

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. Strambovskaia

*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 «МАХУГЕНЕ», 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  $\chi^2$  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 работе Е.Е. Гергесовой (2011) отражена частота полиморфизма интегринов (GpIIIa (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 искомые 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 вариабельностью 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

Таблица 1

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

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	<b>15,5</b>	<b>23,3</b>
GpIIIa (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
GpIβα (GpIβ-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	<b>4,6</b>	<b>2,9</b>
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	<b>3,1</b>	<b>1,4</b>

**Примечание:**  $\chi^2$ -тест, статистически значимых различий между гендерными группами не выявлено,  $p > 0,05$ ; жирным шрифтом помечена вариабельность 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: GpIIIa1565TT – 73,6 %, GpIIIa1565TC – 15,9 %, GpIIIa1565CC – 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 $\alpha$  [2, 14]. К настоящему времени описаны полиморфные варианты гена в двух локусах, имеющие разные аминокислотные последовательности в «тяжелой» цепи комплекса (GPIb $\alpha$ ). Замена С на Т в положении 3550 гена GPIb $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ 434T зарегистрирован в 11 % случаев с распределением генотипов полиморфизма: GpIb $\alpha$ 434CC – 78,1 %, GpIb $\alpha$ 434CT – 21,4 %, GpIb $\alpha$ 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. P. Fontana и соавторы (2003) выявили в гене P2Y12 4 мутации: 3 аминокислотные замены С139Т, Т744С, G52Т и одну вставку ins801A. Все 4 варианта полиморфизма наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов Н1 (С139, Т744, G52 и отсутствие вставки) и Н2-гаплотип (139Т, 744С, 52Т, ins801А). Частота гаплотипов Н1 и Н2 в популяции составляет 0,86/0,14. Гаплотип Н2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ [15]. В исследуемой нами популяции доли аллелей не отличаются от общепопуляционных 0,85/0,15, а распределение генотипов: было следующим P2RY12 Н1/Н1 – 74,1 %, P2RY12 Н1/Н2 – 21,9 %, P2RY12 Н2/Н2 – 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-1 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||GpIIIa1565C||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 ристомицина, что, вероятно, вызвано максимально быстрой экспрессией многочисленных GpIa807T и GpIIIa1565C 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 ± δ)**

	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), GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A), n = 192 (M ± δ)**

Группа		Спонтанная	АДФ 2,5 мг/мл	АДФ1,25 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 <sup>1</sup>	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, <sup>1</sup> – 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 GpIβα(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 ± 0,33 опт. ед., максимальные значения радиуса агрегатов наблюдались у резидентов с мультигенным наследованием полиморфизма – 1,7 ± 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 ± 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 ± 2,5 опт. ед. и ристоминина – 6,7 ± 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 GpIIIa (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., Sergeevichev 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 GpIIIa (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 – 4<sup>th</sup> 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., Orchekowski 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: strambovskaia@yandex.ru)

#### Information about the authors

**Strambovskaia 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: strambovskaia@yandex.ru)