

# Влияние полиморфизма генов *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) на метаболизм антитромбоцитарных препаратов и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: систематический обзор

**Для корреспонденции:** Ирина Юрьевна Логинова, [i\\_loginova@meshalkin.ru](mailto:i_loginova@meshalkin.ru)

Поступила в редакцию 16 сентября 2024 г.  
Исправлена 2 ноября 2024 г. Принята к печати 5 ноября 2024 г.

**Цитировать:** Логинова И.Ю., Кургузов А.В., Исаев А.С., Каменская О.В., Доронин Д.В., Клинкова А.С., Чернявский А.М. Влияние полиморфизма генов *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) на метаболизм антитромбоцитарных препаратов и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(4):7-17. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-7-17>

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: А.В. Кургузов, О.В. Каменская  
Сбор и анализ данных: И.Ю. Логинова, А.С. Исаев, Д.В. Доронин  
Написание статьи: И.Ю. Логинова, А.С. Клинкова  
Исправление статьи: О.В. Каменская, А.М. Чернявский  
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

## ORCID

И.Ю. Логинова, <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>  
А.В. Кургузов, <https://orcid.org/0000-0003-1345-2199>  
А.С. Исаев, <https://orcid.org/0009-0008-8221-6505>  
О.В. Каменская, <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>  
Д.В. Доронин, <https://orcid.org/0000-0002-2911-4680>  
А.С. Клинкова, <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>  
А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

**И.Ю. Логинова<sup>1</sup>, А.В. Кургузов<sup>1</sup>, А.С. Исаев<sup>2</sup>, О.В. Каменская<sup>1</sup>, Д.В. Доронин<sup>1</sup>, А.С. Клинкова<sup>1</sup>, А.М. Чернявский<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Выявление предикторов резистентности к антитромбоцитарным препаратам, включая поиск новых генетических полиморфизмов, отвечающих за развитие патологического процесса, позволит снизить риск осложнений после кардиохирургических вмешательств и улучшить послеоперационный прогноз.

**Цель.** Изучить данные о полиморфизме генов *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) и их влиянии на метаболизм антитромбоцитарных препаратов и неблагоприятный исход кардиохирургических вмешательств.

**Методы.** Систематический обзор провели в соответствии с критериями PRISMA. С помощью поисковых запросов и ключевых слов выполнили поиск исследований в базах данных Medline (PubMed), Google Scholar и Российский индекс научного цитирования. При первичном отборе получили 3 210 результатов. В итоговый анализ отобрали 21 исследование, проведенное с 2004 по 2024 г.

**Результаты.** С 2017 г. публикуют работы, в которых показана взаимосвязь полиморфизма *GUCY1A3* с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также с аномальной реакцией на препараты ацетилсалициловой кислоты. Механизм патологического процесса связан с влиянием полиморфизма гена на вазореактивность, агрегацию тромбоцитов и, соответственно, на риск тромботических осложнений. Полиморфизмы *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* — наиболее распространенные варианты аллелей, которые снижают метаболизм клопидогрела и увеличивают вероятность сердечно-сосудистых событий. Однако терапия, основанная на генотипировании *CYP2C19*, требует более детального изучения с учетом этнических, демографических и социально-экономических факторов.

**Заключение.** Резистентность к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу и другим антитромбоцитарным препаратам зависит от многих генетических факторов. Дальнейшее изучение полиморфизмов генов *GUCY1A3* и *CYP2C19* перспективно для разработки алгоритмов генотип-ориентированной антитромбоцитарной терапии, внедрение в медицинскую практику которой позволит уменьшить количество осложнений после

© Логинова И.Ю., Кургузов А.В., Исаев А.С.,  
Каменская О.В., Доронин Д.В., Климова А.С.,  
Чернявский А.М., 2024



кардиохирургических вмешательств и улучшить качество медицинской помощи.

**Ключевые слова:** аспиринорезистентность; клопидогрел; резистентность к антитромбоцитарным препаратам; *CYP2C19*; *GUCY1A3*

## Association of *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) gene polymorphism with antiplatelet drug metabolism and prognosis of cardiovascular complications: a systematic review

**Corresponding author:** Irina Yu.

Loginova, [i\\_loginova@meshalkin.ru](mailto:i_loginova@meshalkin.ru)

Received 16 September 2024. Revised  
2 November 2024. Accepted 5 November 2024.

**How to cite:** Loginova I.Yu., Kurguzov A.V., Isaev A.S., Kamenskaya O.V., Doronin D.V., Klinkova A.S., Chernyavskiy A.M. Association of *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) gene polymorphism with antiplatelet drug metabolism and prognosis of cardiovascular complications: a systematic review. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(4):7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-7-17>

### Funding

The study did not have sponsorship.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Contribution of the authors

Conception and study design:

A.V. Kurguzov, O.V. Kamenskaya

Data collection and analysis:

I.Yu. Loginova, A.S. Isaev, D.V. Doronin

Drafting the article: I.Yu. Loginova, A.S. Klinkova

Critical revision of the article:

