

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ

Ю.Г. Лугачёва¹, И.В. Кулагина¹, И.А. Ковалёв², Е.В. Кривошеков¹, О.С. Янuleвич¹, Т.Е. Суслова¹, И.Р. Клейн¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Обособленное структурное подразделение Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева", Москва
E-mail: julialugacheva@mail.ru

PLATELET AGGREGATION ACTIVITY AND CARRIERSHIP OF ALLELIC VARIANTS IN GENES OF PLATELET GLYCOPROTEIN RECEPTORS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES WITH SINGLE VENTRICLE DEFECTS

Yu.G. Lugacheva¹, I.V. Kulagina¹, I.A. Kovalev², E.V. Krivoshchekov¹, O.S. Yanulevich¹, T.E. Suslova¹, I.R. Klein¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Separated Structural Subdivision of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Scientific Research Institute of Clinical Pediatrics n.a. Yu. E. Veltishchev, Moscow

Цель исследования: проанализировать результаты генетического исследования гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и их агрегационной активности у пациентов с врожденным пороком сердца (ВПС) с функционально единственным желудочком (ФЕЖС). В исследование включено 50 детей, которым была выполнена хирургическая коррекция ВПС. У всех детей оценивали величину агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомегнила и сопоставляли с результатами генетического тестирования генов рецепторов тромбоцитов для коллагена ITGA2:807C>T и для фибриногена ITGB3:1565T>C. В группе обследованных пациентов средний уровень агрегации тромбоцитов на фоне индуктора коллаген у носителей CC генотипа гена ITGA2:807 составлял 52,5%, CT генотипа – 49,0%, а у детей, являющихся носителями TT генотипа, – 65,1%. Средний уровень агрегации тромбоцитов на фоне индуктора эпинефрин у носителей TT и TC генотипа составлял 56,3 и 65,8% и достоверно не отличался от показателя агрегации у детей с генотипом CC – 75,6% (p=0,506). В группе обследованных пациентов с ВПС не выявлена взаимосвязь носительства аллельных вариантов генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов для коллагена ITGA2:807C>T и для фибриногена ITGB3:1565T>C с уровнем агрегационной активности тромбоцитов. Отсутствие изменения агрегационной активности тромбоцитов на коллаген наблюдалось у 30%, на эпинефрин – у 38% детей с ВПС на фоне приема кардиомегнила.

Ключевые слова: агрегационная активность тромбоцитов, полиморфизм генов, гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов, врожденный порок сердца, дети.

Aim: The aim of the study was to analyze the results of genetic testing of platelet glycoprotein receptors and their aggregation activity in patients with congenital heart diseases (CHD) with single ventricle defect (SVD). The study comprised 50 children referred for planned surgical correction of CHD. In all patients, the value of platelet aggregation activity was assessed in the presence of Cardiomagnyl and was compared with the results of genetic testing of platelet receptors for collagen ITGA2:807C>T and for fibrinogen ITGB3:1565T>C. In study patients, the average levels of platelet aggregation in the presence of collagen inductor were 52.5% in carriers of CC genotype of ITGA2:807 gene, 49.0% in carriers of CT genotype, and 65.1% in children carrying TT genotype. The average levels of platelet aggregation in the presence of epinephrine-inductor were 56.3% and 65.8% in carriers of TT and TC genotypes, respectively, and did not significantly differ from aggregation in patients with CC genotype: 75.6% (p=0.506). In group of study patients with CHD, no relationships of allelic variants of platelet glycoprotein receptor genes for collagen ITGA2:807C>T and for fibrinogen ITGB3:1565T>C with platelet aggregation activity level were found. Meanwhile, the absence of changes in platelet aggregation activity in response to collagen and epinephrine was found in 30% and 38% of children with CHD administered with Cardiomagnyl.

Key words: platelet aggregation activity, genetic polymorphism, platelet glycoprotein receptors, congenital heart disease, children.

Введение

Дети с оперированными и неоперированными ВПС, в том числе с ФЕЖС, с кардиомиопатиями, тяжелыми аритмическими синдромами, а также дети с имплантированными антиаритмическими устройствами, сосудистыми протезами и искусственными клапанами имеют повышенный риск тромботических и/или тромбоэмболических осложнений на различных этапах лечения. Венозные тромбозы и тромбоэмболии в 25% случаев становятся причиной летального исхода у пациентов с ФЕЖС [6, 7]. Эти осложнения ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью, сводя на нет успехи хирургического лечения и терапии.

