

Н.Н. Страмбовская

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У НОСИТЕЛЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА GPIA(C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Чита

Исследованы частоты аллелей и генотипов для 5 полиморфизмов у здоровых наблюдаемых открытой Забайкальской популяции. При изучении агрегации тромбоцитов максимальные ее значения наблюдались у носителей трех и более мутантных аллелей ($p < 0,05$). Радиус агрегатов у этой же группы исследуемых был максимальным лишь при изучении спонтанной – $1,7 \pm 0,4$ опт. ед. ($p < 0,05$) и коллаген-индуцированной агрегации – $7,6 \pm 2,5$ опт. ед. ($p < 0,05$).

Ключевые слова: тромбоциты, рецепторы тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, полиморфизм генов, популяционная генетика

PLATELET FUNCTIONS IN HEALTHY PERSONS WITH GENETIC POLYMORPHISMS GPIA(C807T), GPIIIA(T1565C), GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) PLATELET RECEPTIONS

N.N. Strambovskaya

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Chita State Medical Academy», the Ministry of Healthcare, Russian Federation, Chita

Allele and genotype frequencies of 5 polymorphisms were studied in healthy population in Transbaikalian region. High percent of spontaneous and inductive aggregation were observed in subjects with three or more mutant allele ($p < 0,05$). These subjects developed maximum radius of aggregates only in spontaneous – $1,7 \pm 0,4$ opt.un. ($p < 0,05$) and collagen-induced aggregation – $7,6 \pm 2,5$ opt.un. ($p < 0,05$).

Key words: platelets, aggregate of platelet, platelet receptions, gene polymorphism, population genetics

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, атеросклероза и ангиогенеза, все более пристальное внимание исследователей стали привлекать генетические формы полиморфизма тромбоцитарных протеинов в качестве причины повышенной склонности к артериальным тромбозам. Тем не менее, роль генетических полиморфизмов белков различных рецепторов при этом не одинаковая, а имеющиеся на сегодняшний день данные весьма противоречивы. Однако уже обнаружена некоторая взаимосвязь между теми или иными формами полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов и тромбозами [1–5, 7]. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Однако полиморфизм нуклеотида в регуляторном участке гена может нарушать стабильность протеина и модулировать уровень экспрессии рецептора на поверхности тромбоцита, изменяя его функцию даже в условиях нормы [1].

Цель работы: оценить частоту носительства генетического полиморфизма некоторых белков тромбоцитарных рецепторов (GPIaC807T; GPIIIaT1565C; GPIβαC434T; P2RY12 H1/H2; SELPG1087A) у здоровых резидентов Забайкальского края, проживающих в г. Чита; выявить функциональные изменения параме-

тров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов) в группе наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения составили 198 неродственных резидентов открытой популяции Забайкальского края (129 женщин, 69 мужчин) в возрасте $28,5 \pm 14,1$ лет. Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в агарозном геле, либо в режиме реального времени (амплификатор «MAXYGENE», Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови (ДНК-экспресс кровь, НПФ «Литех», Москва) с использованием комплекта реагентов «Генетика тромбофилии» (ООО «ДНК-Технология», Москва) и отдельных SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму (НПФ «Литех», Москва).

Первичный гемостаз (спонтанная и индуцированная агрегатометрия) изучался по турбидиметрическому методу Борна с помощью лазерного анализатора агрегации BIOLA (НПФ «Биола», Россия). В качестве индукторов агрегации использовались растворы АДФ разных концентраций, коллагена – 1 мг/мл, адреналина – 1,25 мкг/мл, ристомидина – 0,8 мг/мл (ООО «Технология стандарт», Барнаул).

Изучаемые показатели представлены в виде относительных величин, средних величин со стандартным отклонением ($M \pm \delta$). Для оценки соответствия

распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовался критерий χ^2 с поправкой Йетеса. Для сравнения средних величин применялся критерий Манна – Уитни (U-тест). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, USA).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГОУ ВПО ЧГМА, протокол № 2 от 06.11.2009 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор генетического полиморфизма продиктован нам многочисленными работами по его фенотипическому проявлению в разных популяциях. В работах Е.Е. Гергесовой (2011) отражена частота полиморфизма интегринов (GpIIa (Leu33-Pro), GpIa (C807-T)) в Забайкалье и влияние носительства последних на функцию тромбоцитов, однако с учетом появления новых данных на большем количестве наблюдений настоящий вопрос вновь был поднят для обсуждения.

В результате исследования обнаружены все возможные мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харби – Вайнберга. В таблице 1 представлен анализ распределения аллелей (доли) и генотипов (%) изучаемых SNP-полиморфизмов в наблюдаемой популяции.

Комплекс GPIa/IIa играет основную роль при адгезии тромбоцитов к коллагену, а также участвует в активации и стабильной адгезии тромбоцитов к экспонированному субэндотелию сосудов. Помимо тромбоцитов $\alpha 2\beta 1$ интегриновый рецептор присутствует на фибробластах, активированных Т-лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [1, 7, 13]. Выявлено несколько полиморфных вариантов этого комплекса, обусловленных вариативностью гена

GPIa. Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, ассоциирована с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Аллель 807Т встречается у 35 % представителей кавказской расы, чуть реже – среди афроамериканцев и более характерен для коренного населения Америки. В нашем исследовании частота носительства 807Т-аллеля находится в пределах 0,37, с незначительным различием по половому признаку: у женщин – 0,29, у мужчин – 0,41 ($p > 0,05$) [1, 4]. В Забайкальской популяции выявлено следующее распределение генотипов: GpIa807CC – 44,8 %, GpIa807CT – 36,9 %, GpIa807TT – 18,3 %, что сопоставимо с данными в других российских субпопуляциях. Однако отмечено, что большая частота мутантного аллеля в гомозиготном варианте встречается среди мужчин, нежели среди женщин: 23,3 % против 15,5 % соответственно ($p > 0,05$ %) (табл. 1).

Гетеродимер GPIIb/IIIa является наиболее многочисленным поверхностным рецептором тромбоцитов, который активируется в результате передачи сигнала от рецепторов адгезии GPVI и GpIb/IX/V, рецепторов, связанных с G-белком (например, рецепторы тромбина PAR-1 и PAR-4), и рецепторов АДФ (P2Y1и P2Y12). В процессе Ca^{2+} -зависимой активации комплекс претерпевает ряд конформационных изменений, которые обеспечивают возможность связывания тромбоцита с фибриногеном [1, 4, 5, 8]. Гены, кодирующие GPIIb/IIIa, локализованы на длинном плече хромосомы 17. К настоящему времени описан ряд мутаций, приводящих к полиморфизму гетеродимера GPIIb/IIIa [7, 15]. Наибольший интерес представляет только точковая мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIa. Данная замена приводит к конформационному изменению N-терминальной дисульфидной петли GPIIa, относящейся к сайту связывания фибриногена. Замещение лейцина пролином обусловлено заменой Т на С в экзоне 2 гена GPIIa в положении 1565. Аллель

Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у резидентов Забайкальской популяции в гендерном аспекте (n = 198)

Таблица 1

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, p			Генотип	Частота генотипа, %		
		в группе	жен	муж		в группе	жен	муж
GpIa (ITGA2) Phe224Phe	–807C	0,63	0,71	0,59	–807CC	44,8	48,1	40,6
	–807T	0,37	0,29	0,41	–807CT	36,9	36,4	36,1
					–807TT	18,3	15,5	23,3
GpIIa (ITGB3) Leu33Pro	–1565T	0,82	0,81	0,82	–1565TT	73,6	72,9	74,1
	–1565C	0,18	0,19	0,18	–1565TC	16,4	17,0	15,9
					–1565CC	10,0	10,1	10,0
GpIb α (GpIb-IX-V) Trp145Met	–434C	0,89	0,89	0,89	–434CC	78,1	79,0	78,3
	–434T	0,11	0,11	0,11	–434CT	21,4	20,2	21,7
					–434TT	0,5	0,8	0
P2RY12	H1	0,85	0,84	0,86	H1/H1	74,1	72,9	75,4
	H2	0,15	0,16	0,14	H1/H2	21,9	22,5	21,7
					H2/H2	4,0	4,6	2,9
SELP Thr715Pro	–1087G	0,89	0,89	0,87	–1087GG	79,6	81,4	75,4
	–1087A	0,11	0,11	0,13	–1087GA	17,9	15,5	23,2
					–1087AA	2,5	3,1	1,4

Примечание: χ^2 -тест, статистически значимых различий между гендерными группами не выявлено, $p > 0,05$; жирным шрифтом помечена вариативность носительства в группах.

Leu33 является более распространенным в европейской популяции, тогда как аллель Pro33 встречается с частотой 10–15 %, также как и в кавказской популяции [15]. В африканской группе частота встречаемости данного аллеля снижается до 5–8 % и, наконец, он практически отсутствует в азиатской популяции [1]. У резидентов Забайкальского края выявлено следующее распределение генотипов: GpIIa1565TT – 73,6 %, GpIIa1565TC – 15,9 %, GpIIa1565CC – 10 % с частотой 1565C-аллеля 0,18, межполовых различий в носительстве данного полиморфизма не выявлено.

Комплекс GPIb/IX/V является основным тромбоцитарным рецептором для фактора Виллебранда и тромбина, а его плотность составляет около 25 тысяч молекул на тромбоцит. Данный рецептор обеспечивает прикрепление тромбоцитов к субэндотелию за счет взаимодействия фактора Виллебранда с N-концевым доменом (1-282) GPIb α [2, 14]. К настоящему времени описаны полиморфные варианты гена в двух локусах, имеющие разные аминокислотные последовательности в «тяжелой» цепи комплекса (GPIb α). Замена С на Т в положении 3550 гена GPIb α приводит к замене треонина на метионин в позиции 145 (Thr145Met) [14]. Следует заметить, что диморфизм треонин/метионин обуславливает и антигенные различия тромбоцитов по системе HPA-2a/2b. Замена Thr145Met приводит к конформационным изменениям в области, примыкающей к месту связывания фактора фон Виллебранда с GPIb α , хотя *in vitro* до настоящего времени каких-либо изменений в связывании лиганда с рецептором не было обнаружено. Аллель Met145 встречается приблизительно у 10 % всего белого населения, у 14 % японцев и 18 % афроамериканцев [1, 15]. В популяции Забайкальского края Met145 или GpIb α 434T зарегистрирован в 11 % случаев с распределением генотипов полиморфизма: GpIb α 434CC – 78,1 %, GpIb α 434CT – 21,4 %, GpIb α 434TT – 0,5 %, причем мутантные гомозиготы в нашем исследовании встречались лишь среди женщин, однако носительство минорного аллеля было равнозначным в обоих половых группах.

Большую роль в регуляции агрегации играют тромбоцитарные рецепторы АДФ – P2Y₁ и P2Y₁₂. Последний спарен с Gi-рецептором и при активации под действием АДФ ингибирует аденилатциклазу и обеспечивает снижение уровня цАМФ. Это приводит к экспрессии GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и активации агрегации. Р. Fontana и соавторы (2003) выявили в гене P2Y₁₂ 4 мутации: 3 аминокислотные замены C139T, T744C, G52T и одну вставку ins801A. Все 4 варианта полиморфизма наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов H1 (C139, T744, G52 и отсутствие вставки) и H2-гаплотип (139T, 744C, 52T, ins801A). Частота гаплотипов H1 и H2 в популяции составляет 0,86/0,14. Гаплотип H2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ [15]. В исследуемой нами популяции доли аллелей не отличались от общепопуляционных 0,85/0,15, а распределение генотипов: было следующим P2RY12 H1/H1 – 74,1 %, P2RY12 H1/H2 – 21,9 %, P2RY12 H2/H2 – 4 %. Как оказалось, носительство мутантного

гомозиготного гаплотипа чаще встречалось у женщин, чем у мужчин: 4,6 и 2,9 соответственно ($p > 0,05$).

P-селектин тромбоцитов важная адгезивная молекула, необходимая для взаимодействия с несущими PSGL-I иммунными клетками, так как опосредует адгезию пластинок к моноцитам, нейтрофилам и лимфоцитам, приводя к формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов. Повышенная экспрессия P-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках, и это позволяет предполагать роль P-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца. В гене P-селектина идентифицировано 13 полиморфизмов: пять в 5'-фланкирующей области гена и восемь в экзонах, четыре из которых определяют замену аминокислот (ser290asn, asn562asp, leu599val, thr715pro, T741T (A/G)). Полиморфизм P-селектина (ser290asn), как и полиморфизм E-селектина (ser128arg; G98T) ассоциированы с увеличенным риском преждевременных коронарных заболеваний сердца. Группа французских исследователей (Herrmann S.M. et al., 1998) полагают, что полиморфный вариант Pro715 P-селектина играет защитную роль от возникновения инфаркта миокарда [5, 6, 11, 12]. К сожалению, материалы частотного распределения аллелей в популяциях мира в литературе нам не встретились, но в нашей популяции доля SELP1087A составила 0,11, а распределение генотипов было следующее: SELP1087GG – 79,6 %, SELP1087GA – 17,9 %, SELP1087AA – 2,5 %. Отмечалось некоторое преобладание носительства мутантного генотипа среди женщин, нежели чем среди мужчин: 3,1 % и 1,4 % соответственно ($p > 0,05$).

В результате анализа ассоциации полиморфизма нами отмечено мультигенное носительство минорных аллелей 3-х и более изучаемых полиморфизмов у 25 исследуемых, в гомо- и гетерозиготном состоянии. Наиболее часто встречались ассоциации ($n = 13$) GpIa807T||GpIIa1565C||SELP1087A аллелей.

При оценке агрегационной способности тромбоцитов во всей популяции наблюдаемых максимальная агрегация тромбоцитов наблюдалась на индукцию малыми дозами АДФ с формированием наиболее крупных агрегатов, однако процент агрегированных тромбоцитов был максимален при внесении коллагена и ристомидина, что, вероятно, вызвано максимально быстрой экспрессией многочисленных GpIa807T и GpIIa1565C рецепторов (табл. 2). Минимальная скорость индуцированной агрегации зафиксирована при внесении слабых агонистов: адреналина и минимально возможных доз АДФ, что связано с косвенной активацией молекул адгезии через, например, адренорецепторы.

Для оценки влияния носительства мутантных аллелей на агрегацию тромбоцитов все исследуемые согласно генотипу были распределены в 4 группы:

- 1) пациенты – носители «дикого» аллеля изучаемых полиморфизмов в гомозиготном состоянии, $n = 34$
- 2) носители ITGA2(Phe224Phe) в гомо- и гетерозиготном состоянии, $n = 31$
- 3) носители ITGB3(Leu33Pro) в гомо- и гетерозиготном состоянии, $n = 11$

Таблица 2

Спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов периферической крови у резидентов Забайкальского края, $n = 192$ ($M \pm \delta$)

	Агрегация					
	спонтанная	АДФ 2,5 мг/мл	АДФ 1,25 мг/мл	адреналин	коллаген	ристомин
Степень, ОЕ	1,32 ± 0,7	7,7 ± 2,9	6,88 ± 2,8	6,4 ± 2,3	6,6 ± 3,3	6,4 ± 2,4
Степень, %	2,4 ± 2,2	60,1 ± 17,2	26,2 ± 15,4	65,9 ± 25,8	74,2 ± 32,1	73,1 ± 38,7
Скорость, ОЕ	0,3 ± 0,15	21,6 ± 10,9	16,2 ± 10,4	7,3 ± 3,3	13,9 ± 8,6	13,1 ± 4,4
Скорость, %	1,92 ± 0,63	64,6 ± 20,3	40,6 ± 17,4	53,9 ± 25,3	95 ± 33,9	73,5 ± 29,4

Таблица 3

Спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов периферической крови у носителей генетического полиморфизма GPIA(C807T), GPIIIA (T1565C), GPIIb/IIIa(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A), $n = 192$ ($M \pm \delta$)

Группа		Спонтанная	АДФ 2,5 мг/мл	АДФ 1,25 мг/мл	Адреналин	Коллаген	Ристомин
1	ОЕ	1,19 ± 0,33	8,3 ± 2,8	6,6 ± 3,1	6,1 ± 2,1	5,6 ± 2,6	6,7 ± 2,4
	%	1,2 ± 0,7	55,4 ± 23,9	38,3 ± 16,2	64,7 ± 26,8	61,3 ± 23,9	57,5 ± 26,9
2	ОЕ	1,29 ± 0,5	8,6 ± 3,0	6,4 ± 3,2	6,9 ± 2,4	6,4 ± 3,3	6,5 ± 2,4
	%	1,6 ± 0,74	63,7 ± 28,9*	44 ± 16,0	75,2 ± 34,1	75,1 ± 20,9	60,1 ± 24,7
3	ОЕ	1,3 ± 0,23	6,2 ± 2,4	7,6 ± 2,4	6,1 ± 1,9	6,6 ± 2,5	6,1 ± 2,2
	%	2,2 ± 1,1	57,1 ± 21,1	45,1 ± 18,2	65,8 ± 28,2 ¹	84,9 ± 38,9*	65,9 ± 18,6
4	ОЕ	1,7 ± 0,4*	7,6 ± 3,5	6,9 ± 3,4	6,5 ± 3,0	7,6 ± 2,5*	6,7 ± 2,7
	%	1,82 ± 0,9*	75,8 ± 15,2*	38,9 ± 22,1	83,0 ± 38,5*	112,1 ± 51,0*	117,2 ± 52,7*

Примечание: u-тест, * – статистическая значимость различий по сравнению с первой группой наблюдения, $p < 0,05$; u-тест, ¹ – статистическая значимость различий по сравнению с четвертой группой наблюдения, $p < 0,05$.

4) носители трех мутаций в гомо- и гетерозиготном состоянии, $n = 25$

Группы, включающие носителей минорного аллеля GPIIb/IIIa(Trp145Met), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) выделены не были в силу малого количества наблюдений.

Спонтанная агрегация тромбоцитов (табл. 3) была минимальна в первой группе наблюдения – $1,19 \pm 0,33$ опт. ед., максимальные значения радиуса агрегатов наблюдались у резидентов с мультигенным наследованием полиморфизма – $1,7 \pm 0,4$ опт. ед. ($p < 0,05$), что безусловно связано с генетически зависимой экспрессией мембранных рецепторов пластинки и субактивацией тромбоцита даже без присутствия предикторов этого процесса (напряжение сдвига, обнаженный субэндотелий и т.д.). Однако максимальный процент агрегированных тромбоцитов ($2,2 \pm 1,1$) все же отмечался у носителей GPIIIa1565C-аллеля, кодирующего конформационно измененную субъединицу обильно присутствующего на мембране GPIIb/IIIa рецептора. Также известно, что спонтанная агрегация осуществляется главным образом при участии фибриногена, вступающего во взаимодействие с GPIIb/IIIa рецептором, благодаря чему между отдельными кровяными пластинками образуются мосты. При анализе индуцированной агрегации в процентном отношении предсказуемо максимальное ее выражение при внесении всех используемых индукторов наблюдалось у носителей трех и более минорных аллелей. Однако радиус агрегатов

у этой же группы наблюдаемых максимальным был при внесении раствора коллагена – $7,6 \pm 2,5$ опт. ед. и ристомина – $6,7 \pm 2,7$ опт. ед. При индукции АДФ и адреналином наибольший радиус агрегатов был получен у носителей полиморфизма ITGB3(33Pro). Усиление агрегации в данном случае может быть связано с тем, что активация α -адренорецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы и индуцированию доступности фибриногеновых мест связи в GPIIb/IIIa с последующей агрегацией [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования обнаружен весь изучаемый генетический полиморфизм с распределением аллелей и генотипов согласно закону Харди-Вайнберга для открытой популяции с некоторыми гендерными особенностями в носительстве, но равноценными общепопуляционным показателями. Изучение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов у здоровых резидентов-носителей различного генетического полиморфизма при отсутствии проагрегантных условий показало сравнительное изменение функции кровяных пластинок в зависимости от наличия или отсутствия генетического дефекта, что прогностически может иметь большое значение в условиях провокации (атеросклероз, изменение артериального давления и скорости тока крови и т.д.). Полученные результаты генотипирования по основным протромбогенным мутациям/полиморфизму в будущем помогут избе-

жать или снизить риск тромботического эпизода, а также помочь при необходимости подбора терапии с учетом фармакогенетической резистентности или чувствительности к препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Е.Н. Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С. Мембранные рецепторы: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.
2. Гайфуллина Р.Ф., Катина М.Н., Ризванова Ф.Ф., Кравцова О.А. и др. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 663–677.
3. Гергесова Е.Е. Генетический полиморфизм GpIIb (Leu33-Pro), GpIa (C807-T) и функции тромбоцитов у лиц с разными группами крови АВО в норме и при гриппе А(Н1N1)2009: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2011. – 24 с.
4. Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Кобилянская В.А., Дрижун Ю.С. Особенности генетического полиморфизма компонентов системы гемостаза при различных клинических проявлениях венозного тромбоза // Вестник гематологии. – 2009. – Т. V, № 1. – С. 16–24.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: «Экспресс-издательство», 2010. – 827 с.
6. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови – 4-е изд., доп. и перераб. – Чита: Типография газеты «Ваша реклама», 2004. – 336 с.
7. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – СПб., 2011. – 48 с.
8. Шестаков А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей центрального Черноземья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.
9. Cadroy Y., Sakariassen K.S., Charlet J.P. et al. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3159–3161.
10. Carter A.M., Cato A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein Ibis HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2606–2611.
11. Herrmann S.M., Ricard S., Nicaud V., Mallet C. et al. The P-selectin gene is highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7. – P. 1277–1284.
12. Kelly A. SELP and SELPLG Genetic Variation Is Associated with Cell Surface Measures of SELP and SELPLG: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // Carotid MRI Study Clin Chem. – 2009 June. – Vol. 55(6). – P. 1076–1082. doi:10.1373/clinchem.2008.119487.

13. Kunicki T.J., Orzechowski R., Annis D., Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693–2703.

14. Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. et al. Von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib complex // Methods Enzymol. – 1992. – Vol. 215. – P. 263–275.

15. Информационная система по медицински-значимым полиморфизмам генома человека. – Режим доступа: <http://www.genepassport.ru>. – загл. с экрана (6 сентября 2013).

REFERENCES

1. Voronina E.N., Filipenko M.L., Sergeyevichev D.S., Pikalov I.P. Platelet membrane glycoprotein receptors: function and polymorphism // Russian Journal of Genetics: Applied Research. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 553–564.
2. Gayfullina R.F., Katina M.N., Rizvanova F.F., Kravtsova O.A. et al. Role of genetic polymorphism in the pathogenesis of cerebrovascular disease // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. – 2012. – Vol. 93, N 4. – P. 663–677.
3. Gergesova E.E. Genetic polymorphisms GpIIb (Leu33-Pro), GpIa (C807-T) and function platelets of the ABO histo-blood group system in healthy and in influence A(H1N1)2009 : abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Chita, 2011. – 24 p.
4. Kapustin S.I., Saltykova N.B., Kobilyanskaya V.A., Drizhun Yu.S. Hemostatic genes polymorphisms in patients with distinct clinical manifestations of venous thromboembolism // Vestnik gematologii. – 2009. – Vol. V, N 1. – P. 16–24.
5. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms regulation of hemostasis in healthy and pathology. – Chita: Express-izdatelstvo, 2010. – 827 p.
6. Kuznik B.I. Physiology and pathology of blood system – 4th ed., supplemented and revised. – Chita: Vasha reklama, 2004. – 336 p.
7. Sirotkina O.V. Molecular-genetic mechanisms of platelets activation and sensitivity for antiaggregation drugs: abstract of dissertation of candidate of biological sciences. – Saint-Petersburg, 2011. – 48 p.
8. Shestakov A.M. A comprehensive molecular genetic analysis of polymorphisms of candidate genes responsible for essential hypertension in Russian inhabitants of Central Chernozem region of Russia: abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Moskva, 2010. – 20 p.
9. Cadroy Y., Sakariassen K.S., Charlet J.P. et al. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3159–3161.
10. Carter A.M., Cato A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein Ibis HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2606–2611.
11. Herrmann S.M., Ricard S., Nicaud V., Mallet C. et al. The P-selectin gene is highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7. – P. 1277–1284.

12. Kelly A. SELP and SELPLG Genetic Variation Is Associated with Cell Surface Measures of SELP and SELPLG: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // Carotid MRI Study Clin Chem. – 2009 June. – Vol. 55 (6). – P. 1076–1082. doi:10.1373/clinchem.2008.119487.

13. Kunicki T.J., Orzechowski R., Annis D., Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693–2703.

14. Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. et al. Von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib complex // Methods Enzymol. – 1992. – Vol. 215. – P. 263–275.

15. Information system on the medically important human genome polymorphisms to be. – Access mode: <http://www.genepassport.ru>. – The title screen (6 September 2013) (in Russian).

Сведения об авторах

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. 79148440158, e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)

Information about the authors

Strambovszkaya Natalia Nikolaevna – candidate of medical sciences, assistant lecturer of the department of normal physiology of Chita State Medical Academy (Chita, Gorkogo str., 39a, 672090; tel. 79148440158, e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)