O.V. Kamenskaya, A.M. Chernyavskiy

Final approval of the version to be

published: I.Yu. Loginova, A.V. Kurguzov,

A.S. Isaev, O.V. Kamenskaya, D.V. Doronin,

A.S. Klinkova, A.M. Chernyavskiy

### ORCID

I.Yu. Loginova, <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>

A.V. Kurguzov, <https://orcid.org/0000-0003-1345-2199>

A.S. Isaev, <https://orcid.org/0009-0008-8221-6505>

**Irina Yu. Loginova**<sup>1</sup>, **Aleksey V. Kurguzov**<sup>1</sup>, **Aleksey S. Isaev**<sup>2</sup>,  
**Oksana V. Kamenskaya**<sup>1</sup>, **Dmitry V. Doronin**<sup>1</sup>, **Asya S. Klinkova**<sup>1</sup>,  
**Aleksandr M. Chernyavskiy**<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

### Abstract

**Introduction:** The identification of predictors for resistance to antiplatelet drugs including the search for new gene polymorphisms responsible for the development of the pathological process is an important direction to reduce the risk of complications after cardiac surgery and improve postoperative prognosis.

**Objective:** The study was aimed at investigating the available data on the molecular genetic markers *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) and their association with antiplatelet drug metabolism and adverse outcome after cardiac surgery.

**Methods:** The systematic review was conducted in accordance with the PRISMA criteria. The search was performed in databases Medline (PubMed), Google Scholar and the Russian Science Citation Index using queries and keywords. During the first selection, 3,210 results were obtained. The final analysis included 21 studies conducted between 2004 and 2024.

**Results:** Since 2017 a number of studies have revealed the association of *GUCY1A3* gene polymorphism with a high risk of cardiovascular diseases, as well as with an abnormal reaction to acetylsalicylic acid. The mechanism of the pathological process was related to the impact of gene polymorphism on vasoreactivity, platelet aggregation and, as a consequence, on the risk of thrombotic complications.

Polymorphisms of *CYP2C19\*2* and *CYP2C19\*3* were the most common variants of alleles that reduced clopidogrel metabolism and increased the risk of cardiovascular events. However, therapy based on *CYP2C19* genotyping requires a more detailed investigation with the inclusion of ethnic, demographic and socio-economic factors in the analysis.

**Conclusion:** Resistance to acetylsalicylic acid, clopidogrel and other antiplatelet drugs depends on many genetic factors. Further investigation of the *GUCY1A3* and *CYP2C19* gene polymorphisms is promising for the development of algorithms for genotype-oriented antiplatelet therapy,

O.V. Kamenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>  
D.V. Doronin, <https://orcid.org/0000-0002-2911-4680>  
A.S. Klinkova, <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>  
A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© 2024 Loginova et al.



the introduction of which into medical practice will reduce the number of complications after cardiac surgery and improve the quality of medical care.

**Keywords:** Aspirin; Cardiac Surgical Procedures; Clopidogrel; Cytochrome P-450 CYP2C19; Platelet Aggregation Inhibitors; Polymorphism, Genetic; PubMed

## Введение

Профилактика тромбозов у пациентов кардиохирургического профиля — важный компонент лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на развитие фарминдустрии и медицинской науки, распространенность тромбозов после кардиохирургических вмешательств остается высокой. Так, частота развития тромбоза аутовенозных шунтов в первый месяц после реваскуляризации миокарда составляет от 3 до 12 % [1]. Большое клиническое значение имеет тромбоз стента после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, возникающий в 0,87–4 % случаев с увеличением распространенности при экстренных и повторных вмешательствах [2]. Тромбоз стента сопровождается высоким риском жизнеугрожающих осложнений.

Среди пациентов, перенесших коронарное шунтирование, 45–60 % невосприимчивы к дезагрегантному эффекту ацетилсалициловой кислоты в раннем послеоперационном периоде [3]. Чаще всего такая резистентность проявляется в виде тромбоза и инфаркта миокарда [4]. Лечение клопидогрелом также может сопровождаться резистентностью [5].

Стандартизированных тестов на выявление устойчивости к антиагрегантным препаратам нет, но функциональные тесты тромбоцитов указывают на распространенность аспиринорезистентности среди взрослого населения 5,5–60 % [6].

В основе патогенеза аспиринорезистентности могут лежать полиморфные варианты генов. Замены на уровне нуклеотидов могут приводить к изменению структуры белков, участвующих в реализации эффектов антиагрегантных препаратов. Это влияет на чувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим антиагрегантным препаратам, вызывая резистентность [7]. В качестве генов-кандидатов развития аспиринорезистентности выдвигают разные варианты. Наиболее изучен полиморфизм генов, которые кодируют рецепторы тромбоцитарных гликопротеинов [8–10]. Генетический вариант рецептора тромбоксана A2 (TBXA2R (rs1131882)) коррелирует с повышенной агрегаци-

ей тромбоцитов и является фактором риска резистентности к препаратам ацетилсалициловой кислоты [11]. Полиморфизмы генов циклооксигеназы 1 (C22T, G128A, C50T/A842G и другие) и циклооксигеназы 2 (G765C) влияют на антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты [7; 12; 13].

Продолжаются поиск и изучение новых предикторов резистентности к антиагрегантным препаратам, включая определение новых генетических полиморфизмов, отвечающих за развитие патологического процесса, что должно снизить риск осложнений после кардиохирургических вмешательств и улучшить послеоперационный прогноз. Активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих альфа-субъединицу растворимой гуанилатциклазы, — *GUCY1A3* (rs7692387), и цитохрома P450 *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) в резистентности пациентов к антиагрегантным препаратам.