Факторами, влияющими на повышение тромбообразования в этой группе пациентов, могут служить повторные хирургические и катетерные процедуры, изменения в профиле кровотока из-за пассивного кровообращения и полицитемия. Несмотря на актуальность проблемы, до настоящего времени проведены лишь единичные исследования наследственных нарушений свертывающей системы у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца.

Раннее выявление возможных факторов риска тромботических осложнений, а также планирование анти-тромботической терапии и профилактики позволит исключить развитие осложнений, значительно улучшить общий прогноз у детей с ВПС и другими потенциально жизнеугрожающими болезнями сердца и избежать рисков от необоснованного назначения антикоагулянтов.

Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов имеют первостепенное значение для адгезии и агрегации и, следовательно, для осуществления гемостатической функции тромбоцитов [3]. Таким образом, полиморфизм генов, регулирующих экспрессию или активность этих рецепторов, может оказывать влияние на течение и исходы любого заболевания, в патогенез которого вовлечена система гемостаза. Генетический полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов широко распространен среди жителей европейских стран. По данным M.J. Quinn, E.J. Topol [20], вклад генетических факторов в вариабельность реактивности тромбоцитов составляет около 30%. В работе C. O'Donnell et al. [19] было показано, что наследственные факторы вносят существенный вклад (20–30%) в состояние агрегации тромбоцитов, в то время как на долю различных клинических параметров приходится от 4 до 7%.

Цель настоящего исследования: оценить результаты генетического исследования рецепторов тромбоцитов и их агрегационную активность у пациентов с ВПС с ФЕЖС.

Материал и методы

В исследование включено 50 детей с ФЕЖС, которым была выполнена хирургическая коррекция ВПС, средний возраст – 3,85 (3,0; 5,0) лет. У всех пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование с диагностикой аллельных вариантов генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов: ITGA2:807 C>T (рецептор тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa, n=30) и ITGB3:1565T>C

(рецептор тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa, n=50). Генотип определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов реагентов (ДНК-Технология, Россия). Исследования проводились на детектирующем амплификаторе “ДТ-96”, (ООО “НПО ДНК – Технология”, Россия). У всех детей оценивалась функциональная активность тромбоцитов на фоне приема кардиомагнила (37,5–112 мг/сутки) на 5–7-е сутки после оперативного вмешательства. Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом турбодиметрической агрегатометрии (агрегометр AggRAM, Helena Laboratories, Великобритания). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали эпинефрин (2 ммоль/мл) и коллаген (10 мкг/мл). Количество тромбоцитов определяли кондуктометрическим методом (гематологический анализатор ABX PENTRA 80 (Horiba Medical, Франция).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 20.0. При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: Me (IQR), где Me – медиана, IQR (Interquartile range) – интерквартильный размах между значениями 25–75 перцентилей (при распределении данных, отличающихся от нормального). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Достоверность различия показателей между группами оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений, в случае попарного сравнения – с помощью критерия Манна–Уитни. С целью преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании пациентов с ВПС были получены следующие результаты генетического тестирования. У 13 детей отмечался нормальный генотип (CC) гена рецептора тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa, у 14 выявлено гетерозиготное носительство (CT), у 3 – гомозиготное (TT). Рецептор GPIa-Ia относится к группе интегринов и играет фундаментальную роль в адгезии тромбоцитов к коллагену [3, 8, 18]. Полиморфизм C807T ассоциируется с повышением плотности рецептора на тромбоцитах и других клетках и усилением адгезии тромбоцитов [8, 16]. По данным литературы, у взрослых носительство аллеля T807 сопровождается увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) [11, 22]. Вместе с тем в ряде исследований связи между развитием тромбозов артериальных сосудов и носительством этой мутации обнаружено не было [10, 11]. Данных о носительстве данного полиморфизма у детей немногочисленны [1].

Для гена рецептора тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa у 39 пациентов с ВПС определялся нормальный генотип (TT), у 9 – гетерозиготный (TC), у 2 – гомозиготный (CC). Рецептор GPIIb/IIIa играет ключевую роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов [2, 3, 10, 18]. Мутации генов, кодирующих α - и β -цепи фибриногено-

вого рецептора тромбоцитов, могут приводить к повышению чувствительности рецептора к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и, следовательно, увеличением риска тромбообразования [9, 18]. В отечественной литературе описана взаимосвязь полиморфизма у детей с ишемическим инсультом [4, 5].

С целью профилактики тромбоцических осложнений детям с ВПС после оперативного вмешательства проводили дезагрегантную терапию. У всех детей оценивали величину агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомагнитола и сопоставляли с результатами генетического тестирования генов рецепторов тромбоцитов для коллагена и фибриногена. Количество тромбоцитов в группе обследованных детей составляло $269 (217; 290) \times 10^9/\text{л}$.

При анализе результатов агрегатометрии у детей с ВПС на фоне кардиомагнитола выявляется вариабельность агрегационного ответа тромбоцитов на коллаген и эпинефрин. В группе обследованных пациентов средний уровень агрегации тромбоцитов на фоне индуктора коллагена у носителей CC генотипа гена ITGA2:807 составлял 52,5%, CT генотипа – 49,0%, а у детей, являющихся носителями TT генотипа, – 65,1% (табл. 1). По данным N. Beckerath [8], уровень экспрессии рецепторов GPIa/IIa

зависит от генотипа и коррелирует с интенсивностью коллагениндуцированной адгезии и агрегации тромбоцитов.

В нашем исследовании достоверных различий уровня агрегации тромбоцитов между генотипами рецептора тромбоцитов для коллагена ITGA2 C807T не выявлено. Средний уровень агрегации тромбоцитов на фоне индуктора эпинефрин у носителей TT и TC генотипа составлял 56,3 и 65,8% и достоверно не отличался от показателя агрегации у детей с генотипом CC – 75,6% ($p=0,506$) (табл. 2).

Наличие полиморфизма обуславливает усиление сигнальных функций гликопротеинового комплекса и перестройку цитоскелета тромбоцитов после активации. Гомозиготное носительство Leu33Pro GPIIb-IIIa считают фактором риска развития ИМ и ишемического инсульта, особенно у лиц моложе 50 лет. Носительство полиморфизма как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии увеличивает опасность рестеноза после коронарного стентирования [15], а также может быть причиной развития резистентности к терапии аспирином [23]. В то же время ряд исследователей [13, 21] отрицают наличие связи между носительством этой мутации и развитием тромбоза артериальных сосудов либо считают риск развития тромбоза, обусловленный этим фактором, минимальным [12].

По мнению некоторых авторов, носительство этой мутации может способствовать увеличению риска возникновения венозных тромбозов [17], другие, напротив, отрицают связь наличия мутации с повышенной вероятностью развития венозных тромбозов [14, 18, 21].

Определенное значение для эффективного влияния кардиомагнитола на агрегационную активность тромбоцитов имеет индивидуальная чувствительность пациента к препарату. Детей с ВПС разделили на две группы в зависимости от выраженности агрегационной активности и носительства аллельных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов. В 1-ю группу вошли дети с величиной максимальной агрегации тромбоцитов на коллаген от 18,9 до

Таблица 1

Агрегационная активность тромбоцитов в группе обследованных пациентов в зависимости от генотипа тромбоцитарного рецептора для коллагена GP Ia-IIa

Полиморфизм	Генотип	Агрегационная активность тромбоцитов (%)	Критерий Краскела-Уоллиса	Критерий Манна-Уитни
ITGA2 C 807 T (n=30)	CC(n=13)	52,5 (22,0; 79,8)	$\chi^2=0,855$ $p=0,652$	$p_{12}=0,77$
	CT(n=14)	49,0 (23,7; 65,6)		$p_{13}=0,54$
	TT(n=3)	65,1 (45,5; 65,1)		$p_{23}=0,31$

Примечание: Ме – медиана; IQR – интерквартильная широта [25-й процентиль – 75-й процентиль]; p – уровень значимости различий (критерий Манна-Уитни); критерий множественных сравнений Краскела-Уоллиса, с поправкой Бонферрони; p – уровень значимости различий между 1 – “дикий” тип, 2 – гетерозигота, 3 – гомозигота; здесь и далее.

Таблица 2

Агрегационная активность тромбоцитов в группе обследованных пациентов в зависимости от генотипа тромбоцитарного рецептора для фибриногена GP IIb-IIIa

Полиморфизм	Генотип	Агрегационная активность тромбоцитов (%)	Критерий Краскела-Уоллиса	Критерий Манна-Уитни
ITGB3 T 1565 C (n=50)	TT(n=39)	56,3 (41,8; 77,9)	$\chi^2=1,364$ $p=0,506$	$p_{12}=0,66$
	TC(n=9)	65,8 (46,2; 77,7)		$p_{13}=0,28$
	CC(n=2)	75,6 (71,3; 80,0)		$p_{23}=0,34$

Таблица 3

Взаимосвязь носительства аллельного варианта гена рецептора тромбоцитов: ITGA2:807 C>T и агрегационной активности тромбоцитов на коллаген

Группы детей	Генотип		p
	ITGA2:807 CC (n=13)	ITGA2:807 CT/TT (n=17)	
	Агрегация (%)		
1-я группа	24,3 (18,9; 52,85) (n=9)	42,2 (20,37; 52,5) (n=12)	> 0,05
2-я группа	87,8 (76,75; 90,22) (n=4)	76,7 (67,05; 81,95)* (n=5)	> 0,05

Таблица 4

Взаимосвязь носительства аллельного варианта гена рецептора тромбоцитов: ITGB3: 1565T>C и агрегационной активности тромбоцитов на эпинефрин

Группы детей	Генотип		p
	ITGB3:1565 TT (n=39)	ITGB3:1565TC/CC (n=11)	
	Агрегация (%)		
1-я группа	48,4 (36,5; 56,2) (n=25)	55,6 (40,9; 67,2) (n=6)	>0,05
2-я группа	79,8 (77,4; 89,5) (n=14)	79,2 (75,3; 84,7) (n=5)	>0,05

52,85%, во 2-ю – от 67,05 до 90,22%. В этих группах проанализировали взаимосвязь средних значений агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомагнела в зависимости от носительства гликопротеинового рецептора тромбоцитов для коллагена ITGA2:807C>T (табл. 3). У детей 1-й группы с генотипом ITGA2 CC степень агрегации тромбоцитов на коллаген составляла 24,3%, с генотипом ITGA2 CT/TT – 42,2% ($p>0,05$). Различия в агрегационном ответе между носительством гликопротеинового рецептора тромбоцитов для коллагена ITGA2:807C>T в группе обследованных детей статистически не значимы.

Во 2-й группе у детей с генотипами ITGA2 CC и ITGA2 CT/TT агрегационная активность тромбоцитов была сопоставима между собой и составляла 87,8 и 76,7% ($p>0,05$) соответственно. Среди обследованных детей, независимо от носительства генотипа ITGA2 у 9 из 30 (30%) пациентов не происходило изменения агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомагнела. Контрольные значения агрегационной активности тромбоцитов на коллаген составляли 65–85%.

При сопоставлении вариантов агрегационной активности тромбоцитов (индуктор эпинефрин) на фоне приема кардиомагнела в зависимости от носительства гликопротеинового рецептора тромбоцитов для фибриногена ITGB3:1565T>C получили результаты, представленные в таблице 4. В 1-ю группу вошли дети с величиной максимальной агрегации тромбоцитов на эпинефрин от 36,5 до 67,2%, во 2-ю – от 75,3 до 89,5%.

В 1-й группе детей агрегационная активность тромбоцитов на эпинефрин при носительстве ITGB3:1565 TT генотипа составляла 48,4%, а при генотипе TC/CC – 55,6%. Различия в агрегационном ответе между носительством гликопротеинового рецептора тромбоцитов для фибриногена ITGB3:1565T>C в группе обследованных детей с ВПС статистически не значимы.

Во 2-й группе у детей с генотипами ITGB3:1565 TT и TC/CC агрегационная активность тромбоцитов была сопоставима между собой и составляла 79,8 и 79,2% соответственно ($p>0,05$). Среди обследованных детей, независимо от носительства генотипа ITGB3 у 19 из 50 (38%) пациентов не происходило изменения агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомагнела. Контрольные значения агрегационной активности тромбоцитов на коллаген составляли 70–90%.

Носительство аллелей рецептора для фибриногена ITGB3:1565 TC/CC, по мнению ряда авторов, может обуславливать отсутствие или недостаточное снижение агре-

гационной активности тромбоцитов на фоне приема кардиомагнела.

Заключение

1. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования пациентов с ВПС не выявил взаимосвязи генотипа гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов для коллагена ITGA2:807C>T и для фибриногена ITGB3:1565T>C с величиной агрегационной активности.
2. Высокая степень агрегационной активности тромбоцитов на коллаген сохранялась у 30% на фоне приема кардиомагнела.
3. Величина агрегационной активности тромбоцитов на эпинефрин не отличалась от контрольных значений у 38% детей с ВПС.

Сведений о роли наследственных нарушений гликопротеиновых рецепторов у детей с врожденными заболеваниями сердца недостаточно. Отсутствие рекомендаций по стратегии назначения антикоагулянтов и управления системой свертывания крови у детей свидетельствует о необходимости и перспективности продолжения исследований в этой области, включая изучение сочетания полиморфизма тромбоцитарных рецепторов и установленных факторов риска тромбообразования.

Литература

1. Львова О.А. Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2011. – № 12. – С. 3–9.
2. Макария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-X, 2003. – 903 с.
3. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Медицинская литература, 2002. – Т. 5. – 489 с.
4. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Па Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии при инсульте у детей и подростков // Вестн. С.-Петербург. ун-та. – 2011. – № 4. – С. 62–68.
5. Чугунова О.Л., М.В. Шумихина, Н.Л. Козловская, А.И. Гуревич. Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 224–235.
6. Airan B., Sharma R., Chowdhury U.K. et al. Univentricular repair: is routine fenestration justified? // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – P. 1900–1906.
7. Azakie A., McCrindle B.W., Arsdell G.V. et al. Extracardiac versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 122. – P. 1219–1228.
8. Beckerath N. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting // Blood. – 2000. – Vol. 95, No. 11. – P. 3297–3301.
9. Bennett J.S., Catella-Lawson F., Rut A.R. et al. Effect of the PIA2 alloantigen on the function of $\beta 3$ -integrins in platelets. Blood. – 2001. – Vol. 97, No. 10. – P. 3093–3099.
10. Bussel J.B. Platelets: New understanding of platelet glycoproteins and their role in disease // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ.

Program). – 2000. – P. 222–240.

11. Corral J. Role of the 807 C/T polymorphism of the $\alpha 2$ gene in platelet GP IIA collagen receptor expression and function effect in thromboembolic diseases // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81, No. 6. – P. 951–956.
12. Feinbloom D. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2043–2053.
13. Herrmann S. The Leu33/Pro polymorphism (PIA1/PIA2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. Etude Cas-Témoins de l'Infarctus du Myocarde // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1179–1181.
14. Hooper W.C. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans // *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – P. 880–886.
15. Kastrati A. PIA Polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1005–1010.
16. Kunicki T. Variability of integrin α 2 β 1 activity on human platelets // *Blood.* – 1993. – Vol. 82. – P. 2693–2703.
17. Lane D.A. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // *Blood.* – 2000. – Vol. 95, No. 5. – P. 1517–1532.
18. Newman P.J. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83. – P. 1778–1781.
19. O'Donnell C.J., Larson M.G., Feng D. et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, No. 35. – P. 3051–3056.
20. Quinn M.J., Topol E.J. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications // *Pharmacogenomics.* – 2001. – Vol. 2, No. 4. – P. 341–352.
21. Ridker P. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349 – P. 385–388.
22. Santoso S. Association of the platelet glycoprotein α 2b β gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients // *Blood.* – 1999. – Vol. 93, No. 8 – P. 2449–2453.
23. Szczeklik F. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 181–182.

Поступила 08.10.2015

Сведения об авторах

Лугачёва Юлия Геннадьевна, врач клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: julialugacheva@mail.ru.

Кулагина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ikulagina@yandex.ru.

Ковалёв Игорь Александрович, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии Обособленного структурного подразделения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации “Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева”.

Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2.

E-mail: kovalev@pedklin.ru.

Кривошеков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением №2 НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Kev@cardio.tsu.ru.

Янулевич Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения №2 НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Olya@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Клейн Инна Робертовна, врач клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: inna.klein@bk.ru.