбоутворенням та, як наслідок, гострого інфаркту міокарда (ГІМ) чи інсульту виявлена пряма залежність [14].

У більшості випадків патоморфологічною основою нестабільного перебігу ІХС є порушення цілісності атеросклеротичної бляшки, що супроводжується її тромбозом [1]. Витончення фіброзної покривки атеросклеротичної бляшки і збільшення ліпідного ядра (більше ніж 30% об'єму бляшки) вважають важливими чинниками дестабілізації, що призводять до розриву бляшки та тромбоутворення [39].

Мембрана тромбоциту є фосфоліпідною поверхнею, на якій відбувається активація каскаду коагуляції. Процес починається з адгезії тромбоцитів до ушкодженої ділянки судини за сприянням фактора Віллебранда, що утворює зв'язки між колагеном та глікопротеїнами мембрани тромбоцитів. У подальшому формується первинний тромбоцитарний згусток [14]. У теперішній час спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд з традиційними факторами ризику атеротромбозу, виділяється як незалежний фактор ризику, підставою для цього послужили результати дослідження HAPARG [49]. Доведено, що у пацієнтів із ІХС присутній тромбогенний зсув показників гемостазу у бік гіперкоагуляції, найбільш виражений при гострому коронарному синдромі (ГКС) [5].

У відповідності до сучасних уявлень тромбоцити знаходяться у кровоносному руслі у неактивному стані та не здатні до взаємодії з інтактним ендотелієм судин. Активування тромбоцитів – дуже важливий етап гемостатичного процесу, бо він лежить в основі як нормального гемостазу, так і патологічного утворення тромбів і дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

При порушенні цілісності ендотелію мембранний глікопротеїновий комплекс GPIIb/IX/V тромбоцитів за допомогою фактора Віллебранда приймає участь в адгезії тромбоцитів до субендотеліальних структур [32]. Тромбоцитарний глікопротеїновий комплекс GPIIb/IX/V також є місцем зв'язування тромбіну, що разом з фактором Віллебранда призводить до активації тромбоцитів. Крім того, тромбоцити за допомогою мембранних

рецепторів GPIa/IIa (інша назва – інтегрин α_2/β_1) підтримують зв'язок з колагеном ушкодженої кровоносної судини [10].

Крім збагачених лейцином глікопротеїнів, на мембрані тромбоцитів знаходиться велика кількість адгезивних рецепторів, що відносяться до сімейства інтегринів, до яких належить і комплекс GPIIb/IIIa (інша назва – інтегрин α_{IIb}/β_3) [10]. Саме цей комплекс взаємодіє із фібриногеном, фібронектином, фактором Віллебранда та забезпечує агрегацію тромбоцитів через «фібринові містки». Механізм функціонування IIb/IIIa-рецептора полягає у здатності розпізнавати амінокислотні послідовності: перша складається з амінокислот Арг-Глі-Асп (зона – RGD) [48]. Друга послідовність амінокислот, що розпізнається IIb/IIIa-рецепторами, складається з Ліз-Глн-Ала-Глі-Асп-Вал. Наявність у комплексі GPIIb/IIIa місць розпізнавання RGD пояснює здатність цього глікопротеїну з'єднуватися з фактором Віллебранда, що вкрай важливо для утворення тромбу в умовах високої швидкості кровотоку [10].

Унаслідок розриву атеросклеротичної бляшки відбувається ряд послідовних змін тромбоцитарного гемостазу: адгезія тромбоцитів до субендотеліальних структур; активація тромбоцитів та їх агрегація. На думку дослідників (Панченко О.П., 1999, Баркагана З.С., 2003) ушкоджений ендотелій втрачає тромборезистентність і посилено виробляє сполуки, що стимулюють адгезію тромбоцитів – фактор Віллебранда та тромбоксан A_2 . [4, 14].

Фактор Віллебранда є своєрідним містком між тромбоцитами та ендотелієм, і в подальшому призводить до збільшення трансмембранного току кальцію у середину тромбоциту та активацію тромбоцитарних комплексів GPIIb/IIIa [15]. При цьому останні мають здатність приєднувати як фібриноген, так і фактор Віллебранда.

Активація тромбоцитів через рецептори GPIb/IX/V призводить до запуску так званого арахідонового каскаду [37]. Під дією тканинного тромбопластину протромбін перетворюється у тромбін. Під дією останнього з мембрани тромбоцитів вивільняється фосфоліпаза С, яка активує іони кальцію. Кальцій-залежна фосфоліпаза каталізує вивільнення арахідонової кислоти, яка

розщеплюється на циклічні простагландини, простациклін, тромбоксани A_2 та B_2 [22]. Простагландини і тромбоксан A_2 стимулюють незворотну агрегацію тромбоцитів, результатом якої є утворення тромбоцитарного тромбу [12]. Саме АДФ і тромбоксан A_2 , що виробляються на початку активації тромбоцитів, у свою чергу активують інші тромбоцити та запускають каскад їх аутоактивації.

Таким чином, через глікопротеїнові GPIIb/IIIa-рецептори відбувається зв'язок із фібриногеном, утворення фібриногенових містків між тромбоцитами та агрегація тромбоцитів [15]. Завершується цей процес утворенням тромбоцитарного тромбу, який у подальшому піддається рефракції.

Ранній розвиток ІХС може свідчити про вплив спадкових факторів у пацієнтів із ІХС. Одним із напрямків досліджень генетичних факторів ризику розвитку ССЗ на сьогодні є вибір генів-кандидатів та визначення їх алельних варіантів, що роблять свій внесок у розвиток захворювання.

У дослідженні Т.В. Павлової (2008) проведено зіставлення фенотипічних проявів тромбоцитарної активності з генетичними дефектами тромбоцитів у хворих на ІХС – найбільш несприятливими у прогнозі перебігу захворювання виявилися поліморфізми в генах GPIIb/IIIa (PLA1/PLA2), F VII (R353Q) і MTHFR (677 T/T) [13].

Ген GPIIIa трапляється в європейській популяції у 8 варіантах, які різняться у 6 позиціях амінокислотної послідовності [46]. 5 амінокислотних замін є рідкісними.

β -субодиницю (GPIIIa) глікопротеїнового комплексу тромбоцитів кодує ген ITGB3, α -субодиницю (GPIIb) комплексу – ген ITGA2B. Обидва гени розташовані у 17-й хромосомі [21].

Найбільший інтерес викликає поліморфізм 1565 T \rightarrow C (A1/A2) гену GPIIIa. Активно вивчається зв'язок цієї мутації з підвищенням ризику ССЗ [16, 37]. Молекулярною основою поліморфізму аллоантигенної системи PLA є мутація, що призводить до заміни лейцину (PLA1 алель) на пролін (PLA2 алель) у 33-му амінокислотному положенні білка GPIIIa. Заміщення лейцину на пролін обумовлено нуклеотидною заміною тимідину (T) на цитозин (C) в 2-му

екзоні гену GPIIa у положенні 1565 [40]. Номенклатура алелей білка GPIIa трапляється в декількох варіантах: *Leu33* (1565T) позначається як PLA1, алель *Pro33* (1565C) – як PLA2 [10, 40, 43].

Алель *Leu33* є найбільш розповсюдженим у європейців, тоді як алель *Pro33* траплявся лише у 10-15%. В африканській популяції частота цього алеля 5-8%, практично він відсутній в мешканців Азії [40]. За даними Kim et al. (1995), Ridker et al. (1997) частота алеля PLA1 у різних популяціях становить 85-86%, а PLA2 – 15-14%. Однак, деякі дослідження не виявили відмінностей у зв'язку PLA1/A2 у здорових осіб та пацієнтів із ГІМ [41, 45], ІХС [20] або інсульту [42, 47].

Доведено зв'язок PLA2 алеля GPIIa (гомозиготний фенотип) з ризиком розвитку ІХС, ГКС, РСС у чоловіків молодого віку порівняно із PLA1/A1 гомозиготами [27, 45]. За деякими даними розвиток рестенозу у стенті також пов'язаний з поліморфізмом PLA1/A2 гену GPIIa (мутації як у гетеро-, так і в гомозиготному фенотипі), який можна використовувати як маркер ризику розвитку цього ускладнення [44]. У дослідженнях показана асоціація алеля PLA1 з тяжким коронарним атеросклерозом, особливо в осіб чоловічої статі, що палили [20, 28].

Результати досліджень показують, що пацієнти з PLA1/A1 гомозиготами можуть бути схильними до раннього атеросклерозу і більш швидкого прогресування стабільної ІХС, у той час, як носії алеля PLA2 більш схильні до тромботичних ускладнень та виникненням РСС від коронарних тромбозів [11, 50]. Також підтверджена чітка кореляція розвитку ІХС у ранньому віці та цукрового діабету з алелем PLA2 у генотипі пацієнта [34].

Були виявлені достовірні асоціації ГІМ і алеля PLA2 гена GPIIa. Наявність цього алеля призводить до сигнальної функції рецептору ІІb/ІІа та асоціюється з підвищеною індукованою АДФ-агрегацією тромбоцитів. Ризик розвитку ГІМ у носіїв PLA2 зростав у 3 рази, а в осіб молодших за 60 років – у 6 разів [21]. Розвиток ГІМ у PLA2/A2 гомозигот та PLA1/A2 гетерозигот проходив у більш молодому віці, ніж у пацієнтів із генотипом PLA1/A1 [27, 45].

Згідно даних, носіями PLA2 алеля (гомо- та гетерозиготи) гена GPIIa є 14% популяції Росії [48], 20-30% європейської популяції [35, 43]. Гетерозиготними носіями даної мутації є від 15 до 30% жителів європейських країн. Гомозиготне носійство виявляється приблизно в 1% здорових осіб [26].

За даними Anderson J.L. et al. (1999), Zhu M.M. et al. (2000) частота PLA2 алеля у хворих на ІХС становить у середньому 15,28% (від 11% до 18,8%), а у пацієнтів, які перенесли ГІМ – 17,8%, тоді як у здорових осіб – 14,8% (від 9,9% до 19,4%).

Тісний взаємозв'язок процесів атерогенезу і тромбоутворення робить патогенетично виправданим проведення довготривалої антитромботичної терапії з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень [6, 31, 38].

У теперішній час виділяють чотири групи антитромбоцитарних препаратів, що застосовуються в терапії ІХС [8, 18]. Перша група лікарських засобів, використання яких не рекомендується у практичній кардіології внаслідок відсутності доказової основи та переваг перед ацетилсаліциловою кислотою (АСК), неефективності і потенційної їх небезпеки, включає сульфінпіразон, дипіридамомл, простациклін, блокатори синтетази тромбоксану A_2 , антагоністи рецепторів тромбоксану A_2 , інгібітори Пв/Ша-рецепторів тромбоцитів для прийому всередину [9]. Друга група антитромбоцитарних препаратів складає основу сучасної терапії: інгібітори циклооксигенази – АСК. До третьої групи належать блокатори рецепторів АДФ (клопідогрель, тиклопідин) і четверта – блокатори глікопротеїнових рецепторів Пв/Ша для внутрішньовенного застосування (абсіксімаб, ептифібатид, тирофібан) [6, 8].

В основі антиагрегантної дії АСК лежить властивість гальмувати циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) у тромбоцитах, яка каталізує трансформацію арахідонової кислоти через каскад послідовних ферментативних реакцій у нестабільну проміжну форму простагландинів, а саме простациклін і тромбоксан A_2 , протилежні за своєю вазодилатуючою і вазоконстрикторною дією [29]. Пригнічення активності ферменту ЦОГ-1 призводить до зменшення

синтезу активованими тромбоцитами тромбоксану A_2 – потужного медіатора агрегації тромбоцитів.

У 2002 році в метааналізі Antithrombotic Trialists Collaboration, що узагальнив результати 287 рандомізованих досліджень за участю 135 тисяч пацієнтів, які перенесли будь-яку серцево-судинну катастрофу. Було доведено, що застосування АСК у дозі 75-150 мг призводить до зниження ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у цілому на 25%; нефатального ГІМ – на 30%, нефатального інсульту – на 25%, РСС - на 17% [24].

Згідно з метааналізом, найвищий ефект АСК спостерігався у групі пацієнтів, які перенесли гострі серцеві події протягом останніх 2 років. Запобігання цих подій склало 36 випадків на 1000 пацієнтів, а серед пацієнтів високого ризику (стабільна стенокардія, миготлива аритмія, захворювання периферичних артерій) кількість пацієнтів, які unikнули судинних катастроф, склала 22 на 1000 [31]. У кожній з цих груп абсолютна користь застосування АСК значно перевищувала потенційний ризик щодо геморагічних ускладнень.

За даними аналізу 16 досліджень з вторинної профілактики (17 тисяч хворих категорії високого ризику, 3306 серйозних судинних подій) прийом АСК призводив до зменшення кількості серцево-судинних ускладнень (6,7% на тлі АСК і 8,2% без АСК за рік спостереження; $p < 0,0001$), в тому числі усіх інсультів (2,08 і 2,54% на рік відповідно; $p = 0,002$) і коронарних подій (4,3 і 5,3% на рік відповідно; $p < 0,0001$) приблизно на 20%, без достовірного збільшення частоти геморагічного інсульту [23].

В Європейських рекомендаціях з ведення хворих на стабільну стенокардію визначено, що АСК необхідно призначати всім хворим за відсутності протипоказань, а за їх наявності – клопідогрель [6, 51].

Тієнопіридини є незворотними інгібіторами тромбоцитів, які блокують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів та активацію П_в/Ш_а-рецепторів. До цієї групи відноситься клопідогрель – препарат II покоління, механізм дії якого пов'язаний з блокадою P_2Y_{12} рецепторів тромбоцитів, які перешкоджають стимулюючій дії на них АДФ і наступній активації П_в/Ш_а-рецепторів [3]. На

сьогодні переконливо продемонстрована добра переносимість та висока ефективність клопідогрелю у профілактиці серцево-судинних ускладнень, у тому числі у хворих, які перенесли ГІМ, у яких клопідогрель знижує ризик розвитку повторного ГІМ на 19,2%, частоту всіх клінічних подій (ГІМ, інсульт, РСС) – на 26% [2].

Незважаючи на деяку перевагу клопідогрелю порівняно з ізольованим призначенням АСК, пригнічення відразу 2-х шляхів активації тромбоцитів є ще більш ефективним у профілактиці тромбоутворення. Так, в дослідженні CURE [30], при призначенні комбінації клопідогрелю з АСК було показано зниження ризику ГІМ та інсульту на 20% порівняно з монотерапією АСК, при цьому переваги комбінованої терапії зберігалися протягом 12 місяців спостереження. Додавання клопідогрелю до стандартної терапії АСК продемонструвало свою ефективність і при ГКС з підйомом сегмента ST [33].

Дослідження молекулярних механізмів формування тромбу підтверджують важливу роль GPIIb/IIIa-рецепторів тромбоцитів. Тому основні аспекти дезагрегаційної терапії засновані на застосуванні інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів для внутрішньовенного застосування. В той час, як тривале застосування блокаторів GPIIb/IIIa-рецепторів для прийому всередину разом з АСК в хворих на ГКС без стійких підйомів сегмента ST (SYMPHONY I і II, Opus – TIMI) супроводжувався збільшенням смертності [19].

У теперішній час з'являється все більше публікацій щодо резистентності до АСК, яка включає відсутність адекватної біологічної відповіді тромбоцитів на лікування АСК [36]. У мета-аналізі J. Snoep et al. (2007) показано, що незважаючи на приймання АСК, у 65% випадків зберігається агрегаційна активність тромбоцитів, так звана лабораторна аспіринорезистентність [25]. Існують дані, згідно яких у 36% пацієнтів із ГІМ та у 19% здорових людей АСК не впливає на тромбоцитарний гемостаз [17].

Виділені численні механізми розвитку аспіринорезистентності, що включають клінічні та генетичні фактори. До клінічних факторів відносять

можливі порушення всмоктування АСК, взаємодію з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, зменшення антитромбоцитарної активності АСК при хронічній серцевій недостатності, гіперглікемії. Згідно результатів Ю.В. Гринштейна (2009), резистентність до аспірину у хворих з серцевою недостатністю прямо пропорційно збільшувалася з її функціональним класом (ФК): у хворих із ХСН II ФК резистентність складала 12,5%, III ФК – 26,6% [7].

Резистентність до АСК може бути первинною, зумовленою наявністю генетичних поліморфізмів, що призводять до порушення функціонування ферментних систем, відповідальних за взаємодію АСК з системою циклооксигеназ, і вторинною, що розвивається при тривалому регулярному прийомі препарату. Є підстави вважати, що резистентність до АСК може бути пов'язана з поліморфізмом гена циклооксигенази, що зачіпають активний центр фермента (Ser529), поліморфізмом генів, що кодують інші ферменти, беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти (фосфоліпази, тромбоксансинтетази) і поліморфізмом генів, що кодують GP-рецептори тромбоцитів [17]. Останнім часом доведено зв'язок між аспіринорезистентністю і поліморфізмом тромбоцитарного глікопротеїну GPIIb/IIIa (PLA2 - алеля), що асоціюється із підвищеним ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Наявність алеля PLA2 характеризується вищою спорідненістю GPIIb/IIIa-рецепторів до фібриногену, що може спричинити більш прискорене тромбоутворення [43].

За наявності резистентності до АСК можливе використання тієнопіридинів, зокрема клопідогрелю. Доцільність застосування комбінованої антиагрегантної терапії була показана для хворих на ГКС з підйомом сегменту ST. Включення клопідогрелю в терапію хворих на ГКС (дослідження CLARITY-TIMI 28) сприяло зменшенню первинної кінцевої точки на 36%, що сприяло не тільки поліпшенню прохідності інфарктзалежної коронарної артерії, а й реперфузії міокарда за даними агіографії [33]. Клінічна ефективність комбінованої антитромбоцитарної терапії у хворих на ГКС із підйомом сегмента ST була підтверджена у дослідженні COMMIT за участю майже 46

000 пацієнтів. Було показано достовірне зниження реінфаркту та інсульту у хворих, які отримували комбіновану антиагрегантну терапію [33]. Тобто результати багатоцентрових великомасштабних досліджень продемонстрували, що комбінована антитромбоцитарна терапія АСК з клопідогрелем покращує прогноз щодо виживання хворих на ГКС і попереджає його рецидиви.

Виявлення поліморфізму в гені GP IIIa (PLA/A2) є показанням до призначення клопідогрелю (75 мг / добу) під контролем рівня активності тромбоцитів [13].

Таким чином, тромбоцити відіграють одну з центральних ролей у патогенезі гострих серцево-судинних захворювань. Можна припустити, що спадкові зміни у тромбоцитарних глікопротеїнах можуть сприяти ризику серцево-судинних захворювань, впливаючи на активацію та агрегацію тромбоцитів. Знання таких варіантів і їх фенотипові вираження можуть призвести до прогресу в оцінці ризику коронарної хвороби і ефективності терапевтичного втручання. Наявність PLA2 алеля можна розглядати як фактор ризику розвитку ГКС, що пов'язано зі зростанням активності тромбоцитів та підвищенням їх агрегаційної здатності.

1. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця К.М. Амосова, О.Т. Стременюк, Є.В. Андреев и др. // Український кардіологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 14-19.
2. Аверков О.В. Клопидогрель и предотвращение тромботических осложнений атеросклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат? // Качественная Клиническая Практика. – 2004. – №1. – С. 39-45.
3. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 52-59.
4. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 2 – С. 132-138.
5. Галяутдинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Том 93. – №1. – С. 3-7.
6. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – №6. – С. 4-21.
7. Гринштейн Ю.В. Антитромбоцитарная терапия в профилактике острых коронарных событий у больных с разными формами ишемической болезни сердца и после реваскуляризации // Российские медицинские вести. – 2009. – Том XIV. – №4. – С. 15-19.
8. Долженко М.Н. Новые взгляды на коррекцию тромбоцитарного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом // Медицина неотложных состояний. – 2008. – №2. – С. 2-8.
9. Косарев В.В., Бабанов С.А. Антиагреганты при ишемической болезни сердца: состояние проблемы // Consilium medicum. – 2010. – Том. 12. – № 5. – С. 83-89.
10. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко, Д.С. Сергеевичев, И.В. Пикалов // Вестник ВОГиС. – 2006. – Том 10. – № 3. – С. 553-564.
11. Молекулярные и генетические механизмы атеросклероза и ишемической болезни сердца / О.А. Беркович, Е.А. Баженова, Е.В. Волкова и др. // Медицинский Академический журнал. – 2007. – Том 7; №3. – С. 50-58.
12. Никонов В.В., Киношенко Е.И. Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 3. – С. 27-37.
13. Павлова Т.В. Диагностика, прогнозирование и коррекция нарушений системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца: Дис. д-ра мед. наук: 14.00.06, Государственный Самарский медицинский университет МЗ РФ. М., 2008. – 196 с.
14. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечнососудистых заболеваний // РМЖ. – 2005. – №7 – С. 433-440.

15. Пархоменко А.Н. Патопфизиология острого тромбоза в венечных артериях сердца: представления о патогенезе острого коронарного синдрома // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 3. – С. 4-14.
16. Пчелина С.Н., Дубина М.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к атеросклерозу и ишемической болезни сердца // Клинико-лабораторный консилуим. – 2009. – № 5. – С. 9-13.
17. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. – 2006. – № 13 (128). – С. 35-41.
18. Шилов А.М. Аспирин – антиагрегант в практике лечения сердечнососудистых заболеваний // РМЖ. Кардиология. – 2012. – Том 20. – №4. – С. 182-186.
19. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при коронарном синдроме с подъемом сегментов ST // Кардиология. – 2004. – Том 44. – № 4. – С. 4-14.
20. A meta-analysis of studies on the association of the platelet P1A polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart disease / D. Burr, H. Doss, G.E. Cooke, P.J. Goldschmidt-Clermont // Stat. Med. – 2003. – Vol. 22. – P. 1741-1760.
21. Ancient ubiquitous protein 1 binds to the conserved membrane-proximal sequence of the cytoplasmic tail of the integrin alpha subunits that plays a crucial role in the inside-out signaling of alpha IIb beta 3 / A. Kato, N. Kawamata, K. Tamayose et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277; №32. – P. 28934-28941.
22. Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A2 generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin α IIb β 3 and ADP receptors / J. Jin, T. Quinton, J. Zhang et. al. // Blood. – 2002. – Vol. 99; № 1. – P. 193-198.
23. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860.
24. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
25. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis / J.D. Snoop, M.C. Hovens, J.C.J. Eikenboom et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167; № 15 – P. 1593-1599.
26. Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Integrin beta-3 Leu33Pro homozygosity and risk of cancer // JNCI. – 2003. – Vol. 95. – № 15. – P. 1150-1157.
27. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D. Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2000. – P. 222-240.

28. Carter A.M., Ossei-Gerning N., Grant P.J. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism in young men with myocardial infarction // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 485-486.
29. Clauser S., Cramer-Borde E. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35. – № 2. – P. 213-223.
30. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. The CURE trial investigators / S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345; № 7. – P. 494-502.
31. Expert Consensus Document on the use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 166-181.
32. Fibrinogen and von Willebrand factor-independent platelet aggregation in vitro and in vivo / H. Yang, A. Reheman, P. Chen et al. // *J. Thromb and Haemost.* – 2006. – Vol. 4; № 10 – P. 2230-2237.
33. For the CLARITY-TIMI-28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson et al. // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 108-119.
34. Genetic variation of the platelet- surface integrin GPIIb-IIIa (PIA1/A2-SNP) shows a high association with Type 2 diabetes mellitus. / D. Tschoepe, B. Menart, P. Ferber et al. // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46; №7. – P. 984-989.
35. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population / C.L. Tofteng, P. Bach-Mortensen, S.E. Bojesen et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2007. – Vol. 17. – P. 85-91.
36. Lancaster G.I., Srinivasan J., Jain H. Aspirin resistance: an update // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – № 2. – P. 105-110.
37. Lefkowitz J., Plow E.F. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1553-1559.
38. Libby P. Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – № 25. – P. 3481-3488.
39. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. Pathophysiology of atherothrombosis // *Highlights monograph from an International expert meeting on atherothrombosis.* – 1998. – 25 p.
40. Newman P.J. Platelet alloantigens: cardiovascular as well as immunological risk factors // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 370-384.
41. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction / J. Lagercrantz, M. Bergman, P. Lundman et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2003. – Vol. 14. – P. 749-753.

42. Pl(A1/A2) polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, C. Schmitz et al. // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 385-388.
43. Pl(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury / A. Undas, K. Brummel, J. Musial et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104; № 22 – P. 2666-2672.
44. PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement / A. Kastrati, W. Koch, M. Gawaz et al. // *JACC*. – 2000. – Vol. 36. – P. 84-89.
45. PLA1/ PLA2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIIa and risk cranial ischemic complication in giant cell / C. Salvarani, B. Casali, E. Farnetti et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol. 56; № 10. – P. 3502-3508.
46. Polymorphism of human platelet membrane glycoprotein IIb associated with the Baka/Bakb alloantigen system / S. Lyman, R.H. Aster, G.P. Visentin, P.J. Newman // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 2343-2348.
47. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke / L.E. Carlsson, A. Greinacher, C. Spitzer et al. // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1392-1395.
48. Solution structure of a conformationally constrained Arg-Gly-Asp-like motif inserted into the alpha/beta scaffold of leurotoxin I / E. Kellenberger, G. Mer, C. Kellenberger et al. // *Eur. J. Biochem*. – 1999. – Vol. 260; №3. – P. 810-817.
49. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers/ H.K. Breddin, R. Lippold, M. Bittner et al. // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 4. – P. 211-219.
50. The GPIIa (beta 3 integrin) PLA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis / J. Mikkelsen, M. Perola, A. Penttilä et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 154; № 3. – P. 721-727.
51. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Ann Intern. Med*. – 2009. – Vol. 150. – P. 396-404.