Цель исследования — систематический обзор данных о молекулярно-генетических маркерах *GUCY1A3* (rs7692387), *CYP2C19\*2* (rs4244285), *CYP2C19\*3* (rs4986893) и их влиянии на метаболизм антиагрегантных препаратов и неблагоприятный исход кардиохирургических вмешательств.

## Методы

### Поиск и отбор публикаций

Исследование выполняли в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Поиск проводили в базах данных Medline (PubMed), Google Scholar и Российский индекс научного цитирования с помощью поисковых запросов по ключевым словам «резистентность к антиагрегантным препаратам / antiplatelet drug resistance», «аспиринорезистентность / aspirin resistance», «резистентность к клопидогрелю / clopidogrel resistance», «*GUCY1A3*», «*CYP2C19\*2*», «*CYP2C19\*3*». Выбор публикаций для анализа осуществляли два независимых исследователя, разногласия решали коллегиально. Проанализировали работы с 2004 по 2024 г. Критерии

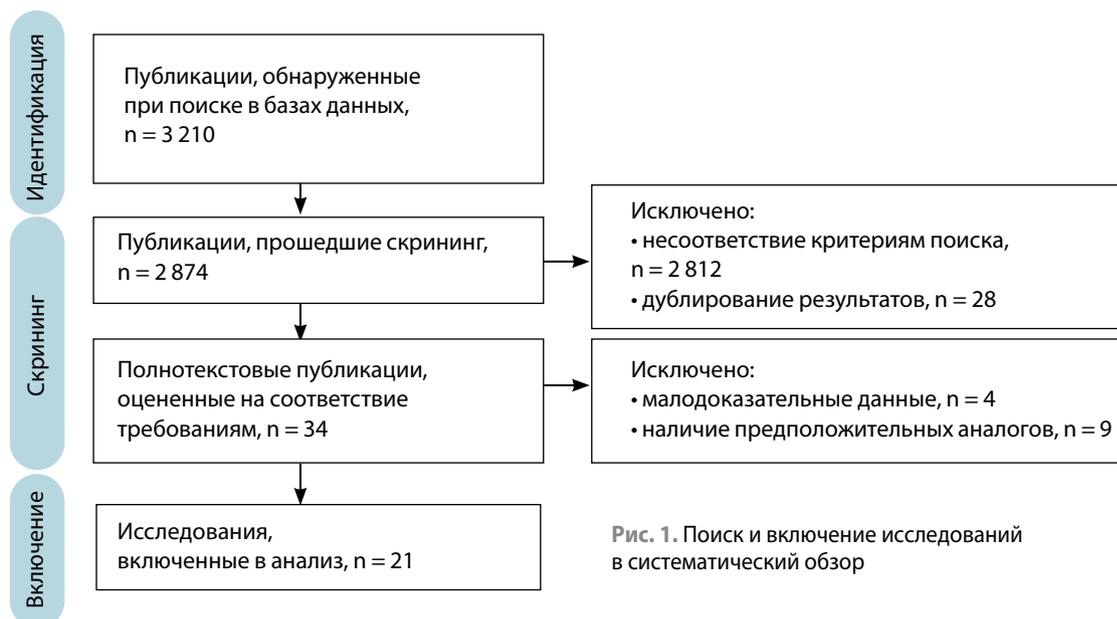


Рис. 1. Поиск и включение исследований в систематический обзор

включения: участие в исследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, облитерирующий атеросклероз), анализ полиморфизма генов *GUCY1A3* (rs7692387), или *CYP2C19\*2* (rs4244285), или *CYP2C19\*3* (rs4986893), лабораторный или клинический анализ резистентности к антитромбоцитарной терапии. Критерии исключения: повторяющиеся публикации, отсутствие полного текста статьи.

При первичном отборе выявили 3 210 соответствий поисковым запросам. После анализа заголовков и аннотаций исключили исследования, не соответствующие критериям включения и исключения, повторяющиеся публикации авторов (предположительные аналоги), малодоказательные данные (описание единичных случаев, тезисы докладов). В результате изучения полнотекстовых статей отобрали 21 работу. Алгоритм поиска и включения исследований в обзор представлен на рис. 1. Для каждого сообщения регистрировали следующие данные: первый автор, год публикации, вид изучаемого генетического полиморфизма, количество наблюдений, основные результаты (взаимосвязь изучаемого полиморфизма с резистентностью к антитромбоцитарной терапии и/или неблагоприятным исходом лечения сердечно-сосудистого заболевания).

### Статистический анализ

Метаанализ данных не проводили с учетом высокой гетерогенности изучаемых генетических полиморфизмов и конечных точек исследований.

### Результаты и обсуждение

Анализ мировой литературы и систематизация данных показывают актуальность изучения полиморфизма гена, кодирующего альфа-субъединицу растворимой гуанилатциклазы, *GUCY1A3* (MIM 139396; HGNC: 4685; Gene ID: 2982) и гена цитохрома P450 2C19 *CYP2C19* (MIM 124020; HGNC: 2621; Gene ID: 1557) в качестве предикторов резистентности пациентов к антитромбоцитарной терапии. В отобранной 21 публикации отражены результаты крупных исследований, а также серии случаев по изучаемой тематике (табл. 1).

Ген *GUCY1A3* кодирует  $\alpha 1$ -субъединицу растворимой гуанилатциклазы. Этот фермент является частью сигнального каскада, который действует через вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат. Он регулирует широкий спектр процессов в организме человека, например, воспаление, пластичность нейронов, сердечно-сосудистый гомеостаз, который опосредуется воздействием оксида азота [14]. Первые исследования о взаимосвязи полиморфизма *GUCY1A3* с сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся к 2017–2019 гг. T. Kessler и соавт. установили, что низкая экспрессия белка при генетическом варианте *GUCY1A3* (rs7692387) коррелирует с выраженным атеросклерозом аорты в популяции мышей, кроме этого, rs7692387 в масштабах всего генома достоверно ассоциирован с ишемической болезнью сердца [15]. Ген *GUCY1A1* также влияет на функцию тромбоцитов и риск развития тромботических поражений в коронарных сосудах. Полиморфизмы гена воздействуют на

передачу сигналов от оксида азота, что уменьшает риск ишемической болезни сердца, заболеваний периферических сосудов [16]. Антиатерогенные эффекты оксида азота реализуются благодаря подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и адгезии лейкоцитов, снижая воспаление. Однако у курящих пациентов аллель rs7692387-A и варианты rs7692387-G/A-A/A гена *GUCY1A1* ассоциированы с повышенным риском облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [17].

Существует потенциальный механизм патологической взаимосвязи между курением и полиморфными вариантами генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. Экспрессия гена может изменяться под влиянием табачного дыма из-за аллель-специфического связывания транскрипционных факторов посредством метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты и модификации гистонов, однако требуются дополнительные исследования, которые могли бы объяснить молекулярные механизмы процесса [17].

Существует гипотеза, что полиморфизм гена *GUCY1A3* изменяет функциональный ответ тромбоцитов на препараты ацетилсалициловой кислоты. К.А. Friede и D. Voora обнаружили, что пациенты с гомозиготным вариантом *GUCY1A3* по аллелю высоко-

кого риска (GG) имели склонность к усилению агрегации тромбоцитов на фоне лечения, что приводит к повышенному риску ишемических событий [18]. В исследовании Т. Kessler и соавт., включавшем в общей сложности 5 917 пациентов, гомозиготные носители аллеля риска *GUCY1A3* (GG) демонстрировали повышенную реактивность тромбоцитов на препараты ацетилсалициловой кислоты по сравнению с носителями аллеля без риска (AA/AG). Генотип *GUCY1A3* (GG) был связан с неблагоприятным исходом у больных после чрескожного коронарного вмешательства. Авторы предполагают, что вариант полиморфизма напрямую не задействован в метаболизме арахидоновой кислоты, но участвует в передаче сигналов между оксидом азота и циклическим гуанозинмонофосфатом в тромбоцитах и тем самым влияет на агрегацию при терапии ацетилсалициловой кислотой [19]. Полиморфизм гена *GUCY1A1* локализован в интронном участке. Вариант гена модулирует промоторную активность *GUCY1A3*. Лица, гомозиготные по аллелю риска *GUCY1A1*, также имеют высокую реактивность тромбоцитов на прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, кроме этого, такие пациенты подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистой смерти или тромбоза стента [16].

**Табл. 1.** Взаимосвязь полиморфизма генов *GUCY1A\*1, \*3* и *CYP2C19\*2, \*3* с сердечно-сосудистыми заболеваниями и резистентностью к антитромбоцитарным препаратам

Авторы, год публикации	Полиморфизм гена	n	Метод анализа	Основные результаты
Kessler T. и соавт., 2017 [15]	<i>GUCY1A3</i>	–	–	Описан механизм, лежащий в основе ассоциации вариантов в локусе <i>GUCY1A3</i> с ишемической болезнью сердца
Kessler T. и соавт., 2019 [19]	<i>GUCY1A3</i>	5 917	Лабораторный (агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой)	Носители полиморфизма <i>GUCY1A3</i> (GG) подвержены повышенному риску сердечно-сосудистой смерти или тромбоза стента в течение 30 дней после коронарного стентирования
Li J.-L. и соавт., 2019 [20]	<i>GUCY1A3</i>	598	Клинический (ишемический инсульт)	Взаимосвязь полиморфизма <i>GUCY1A3</i> (GG) с высоким риском ишемического инсульта в китайской популяции
Hall K.T. и соавт., 2019 [21]	<i>GUCY1A3</i>	23 294	Клинический (сердечно-сосудистые события)	У лиц, гетерозиготных по аллелю <i>GUCY1A3</i> (G), выше риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты
Malinowski D. и соавт., 2022 [16]	<i>GUCY1A1</i>	232	Клинический (острый коронарный синдром)	Ген <i>GUCY1A1</i> влияет на вазореактивность и функцию тромбоцитов, опосредуя высокий риск тромбозов и неблагоприятного исхода при коронарных вмешательствах. Требуется дальнейшего изучения в различных этнических группах
Жабин С.Н. и соавт., 2022 [17]	<i>GUCY1A1</i>	1 277	Клинический (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей)	Аллель rs7692387-A и генотипы rs7692387-G/A-A/A ассоциированы с повышенным риском облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

Cavallari L.H. и соавт., 2018 [24]	<i>CYP2C19</i>	1 815	Клинический (сердечно-сосудистые события)	Более высокий риск сердечно-сосудистых событий после чрескожных коронарных вмешательств в результате резистентности к клопидогрелу у пациентов с аллелем потери функции ( <i>CYP2C19*2</i> и *3)
Pradhan A. и соавт., 2024 [22]	<i>CYP2C19</i>	1	Клинический (тромбоз стента)	Описан тромбоз коронарного стента из-за резистентности к клопидогрелу, подтвержденной генотипированием ( <i>CYP2C19*2</i> , SNP ID rs4244285)
Kirac D. и соавт., 2022 [23]	<i>CYP2C19</i>	74	Лабораторный (агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой, время кровотечения)	Взаимосвязь тромбоза коронарного стента с аспирино-резистентностью, подтвержденной лабораторно и генотипированием <i>CYP2C19</i>
Liu J. и соавт., 2022 [28]	<i>CYP2C19</i>	295	Лабораторный (тромбоэластография, арахидоновая кислота, АДФ)	Полиморфизм гена <i>CYP2C19</i> 681AA и высокая реактивность тромбоцитов могут использоваться в качестве предикторов ишемических событий при цереброваскулярных заболеваниях
Li L. и соавт., 2023 [29]	<i>CYP2C19</i>	300	Клинический (сердечно-сосудистые события)	Наличие аллеля потери функции <i>CYP2C19*2</i> и <i>CYP2C19*3</i> у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями приводит к снижению антитромбоцитарных эффектов лекарственных препаратов
Cheng Y. и соавт., 2023 [30]	<i>CYP2C19</i>	6 353	Клинический (сердечно-сосудистые события)	Эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца варьируется в зависимости от статуса носителя аллеля <i>CYP2C19</i>
Li W. и соавт., 2024 [31]	<i>CYP2C19</i>	292	Лабораторный (тромбоэластография, АДФ-стимулированная агрегация)	Показано влияние полиморфизма <i>CYP2C19</i> на эффективность антитромбоцитарной активности после эндоваскулярных коронарных вмешательств
Marcucci R. и соавт., 2023 [32]	<i>CYP2C19</i>	–	–	Наличие генетических вариантов <i>CYP2C19*2</i> и *3 снижает уровень активного метаболита клопидогрела, повышая риск ишемических событий
Tuteja S. и соавт., 2020 [40]	<i>CYP2C19</i>	504	–	Предварительное генотипирование <i>CYP2C19</i> привело к большему назначению прасугрела/тикагрелора
Shen D.-L. и соавт., 2016 [25]	<i>CYP2C19</i>	628	–	Антиагрегантная терапия на основе генетического тестирования <i>CYP2C19</i> снизила частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарного стентирования в изучаемой китайской популяции
Xie X. и соавт., 2013 [26]	<i>CYP2C19</i>	600	–	Персонализированная антиагрегантная терапия в соответствии с генотипом <i>CYP2C19</i> после чрескожного коронарного вмешательства может значительно снизить частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Семашенко К.С. и соавт., 2022 [37]	<i>CYP2C19</i>	243	Лабораторный (агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой, АДФ)	Полиморфизм гена <i>CYP2C19</i> G681A снижает антиагрегантный эффект клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца
Якуббеков Н.Т. и соавт., 2022 [38]	<i>CYP2C19</i>	74	Лабораторный (агрегационная активность тромбоцитов)	У пациентов с ишемической болезнью сердца наличие G аллеля G681A полиморфизма гена <i>CYP2C19</i> взаимосвязано с резистентностью к клопидогрелу
Claassens D.M.F. и соавт., 2019 [41]	<i>CYP2C19</i>	2 488	Клинический (сердечно-сосудистые события)	Стратегия выбора антитромботической терапии, основанная на генотипировании <i>CYP2C19</i> , оказалась не хуже стандартной терапии тикагрелором или прасугрелом в течение 12 мес. в отношении тромботических событий и привела к снижению частоты кровотечений
Pereira N.L. и соавт., 2020 [42]	<i>CYP2C19</i>	5 302	Клинический (сердечно-сосудистые события)	Выбор перорального ингибитора P2Y <sub>12</sub> на основе генотипа по сравнению с традиционной терапией клопидогрелом без генотипирования не привел к статистически значимой разнице в комбинированной конечной точке сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стента

Примечание. АДФ — аденозиндифосфат.

В исследовании J.-L. Li и соавт. (2019) показаны ассоциации между генотипами и предрасположенностью к инсульту субъектов из южнокитайской популяции Хань. В рамках рецессивной модели (ТТ против GT + GG) полиморфизм *GUCY1A3* rs1842896 достоверно коррелировал с инсультом [20]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в условиях первичной профилактики аспирином снижал частоту сердечно-сосудистых событий у лиц, гомозиготных по аллелю риска *GUCY1A3* (GG), тогда как у гетерозиготных лиц наблюдалось больше событий при приеме препаратов ацетилсалициловой кислоты [21].

Клопидогрел — ингибитор рецептора P2Y<sub>12</sub>, который применяется во всем мире у пациентов с острым коронарным синдромом. Лекарственному препарату необходимо подвергнуться биотрансформации через систему цитохромов P450 печени, в секреции которых ведущую роль играет ген цитохрома P450 *CYP2C19*. Аллели гена *CYP2C19* подразделяются на функциональные группы: нормальная функция (*CYP2C19\*1*), сниженная функция, например *CYP2C19\*9*, потеря функции (*CYP2C19\*2* и *\*3*), повышенная функция (*CYP2C19\*17*). Полиморфизмы гена *CYP2C19\*2–\*8* изменяют каталитическую активность фермента и приводят к снижению продукции активного метаболита клопидогрела [22]. Полиморфизмы rs4244285 и rs4986893 гена *CYP2C19* — наиболее изученные варианты, связанные со сниженным метаболизмом клопидогрела и увеличением вероятности сердечно-сосудистых событий. Наличие варианта *CYP2C19\*17* у пациента приводит к снижению сердечно-сосудистых событий и реактивности тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом [23–27].

J. Liu и соавт. (2022) провели исследование, включающее 295 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, в период с 1 января 2020 г. по 2 февраля 2021 г. В результате определения реактивности тромбоцитов установили, что повышенная реакция тромбоцитов на лечение клопидогрелом наблюдалась у 5,44 % исследуемых, чрезмерная реакция на препараты ацетилсалициловой кислоты — у 6,44 %. Среди пациентов исследования 177 человек являлись носителями генетических вариантов *CYP2C19\*2*, *\*3*, 57 из них имели высокую реактивность тромбоцитов, что указывает на высокую частоту мутаций в гене при цереброваскулярных заболеваниях [28]. Наличие аллеля потери функции *CYP2C19* 681AA приводит к снижению антитромбоцитарных эффектов лекарственных препаратов, следовательно, повышается риск атеросклер-

ротических тромботических осложнений. Двойная антитромбоцитарная терапия, ориентированная на генотип, может снизить риск нежелательных сосудистых реакций до 30 %, что означает необходимость корректировки схемы лечения с учетом наличия полиморфизмов *\*2* и *\*3* [29].

Курение и наличие полиморфизма гена *CYP2C19* могут влиять на антитромбоцитарную терапию. В исследовании Y. Cheng и соавт. были включены 6 353 пациента с ишемической болезнью сердца. Лица, несущие вариант *CYP2C19\*2* или *\*3*, считались носителями аллеля потери функции. Согласно результатам, у некурящих антитромбоцитарная терапия снижала риск рецидива сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий на 70 % в группе носителей генетических вариантов *\*2* и *\*3*. Исследователи не наблюдали значимого взаимодействия между носительством аллеля потери функции *CYP2C19* и эффективностью антитромбоцитарной терапии [30]. W. Li и соавт. изучили прогноз 292 пациентов, которым была проведена эндоваскулярная терапия. Больных разделили по категориям наличия полиморфизма *CYP2C19* с быстрым метаболизмом лекарственных препаратов и медленным. В группе с вариантом быстрого метаболизма прогноз был лучше. Это указывает на влияние *CYP2C19* на эффективность антитромбоцитарной активности [31]. Клопидогрел является пролекарством, для его активации требуется двухэтапный процесс окисления *CYP2C19*. Наличие генетических вариантов *\*2* и *\*3* снижает уровень активного метаболита клопидогрела, повышая риск ишемических событий [32].

Ацетилсалициловая кислота в организме человека трансформируется в печени благодаря биохимическим процессам, осуществляемым различными ферментами, из которых ключевую роль играют ферменты цитохрома P450. *CYP2C19* отвечает за превращение ацетилсалициловой кислоты в активную форму. У лиц, являющихся носителями генетических вариантов, приводящих к нарушению метаболизма *CYP2C19*, может наблюдаться снижение реакции на лечение [33].

Частота полиморфизмов гена *CYP2C19* различается в разных биогеографических группах. Примерно 30 % европейцев, 40 % афроамериканцев, 20 % латиноамериканцев, 60 % жителей Восточной Азии, 25 % жителей Ближнего Востока и 94 % жителей Океании являются носителями аллеля *CYP2C19* с потерей функции. Пациенты с таким аллелем на фоне лечения клопидогрелом имеют более высокий уровень реактивности тромбоцитов, что может привести к сердечно-сосудистым реакциям [34].

Популяционная частота аллелей *CYP2C19* варьируется, при этом аллель с потерей функции регистрируется примерно у 15 % представителей европеоидной и негроидной рас и примерно у 35 % азиатов. Наиболее распространенными вариантами являются \*2 и \*3, реже встречаются \*4–\*8 [35]. Лица африканского происхождения имеют высокую частоту ишемических осложнений по сравнению с другими расовыми группами даже на фоне антитромбоцитарной терапии. У афроамериканцев по сравнению с европеоидами чаще наблюдается носительство варианта *CYP2C19\*2*. Также различия в ответе на терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом можно объяснить наличием генетических полиморфизмов к рецепторам гликопротеинов IIb и IIIa. Имеющиеся данные свидетельствуют, что лица африканского происхождения более устойчивы к антитромбоцитарным препаратам, однако получать терапию есть возможность только у одной пятой из всех пациентов, которым она необходима [36].

Полиморфизм гена *CYP2C19* G681A является одним из самых изученных и важных в развитии резистентности к клопидогрелу. Считается, что аллель А приводит к сдвигу рамки считывания матричной рибонуклеиновой кислоты, в результате чего синтезируется белок с пониженной ферментативной активностью, что в итоге снижает антиагрегантный эффект клопидогрела. Однако К.С. Семашенко и соавт. не обнаружили ассоциации между наличием полиморфизма и резистентности к антитромбоцитарной терапии [37]. Н.Т. Якуббеков и соавт. включили в исследование 74 пациента с ишемической болезнью сердца с целью аллельного анализа эффективности прасугрела и клопидогрела с учетом полиморфизма G681A. Авторы выявили преимущество у носителей аллеля А в сравнении с носителями аллеля G. В основе резистентности к клопидогрелу лежит наличие G-аллеля G681A полиморфизма гена *CYP2C19* [38]. При выявлении этого полиморфизма больному может быть рекомендована замена клопидогрела на блокаторы пуриновых рецепторов нового поколения, что уменьшит риск сердечно-сосудистых осложнений.

Терапия, основанная на генотипировании *CYP2C19*, представляется экономически эффективным подходом при выборе антитромбоцитарных препаратов [39; 40]. В крупном рандомизированном исследовании TAILOR-PCI была проанализирована целесообразность назначения генотип-ориентированной терапии антитромбоцитарными препаратами. Половина испытуемых проходила лечение клопидогрелом, другой части провели генотипирование на *CYP2C19*. Пациентам, которые имели

один из двух аллелей потери функции, назначали тикагрелор или прасугрел в зависимости от переносимости [41]. Испытуемые, которые не являлись носителями аллеля потери функции, принимали клопидогрел. В результате в группе лиц, получавших терапию на основе генотипа, нежелательные сердечно-сосудистые реакции наблюдались на 34 % реже, однако это не привело к статистически значимой разнице в комбинированной конечной точке сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стента [42; 43].

Таким образом, молекулярно-генетические механизмы полиморфизмов *GUCY1A3* и *CYP2C19* взаимосвязаны с высоким риском сердечно-сосудистых событий, а также с аномальной реакцией на антитромбоцитарные препараты. Результаты систематического обзора свидетельствуют о необходимости более детального изучения полиморфизмов *GUCY1A3* и *CYP2C19* с включением в анализ этнических, демографических и социально-экономических факторов.

## Заключение

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу и другим антитромбоцитарным препаратам зависит от многих генетических факторов. Дальнейшее изучение полиморфизмов генов *GUCY1A3* и *CYP2C19* перспективно для разработки алгоритмов генотип-ориентированной антитромбоцитарной терапии, внедрение в медицинскую практику которой позволит уменьшить количество осложнений после кардиохирургических вмешательств и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

## Список литературы / References

1. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.-P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. PMID: 30165437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Ковалева Г.В., Кузьменко Е.А., Носов В.П. Основные предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология.* 2018;58(15):12-21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2423>  
Korotaeva E.S., Koroleva L.Yu., Kovaleva G.V., Kuzmenko E.A., Nosov V.P. Major predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome following transcatheter coronary intervention who received different double antiplatelet therapy. *Kardiologija = Cardiology.* 2018;58(15):12-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2423>

3. Wand S., Adam E.H., Wetz A.J., Meybohm P., Kunze-Szikszay N., Zacharowski K., Popov A.F., Moritz A., Moldenhauer L., Kaiser J., Bauer M., Weberet C.F. The prevalence and clinical relevance of ASA nonresponse after cardiac surgery: a prospective bicentric study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1):179-185. PMID: 28301911; PMCID: PMC6714620. <https://doi.org/10.1177/1076029617693939>
4. McLoughlin J., Farrow L., Ashcroft G.P. Prevalence of aspirin resistance among the arthroplasty population: A pilot study. *Musculoskeletal Care.* 2022;20(3):676-680. PMID: 35170209. <https://doi.org/10.1002/msc.1619>
5. da Silva G.F., Lopes B.M., Moser V., Ferreira L.E. Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(1):62-73. PMID: 36918009; PMCID: PMC10014202. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758445>
6. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E., Turgeon J., Palisaitis D.A., Diodati J.G. 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(14):1702-1708. PMID: 17569678. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm226>
7. Cai G., Zhou W., Lu Y., Chen P., Lu Z., Fu Y. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns. *Neurol Sci.* 2016;37(2):181-189. PMID: 26573589. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2412-x>
8. Wang J., Liu J., Zhou Y., Wang F., Xu K., Kong D., Bai J., Chen J., Gong X., Meng H., Li C. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13177. PMID: 31511539; PMCID: PMC6739359. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49123-y>
9. Du G., Lin Q., Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol.* 2016;220:21-26. PMID: 27372038. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.104>
10. Christopher R., Sundaravadeivel P., Chandra S.R., Ramakrishnan S. Platelet ADP receptor (P2RY1) polymorphism and the risk of inadequate platelet response to aspirin: Study in patients with ischemic stroke. *Research Square.* Epub 2024 Jan 10. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3836500/v1>
11. Peng L.-L., Zhao Y.-Q., Zhou Z.-Y., Jin J., Zhao M., Chen X.-M., Chen L.-Y., Cai Y.-F., Li J.-L., Huang M. Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(11):1442-1448. PMID: 27641736; PMCID: PMC5099418. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.90>
12. Xue M., Yang X., Yang L., Kou N., Miao Y., Wang M., Ren J., Zhao Q. rs5911 and rs3842788 genetic polymorphism, blood stasis syndrome, and plasma TXB2 and hs-CRP levels are associated with aspirin resistance in Chinese chronic stable angina patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9037094. PMID: 28465708; PMCID: PMC5390593. <https://doi.org/10.1155/2017/9037094>
13. Ferreira M., Freitas-Silva M., Assis J., Pinto R., Nunes J.P., Medeiros R. The emergent phenomenon of aspirin resistance: Insights from genetic association studies. *Pharmacogenomics.* 2020;21(2):125-140. PMID: 31957546. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0133>
14. Wolf B., Kessler T., Schunkert H. Genetik der koronaren Herzkrankheit. *Aktuelle Kardiologie.* 2018;7(03):197-203. <https://doi.org/10.1055/a-0624-1871>
15. Kessler T., Wobst J., Wolf B., Eckhold J., Vilne B., Hollstein R., Ameln S., Dang T.A., Sager H.B., Rumpf P.M., Aherrahrou R., Kastrati A., Björkegren J.L.M., Erdmann J., Lüsüs A.J., Civelek M., Kaiser F.J., Schunkert H. Functional characterization of the *GUCY1A3* coronary artery disease risk locus. *Circulation.* 2017;136(5):476-489. PMID: 28487391; PMCID: PMC5560301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024152>
16. Malinowski D., Zawadzka M., Safranow K., Drożdżik M., Pawlik A. *SELL* and *GUCY1A1* gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Biomedicines.* 2022;10(10):2494. PMID: 36289756; PMCID: PMC9598954. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102494>
17. Жабин С.Н., Лазаренко В.А., Черноусова С.С., Башкатов Д.А., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В. Полиморфизм rs7692387 гена *GUCY1A1* – генетический маркер развития облитерирующего атеросклероза у курильщиков. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.* 2022;28(2):36-42. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-2-36-42>
18. Zhabin S.N., Lazarenko V.A., Chernousova S.S., Bashkatov D.A., Azarova Yu.E., Kolesova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V. Polymorphism rs7692387 of *GUCY1A1* as a genetic marker for peripheral artery disease in cigarette smokers. *Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A.V. Pokrovsky.* 2022;28(2):36-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-2-36-42>
19. Friede K.A., Voora D. Genetic influences on aspirin response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res.* 2019;115(10):1452-1453. PMID: 31049556; PMCID: PMC6933505. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz110>
20. Kessler T., Wolf B., Eriksson N., Kofink D., Mahmoodi B.K., Rai H., Tragante V., Åkerblom A., Becker R.C., Bernlochner I., Bopp R., James S., Katus H.A., Mayer K., Munz M., Nordio F., O'Donoghue M.L., Sager H.B., Sibbing D., Solakov L., Storey R.F., Wobst J., Asselbergs F.W., Byrne R.A., Erdmann J., Koenig W., Laugwitz K.-L., Ten Berg J.M., Wallentin L., Kastrati A., Schunkert H. Association of the coronary artery disease risk gene *GUCY1A3* with ischaemic events after coronary intervention. *Cardiovasc Res.* 2019;115(10):1512-1518. PMID: 30768153. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz015>
21. Li J.-L., Liu L.-Y., Jiang D.-D., Jiang Y.-Y., Zhou G.-Q., Mo D.-C., Luo M. Associations between *GUCY1A3* genetic polymorphisms and large artery atherosclerotic stroke risk in Chinese Han population: a case-control study. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):233. PMID: 31883534; PMCID: PMC6935057. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1177-2>
22. Hall K.T., Kessler T., Buring J.E., Passow D., Sesso H.D., Zee R.Y.L., Ridker P.M., Chasman D.I., Schunkert H. Genetic variation at the coronary artery disease risk locus *GUCY1A3* modifies cardiovascular disease prevention effects of aspirin. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3385-3392. PMID: 31228190; PMCID: PMC6933533. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz384>
23. Pradhan A., Bhandari M., Vishwakarma P., Sethi R. Clopidogrel resistance and its relevance: Current concepts. *J Family Med Prim Care.* 2024;13(6):2187-2199. PMID: 39027844; PMCID: PMC11254075. <https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.1473.23>
24. Kirac D., Yaman A.E., Doran T., Mihmanli M., Keles E.C. COX-1, COX-2 and CYP2C19 variations may be related to cardiovascular events due to acetylsalicylic acid resistance. *Mol Biol Rep.* 2022;49(4):3007-3014. PMID: 35000048. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07124-7>

24. Cavallari L.H., Lee C.R., Beitelshes A.L., Cooper-DeHoff R.M., Duarte J.D., Voora D., Kimmel S.E., McDonough C.W., Gong Y., Dave C.V., Pratt V.M., Alestock T.D., Anderson R.D., Alsip J., Ardati A.K., Brott B.C., Brown L., Chumnumwat S., Clare-Salzler M.J., Coons J.C., Denny J.C., Dillon C., Elsely A.R., Hamadeh I.S., Harada S., Hillegass W.B., Hines L., Horenstein R.B., Howell L.A., Jeng L.J.B., Kelemen M.D., Lee Y.M., Magvanjav O., Montasser M., Nelson D.R., