

Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю.
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России». Красноярск, Россия

В обзоре представлены современные данные мировой литературы о наиболее вероятных полиморфизмах генов резистентности к аспирину. Таких как: полиморфизмы циклооксигеназы, гликопротеинов GP Ib/IIIa, GP Ib α , GP VI аденозиндифосфат рецепторов P2Y1, P2Y12. Рассмотрена частота распространения полиморфизмов при лабораторной аспириновой резистентности, связь данных полиморфизмов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема аспирина.

Ключевые слова: аспирин, резистентность, генетические полиморфизмы.

Поступила 13/02–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 67–72

Aspirin resistance candidate genes and their association with the risk of cardiovascular events

Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu.
Prof. V. F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

The review presents the current literature evidence on the most likely genetic polymorphisms of aspirin resistance, such as polymorphisms of cyclooxygenase, glycoproteins GP Ib/IIIa, GP Ib α , GP VI, and adenosine diphosphate receptors P2Y1 and P2Y12. The authors discuss the prevalence of these polymorphisms in laboratory and clinical aspirin

resistance, as well as their association with the risk of cardiovascular events during aspirin treatment.

Key words: aspirin, resistance, genetic polymorphisms.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 67–72

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами заболеваемости и смертности в развитых странах. Ацетилсалициловая кислота (АСК) (аспирин) наиболее доступный и широко назначаемый антиагрегационный препарат, используемый для первичной и вторичной профилактики тромбозов. При первичной профилактике аспирин снижает риск сосудистых событий на 12%, а риск не фатального инфаркта миокарда (ИМ) на 20%. При вторичной профилактике аспирин снижает риск не фатального инсульта (МИ) также на 20% [1].

Антиагрегационный эффект аспирина у людей не одинаков. Существует документированная вариабельность как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии аспирином. У части больных блокирующие свойства аспирина в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются.

В сравнительно недавних, систематических обзорах авторы пришли к выводу, что аспириновые резистентные пациенты в большей степени подвержены возникнове-

нию сердечно-сосудистых событий (ССС), чем пациенты, чувствительные к АСК [2–3]. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось с помощью разных методов, включали пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые принимали неодинаковые дозы аспирина в течение как короткого, так и длительного периода наблюдения, но, несмотря на клиническую неоднородность, все исследования демонстрировали связь между резистентностью к АСК и высоким риском развития ССС.

Распространенность резистентности к АСК варьировала в пределах от 0,4% до 60% [4–6]. Причиной подобной вариабельности могло быть отсутствие стандартизации методов диагностики аспириновой резистентности, а также наличие у исследуемых различной сопутствующей патологии, способной повлиять на резистентность тромбоцитарных рецепторов к аспирину.

Резистентность к АСК может быть обусловлена клиническими факторами, а именно, низкой приверженностью лечению, неадекватной дозой, низкой адсорбцией в тонком кишечнике, одновременным приемом с нестероидными противовоспалительными препара-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (391) 2642718

E-mail: grinshtein.yi@gmail.com

[Гринштейн Ю.И.* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, Косинова А.А. — аспирант кафедры, Гринштейн И.Ю. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры поликлинической терапии].

Таблица 1

Полиморфизмы генов,
связанные с аспирином-резистентностью

Ген	Полиморфизм
ЦОГ-1	C22T
ЦОГ-1	C50T/A842G
ЦОГ-1	G128A
ЦОГ-1	C644A
ЦОГ-1	C714A
ЦОГ-1	C10427A
ЦОГ-1	G1446A
ЦОГ-2	G765C
GP1a	C807T
GP1b α	C5T
GP1Ia	T196C
GPVI	T13254C
ФХIII	G34T
P2Y1	C893T
P2Y1	A1622G
P2Y12	H1/H2

Примечание: Ф — фактор свертывания крови, P2Y1, P2Y12 — тромбоцитарные АДФ рецепторы.

ратами (индометацин, ибупрофен), статинами, ингибиторами протонной помпы (ИПП). Среди причин резистентности к АСК обсуждаются старший возраст, курение, гипергликемия, гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), острый коронарный синдром (ОКС), застойная сердечная недостаточность (СН), повышенный уровень катехоламинов, стресс, физическая нагрузка (ФН). Клеточными механизмами резистентности к АСК являются недостаточное подавление функции циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тромбоцитах, эритроцит-индуцированная активация тромбоцитов, усиленное поступление в кровотоки не подвергнутых воздействию аспирина тромбоцитов, возрастающая чувствительность тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) и коллагену, образование 8-изопроستاгландина F_{2a} (PGF_{2a}), большой размер тромбоцитов, увеличение количества тромбоцитов в крови, повышение уровня антигенов к фактору Виллебранда (ФВ) в плазме. Важная роль в развитии аспирином-резистентности принадлежит возможным генетическим факторам, таким как генетический полиморфизм рецепторов: гликопротеина (GP) IIb/IIIa, GP Ia, к коллагену, к тромбоксану (Тх), к ФВ, генетический полиморфизм ферментов: ЦОГ-1, ЦОГ-2, TX A₂-синтазы [7–14].

Остановимся более подробно на генетических аспектах аспирином-резистентности.

Приводятся данные по всем выполненным исследованиям до 1 декабря 2007г, представленным в электронных базах, о генах-кандидатах на аспирином-резистентность среди пациентов с ССЗ и здоровых людей [15]. Авторы проанализировали 31 исследование генов-кандидатов аспирином-резистентности. В общей сложности идентифицированы 50 полиморфизмов для 11 генов. В таблице 1 представлены полиморфизмы генов, предположительно связанные с аспирином-резистентностью, встречающиеся, минимум, в двух опубликованных исследованиях.

Известно, что местом приложения действия аспирина в организме является ингибирование ЦОГ-1, и поэтому связь аспирином-резистентности с наличием полиморфизмов гена, кодирующего этот фермент, представлялась бы логичной. Однако результаты, полученные рядом исследователей, дают мало доказательств для подтверждения этого тезиса. Недавние исследования [16–18] показали, что резистентность к АСК у ряда людей может быть независимой как от полиморфизма гена ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. В работе [19] приводятся подобные результаты после оценки уровня Тх в сыворотке крови и моче, а также агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой у 148 здоровых субъектов с C50T/A-842G гетеро- или гомозиготным гаплотипом. Почему так происходит, не ясно. В группе больных (n=496), поступивших для лечения коронарной болезни сердца и принимавших аспирин в дозе 80 мг/сут., не обнаружили связи высокого риска атеротромбоза с присутствием полиморфизма гена ЦОГ-1 C50T [20].

С другой стороны, ключевыми регуляторами агрегации тромбоцитов являются рецепторы GP1Ib/IIIa. После активации красных кровяных пластинок рецепторы способны связываться с фибриногеном и склеивать рядом расположенные тромбоциты друг с другом. Поэтому, полиморфизмы генов кодирующих GP1Ib/IIIa рецепторы представляют большой интерес в исследовании аспирином-резистентности, при этом наиболее исследованы единичные нуклеотидные полиморфизмы P1A1/A2 (таблица 2).

Некоторые исследователи указывают на взаимосвязь между наличием P1A2 аллелей и повышенной активностью тромбоцитов, их агрегацией и/или фибриноген связывающей способностью [21–22, 24, 25, 27–29]. Иные авторы обнаружили повышенную чувствительность к АСК у носителей полиморфизма [23, 26] или отсутствие влияния носительства P1A2 на активность тромбоцитов [30].

Влияние P1A1/A2 полиморфизма может отличаться в зависимости от используемого метода измерения резистентности к аспирину. Анализ [31] показывает статистически незначимую связь между носительством P1A2 аллеля и наличием аспирином-резистентности, при использовании метода PFA-100 (картриджный анализатор агрегации тромбоцитов), в то время как при световой агрегометрии среди носителей P1A2 аллеля чаще встречались резистентные к терапии аспирином субъекты.

Отсутствие согласованности в результатах с применением различных способов оценки аспирином-резистентности подчеркнули [29]. Авторы использовали два разных метода определения агрегации тромбоцитов, а именно оптическую агрегометрию и PFA-100 в когорте из 96 здоровых испытуемых. Один субъект был определен аспирином-резистентным на агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой при оптической агрегометрии, в то время как 28 субъектов были определены как резистентные к АСК с использованием PFA-100. Таким образом, оптическая агрегометрия может быть недостаточно чувствительным методом в выявлении резистентности к АСК. В тоже время агрегация стимулированная арахидоновой кислотой, непосредственно измеряет степень ингибирования ЦОГ-1, в то время как метод PFA-100 с активацией тромбоцитов АДФ, коллагеном и адреналином, измеряет пути, которые конкретно не ингибируются аспирином. Поэтому можно утверждать, что методом PFA-100 определялась повышенная активность тромбоцитов, а не генетически обусловленная резистентность к АСК.

Исследования, подтвердившие связь P1A1/A2 единичных нуклеотидных мутаций в генах GPIIa рецепторов с аспирином-резистентностью

Публикация	Популяция исследования	Метод	Комментарий
Andrioli G, et al. Br J Haematol 2000; 110: 911–8 [21]	Здоровые (n=16)	Агрегация индуцированная арахидоновой кислотой.	PIA1A1 гомозигота ассоциирована с низким ответом на аспирин.
Cooke GE, et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 541–6 [22]	ИБС (n=20)	АДФ + коллаген стимулированная агрегация. Измерение коллаген-стимулированного высвобождения α -гранул. Измерение связывания фибриногена.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Lepantalo A, et al. Thromb Haemost 2006; 95: 253–9 [23]	Избирательное ЧКВ (n=101)	Арахидоновая кислота, коллаген, адреналин и АДФ-индуцированная агрегация на PFA-100. Плазменный уровень TXB2.	PIA2 ассоциирован с аспирином-чувствительностью.
Lim E, et al. Ann Thorac Surg 2007; 83: 134–9 [24]	Пациенты после коронарного шунтирования (n=63)	АДФ, коллаген эпинефрин стимулированная агрегация.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Dropinski J, et al. Thromb Res 2007; 119: 301–3 [25]	Пациенты через 6 месяцев после ИМ (n=28)	Генерация тромбина, время кровотечения	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин.
Morawski W, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 791–6 [26]	Пациенты после АКШ (n=102)	Время кровотечения, PFA-100	PIA2 ассоциирован с аспирином-чувствительностью.
Stepien E, et al. Pol Arch Med Wewn 2007; 117: 33–40 [27]	Пациенты со стабильной стенокардией (n=31)	Генерация тромбина и высвобождение sCD40L	PIA2 аллель ассоциирована с синтезом тромбина, но не с высвобождением sCD40L
Undas A, et al. Circulation 2001; 104: 2666–72 [28]	Здоровые (n=24)	Время кровотечения, измерение уровня протромбин-тромбин-антитромбин III комплекса, фактора V/Va, фактора XII/XIa, фибриногена и фибринопептида А + В.	PIA2 ассоциирован с низким ответом на аспирин

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АКШ — аортокоронарное шунтирование, ТхВ2 — тромбоксан В2, PFA-100 — картриджный анализатор агрегации тромбоцитов, sCD40L — растворимый лиганд CD40, содержание тромбоцитарных гранул, в крови определяется при активации тромбоцитов.

Разница между различными методами измерения резистентности к АСК еще более наглядно изложена в работе [32]. Исследовали распространенность аспириностойчивости среди 201 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Резистентность к АСК являлась относительно низкой при изучении агрегации индуцированной арахидоновой кислотой (4%) и очень высокой на АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (51,7%). Применение экспресс метода определения агрегации тромбоцитов «VerifyNow» позволяет выявить резистентность к АСК у 6,7%, а метода PFA-100 у 59,5% обследуемых пациентов. Эти результаты не позволяют разобраться, является ли P1A1/A2 полиморфизм, как и другие молекулярные варианты, связанным с активацией тромбоцитов или генетическим детерминантом тормозящего действия аспирина на тромбоциты.

Взаимосвязь P1A1/A2 полиморфизма с аспирином-резистентностью имеет отличия у здоровых добровольцев от пациентов с ССЗ [21, 28].

У 188 пациентов со стабильной ИБС, принимающих низкие дозы аспирина, определяли агрегацию тромбоцитов на приборе PFA-100 с коллагеном/эпинефрином. Результат, при котором время образования тромба составляло <160 сек, расценивали как персистирующую тромбоцитарную гиперактивность. Различные полиморфизмы гена тромбоцитарных рецепторов GPIIa встречались в следующей последовательности: P1A1/P1A1

(55,3%), P1A1/P1A2 (39,4%) и P1A2/P1A2 (5,3%). У пациентов с гиперактивностью тромбоцитов на фоне приема аспирина чаще встречался гомозиготный вариант P1A1/A1. После многовариантного анализа P1A1/A2 генотип оказался единственным независимым фактором наличия гиперактивности тромбоцитов [33].

Была предпринята попытка установить отношение полиморфизма гена тромбоцитарных рецепторов PLA2 к возникновению больших ССС в течение года после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). 200 пациентов с симптомной ИБС были обследованы на PLA2 полиморфизм и затем наблюдались в течение года на фоне двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом. Нормальный (A1A1), гетерозиготный (A1A2) и гомозиготный (A2A2) варианты встречались с частотой 72%, 27,5% и 0,5%, соответственно. Наличие PLA2 не сопровождалось возникновением больших неблагоприятных событий в течение года после ЧКВ [34]. Возможно, это связано с двойной антитромбоцитарной терапией, существуют исследования [23], которые представляют данные о связи PLA2 полиморфизма и состояния после ЧКВ с аспирином-резистентностью, поэтому назначение второго антитромбоцитарного препарата могло благоприятно сказаться на профилактике ССС. В работе [35] срок наблюдения за пациентами был значительно больше. 1111 кавказских пациентов подвергались генотипированию по полиморфизму гена GPIIa P1A1/A2

после ЧКВ (стентирования); затем наблюдались в течение 18 мес. на предмет возникновения больших неблагоприятных ССС: сердечно-сосудистой смерти, смерти по любой причине, фатального или не фатального ИМ или необходимости в реваскуляризации. Генотипы встречались со следующей частотой: 71,6% — A1/A1, 25,8% — A1/A2 и 2,6% — A2/A2. Полиморфизм GP IIIa P1A1/A2 не имел влияния на отдаленные большие неблагоприятные события [35]. Отсутствие однозначности в полученных результатах исследований не позволяет сделать вывод о том, что носительство PLA2 аллеля является определяющим в чувствительности агрегации тромбоцитов к АСК.

Наличие сердечно-сосудистой патологии заметно влияет на результат, снижая связь между наличием полиморфизма и аспирином-резистентностью в сравнении с наблюдениями за здоровыми добровольцами [21–28, 32–35]. Одним из возможных объяснений этого является то, что пациенты с ССЗ, получали лекарственные препараты, которые влияют на функции тромбоцитов, например, нитраты и статины, в отличие от здоровых людей, которые не принимали препараты, на протяжении минимум 10 сут до включения в исследование. Вполне возможно, что лекарственные препараты могут ингибировать рецепторы тромбоцитов, тем самым нивелируя наличие «истинной» резистентности к АСК, однако, эта точка зрения является лишь предположением. Поиск причин в различии ответа на действие аспирина между здоровыми людьми и пациентами с ССЗ должен продолжаться в будущих, проспективных, рандомизированных исследованиях.

В исследовании [36] показано, что носительство генотипа TT+TC полиморфизма гена тромбоцитарных рецепторов GPIa C807T имеет важное влияние на резистентность к АСК и наличие GPIa аллеля T может быть маркером генетической предрасположенности резистентности к аспирину. Исследование включало 200 пациентов китайского происхождения с высоким риском атеросклероза, принимавших аспирин (100 мг/сут.) в течение 7 сут. Методом оценки функции красных кровяных пластинок была агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и арахидоновой кислотой.

В исследовании, включавшем пациентов с ИМ после ЧКВ, также утверждается, что аллель гена 807T/873A тромбоцитарных рецепторов GrIa является независимым фактором риска (ФР) остаточной реактивности тромбоцитов на двойной антитромбоцитарной терапии [37].

Подобные результаты получены у пациентов с СТ аллелем полиморфизма C807T гена гликопротеина Ia. В исследовании принимали участие 59 пациентов в возрасте 22–83 лет (средний возраст 53 года) с МИ в анамнезе, из них 51 пациент получали 75 мг/сут. аспирина, 8 — более высокую дозу. Резистентность оценивалась методами PFA-100 и оптической агрегометрией с АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой. Резистентность к АСК составила 9% на оптическом агрегометре и 65% на PFA-100 [38].

В исследовании [14] принимали участие 463 пациента с МИ, транзитной ишемической атакой (ТИА) и ОКС. Исследование проводили с помощью PFA-100 с индукцией коллагеном, АДФ и эпинефрином. Не было установлено связи между аспирином-резистентностью и гаплотипами 7 генов, влияющих на функцию тромбоцитов (гены для интегринов альфа2бета1 и альфа IIb бета3 — ITGA2, ITGA2B и ITGB3), тромбоцитарных гли-

копротеинов Iba и VI (GPIBa и GP VI), пуринергических рецепторов P2Y1 (P2RY1) и циклооксигеназы 1.

Не было обнаружено влияния полиморфизмов генов, кодирующих тромбоцитарные рецепторы IIb/IIIa (Pro33Leu), Ia/IIa, (C807T), и фактора свертываемости крови XIII (Val34Leu) на эффективность действия АСК. Тем не менее, аллель гена ЦОГ1 50T ассоциирована с высоким уровнем 11-дегидро-тромбоксана B2 (11-dTx B2), как до, так и после приема аспирина. Аллель гена ЦОГ-2–765C ассоциирована с небольшой редукцией уровня 11-dTx B2 на лечение аспирином [39].

По данным [40] нет связи аспирином-резистентности с полиморфизмами генов фактора свертываемости крови V, протромбина, фактора XIII, β-фибриногена, ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1), гликопротеина IIIa, метилентетрагидрофолатредуктазы, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и аполипопротеида В (ApoB). В исследовании принимали участие 126 пациентов с хронической ИБС. Активность тромбоцитов определялась с помощью PFA-100, коллаген+эпинефрин и коллаген+АДФ картриджей. Аспирин-резистентность была определена, как время образования сгустка крови <186 сек, на коллаген/эпинефрин покрытых картриджах, несмотря на регулярную терапию АСК.

Два исследования [41, 42] свидетельствуют об отсутствии связи между полиморфизмом гена АДФ-рецепторов тромбоцитов P2Y12 и слабым ответом на антитромбоцитарную терапию у больных ИБС.

Не было обнаружено связи между единичными нуклеотидными полиморфизмами генов гликопротеинов GP IIIa, GP Ia, GP VI, АДФ-рецепторов P2Y12 и аспирином-резистентностью у больных гипертонической болезнью ежедневно принимающих аспирин в дозе 160 мг. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось методом PFA-100 на эпинефрин/коллаген покрытых картриджах [43].

Полученные результаты свидетельствуют, что высокое содержание GPIIb-IIIa связано с повышением активности агрегации тромбоцитов и ведет к снижению эффективности торможения агрегации аспирином [44].

Среди ферментов, участвующих в биораспределении АСК в организме важную роль играют ферменты уридиндифосфат (УДФ) — глюконозилтрансфераза (аллель UGT1A6), цитохром P450 (CYP2C9) и средне цепочечная жирная кислота: кофермент А (КоА) лигаза (ACSM2). Гены UGT1A6, CYP2C9 и ACSM2 являются полиморфными, также как PTGS1 и PTGS2, гены, кодирующие ферменты циклооксигеназ ЦОГ1 и ЦОГ2, соответственно. В обзоре анализируется важность генетических вариаций ферментов, участвующих в метаболизме и проявлении эффектов аспирина, а также общие полиморфизмы, связанные с резистентностью к АСК. Авторы рассматривают вероятность гипотезы о генетических факторах, связанных с изменением ответа на аспирин. Основными полиморфизмами, связанными с метаболизмом АСК в организме являются rs2070959, rs1105879 и rs6759892 для гена UGT1A6, rs1133607 для ACSM2 гена, и rs1799853, rs1057910, rs28371686, rs9332131 и rs28371685 для гена CYP2C9. Что касается проявлений эффектов аспирина, то основные полиморфизмы гена PGTS1: rs3842787 и rs5789 характерны для европейцев, а rs3842789 и rs3842792 характерны для африканцев. Авторы полагают, что для гена PTGS2 несинонимичные единичные нуклеотидные мутации маловероятны из-за влияния

транскрипционных и посттранскрипционных факторов. Комбинированное обследование на вышеупомянутые полиморфизмы и полиморфизмы других генов, связанных с резистентностью к АСК, дает отличный инструмент для выявления лиц с высоким риском аспирино-резистентности, полагают авторы [45].

Существуют работы, посвященные распространению полиморфизмов генов среди различных популяций. Исследовали вариабельность повторов нуклеотидов СС генотипа и полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов GPIIb среди 300 здоровых китайских респондентов и 110 китайских пациентов после МИИ северо-восточного региона Китая с помощью оптической агрегометрии. Только три аллеля GP IIb alpha, а именно, В, С и D, были обнаружены в северо-восточном регионе Китая. Тип А не был найден. Генотип СС гена GPIIb появляется у лиц более чувствительных к блокирующему действию низких доз аспирина [46].

Проведены исследования среди 323 некурящих, не принимающих медицинские препараты, здоровых волонтеров в возрасте ~22 лет из Китая на предмет частоты распространения полиморфизмов гена кодирующего ЦОГ-1 (A-842G and C50T), GPIIIa (PLA1/A2) и пуриnergический рецептор P2Y (P2Y1) [47]. Было показано что ЦОГ-1—842G, C50T и GPIIIa PLA1/A2 полиморфизмы редки в популяции китайцев. Важно отметить, что наличие 893СС генотипа пуриnergического рецептора определяло ослабленный эффект аспирина у здоровых китайских добровольцев.

В исследовании, посвященном изучению полиморфизма PEAR1-рецептора (рецептор тромбоцитарно-эндотелиальной агрегации), участвовали 1486 предположительно здоровых волонтеров из двух поколений семей с анамнезом ранних ССС. Среди обследуемых 62% белокожих и 38% афроамериканцев. Измерялась агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном, эпинефрином и АДФ после 2-недельного приема аспирина в дозе 81 мг/сут. С-аллель единичного нуклеотидного полиморфизма rs2768759 [A/C] расположенного в зоне промотора гена, была общей для белокожих и нераспространенной среди афроамериканцев (частота аллелей 70,2% vs 17,7%). С-аллель была сопряжена в обеих этнических группах с повышенной агрегацией тромбоцитов на любой агонист. Вероятно, PEAR1 играет важную роль в агонист-индуцированной агрегации тромбоцитов и в ответе на прием аспирина [48].

Обращают внимание, что P (A1/A2) полиморфизм в первую очередь влияет на агрегацию тромбоцитов с моноцитами у мужчин, данный эффект не наблюдается у женщин и если понять механизм этого явления,

то можно выяснить пути полиморфизма изменяющие функцию тромбоцитов в присутствии аспирина. Исследование проводилось методом проточной цитометрии среди 45 пациентов с заболеванием периферических артерий принимавших 75 мг/сут. аспирина [49].

Очевидно, что в разгадке генетических, клеточных, клинических причин резистентности тромбоцитарных рецепторов к антиагрегантным препаратам, и в частности к АСК, мировая наука находится еще в самом начале пути.

Вместе с тем можно предполагать, что одним из объяснений недостаточно эффективной профилактики сердечно-сосудистой смертности является генетически обусловленная резистентность к АСК. Вместе с тем, ряд исследований генов ЦОГ-1; гликопротеиновых рецепторов: GPIa, GPIIIa, GPIIb, GPVI; АДФ-рецепторов: P2Y1, P2Y12 предлагают противоречивые данные об их влиянии на аспирино-резистентность и причины сердечно-сосудистой смертности. Наибольшее число исследований, подтверждающих ассоциацию генетических полиморфизмов резистентности к АСК и сердечно-сосудистой смертности, посвящено полиморфизму гена GPIIIa рецепторов PLA1/A2.

Противоречивые данные в определенной степени обусловлены тем, что методы лабораторной диагностики агрегации тромбоцитов до сих пор не стандартизированы. Отсутствие стандартизации между лабораторными методами увеличивает гетерогенность результатов получаемых разными авторами и уменьшает шансы найти генетическую связь. Необходима стандартизация методов для измерения и определения резистентности к АСК.

Несомненно, ССЗ влияют на агрегацию тромбоцитов и, чтобы выявить генетически обусловленную аспирино-резистентность в проводимые исследования необходимо включать здоровых лиц и пациентов с наименьшим числом сопутствующих заболеваний.

В настоящее время число опубликованных исследований недостаточно для определения зависимости распространенности аспирино-резистентности от пола, этнической принадлежности, возраста. Эти факторы должны быть приняты во внимание в будущих исследованиях, чтобы однозначно ответить на вопрос, может ли генетическая этиология частично объяснить феномен резистентности к АСК.

Дальнейшие исследования, необходимы, для того чтобы понять механизмы, лежащие в основе резистентности к АСК, т.к. такое понимание будет способствовать решению проблемы по уменьшению риска развития неблагоприятных ССС.

Литература

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
2. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–8.
3. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. *Arch Intern Med* 2007; 167 (15): 1593–9.
4. Petreñas CL, Yubero GC. Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Fam Hosp* 2010; 34 (1): 32–43.
5. Dussallant G, Zapata M, Fardella P, et al. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients. *Rev Med Chile* 2005; 133 (4): 409–17.
6. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; 326 (7380): 82–3.
7. Feher G, Koltai K, Papp E, et al. Aspirin resistance: Possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging* 2006; 23: 559–67.
8. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001; 345: 1809–17.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606–17.

10. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, et al. Aspirin Resistance. *Adv. Hematol* 2009; PMID: 19960045.
11. Deliaroyis EN, Boudoulas H. Aspirin Resistance. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 1–5.
12. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, et al. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30 (3): 251–62.
13. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2008; 52 (9): 743–9.
14. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ, et al. Lack of association between aspirin responsiveness and seven candidate gene haplotypes in patients with symptomatic vascular disease. *Thromb Haemost* 2009; 101 (1): 123–33.
15. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66 (2): 222–32.
16. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–96.
17. Meen O, Brosstad F, Khabani H, et al. No case of COX-1-related aspirin resistance found in 289 patients with symptoms of stable CHD remitted for coronary angiography. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 (3): 185–91.
18. Takahashi S, Ushida M, Komine R, et al. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. *Thromb Res* 2008; 121 (4): 509–17.
19. Pettinella C, Romano M, Stuppia L, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype C50T/A-842G does not affect platelet response to aspirin. *Thromb Haemost* 2009; 101 (4): 687–90.
20. Clappers N, Oijen MG, Sundaresan S, et al. The C50T polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene and the risk of thrombotic events during low-dose therapy with acetyl salicylic acid. *Thromb Haemost* 2008; 100 (1): 70–5.
21. Andrioli G, Minuz P, Solero P, et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A (2) in subjects with PI (A2) polymorphism of beta (3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000; 110: 911–8.
22. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *JACC* 2006; 47: 541–6.
23. Lepantalo A, Mikkelsen J, Resendiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 253–9.
24. Lim E, Carballo S, Cornelissen J, et al. Dose-related efficacy of aspirin after coronary surgery in patients with PI (A2) polymorphism (NCT00262275). *Ann Thorac Surg* 2007; 3: 134–8.
25. Dropinski J, Musial J, Sanak M, et al. Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 119: 301–3.
26. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, Szczekliki M, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 791–6.
27. Stepień E, Szuldrzynski K, Branicka A, et al. The thrombin generation is associated with the PLA1/A2 beta3, integrin polymorphism in aspirin-treated patients with coronary artery disease: a role of statins. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 33–40.
28. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666–72.
29. Fontana P, Nollis S, Reber G, et al. Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 813–9.
30. Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, et al. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y (12), P2Y (1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2007; 119 (3): 355–60.
31. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 826–34.
32. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702–8.
33. Abderrazek F, Chakroun T, Addad F, et al. The GPIIIa PIA polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin. *Thromb Res* 2010; 125 (6): 265–8.
34. Syros G, Mehran R, Weisz G, et al. Role of PLA2 polymorphism on clinical events after percutaneous coronary intervention. *Acute Card Care* 2009; 11 (2): 88–91.
35. Le Hello C, Morello R, Lequerrec A, et al. Effect of PIA1/A2 glycoprotein IIIa gene polymorphism on the long-term outcome after successful coronary stenting. *Thromb J* 2007; 5: 19.
36. Su G, Wang Z, Ding Y. Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance. *J Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27 (6): 664–7.
37. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* 2008; 196 (1): 341–8.
38. Zytewicz M, Gielwanowska L, Wojtasińska E, et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients after ischemic stroke. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (12): 727–33.
39. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36 (2): 276–80.
40. Pamukcu B, Ofilaz H, Onur I, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and aspirin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21 (1): 53–6.
41. Bernardo E, Angiolillo DJ, Ramirez C, et al. Lack of association between gene sequence variations of platelet membrane receptors and aspirin responsiveness detected by the PFA-100 system in patients with coronary artery disease. *Platelets* 2006; 17 (8): 586–90.
42. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thrombosis research* 2005; 116 (6): 491–7.
43. Godeneche G, Sorel N, Ragot S, et al. Stroke and aspirin non-responder patients: relation with hypertension and platelet response to adenosine diphosphate. *Platelets* 2009; 20 (7): 471–7.
44. Khaspekova SG, Sirotkina OV, Shimanova IV, et al. Variations in glycoprotein IIb-IIIa (alphaIIb/beta3-integrin) content in healthy donors. Influence on platelet aggregation activity and efficacy of aspirin action. *Biomed Khim* 2008; 54 (3): 361–71.
45. Agúndez JA, Martínez C, Pérez-Sala D, et al. Pharmacogenomics in aspirin intolerance. *Curr Drug Metab* 2009; 10 (9): 998–1008.
46. Jin YY, Yu GZ, Wang Y, et al. Variable number of tandem repeats polymorphism of platelet glycoprotein Ib alpha in Chinese people and CC genotype with aspirin sensitivity in patients with cerebral infarction. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34 (2): 239–43.
47. Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al. H. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (6): 577–86.
48. Herrera-Galeano JE, Becker DM, Wilson AF, et al. A Novel Variant in the Platelet Endothelial Aggregation Receptor-1 Gene is Associated with Increased Platelet Aggregability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (8): 1484–90.
49. McCaslin J, Ashour H, Bhattacharya V, et al. Increased platelet-monocyte aggregation in male claudicants with the PI (A1/A2) polymorphism of Gp IIb/IIIa. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36 (2): 132–7.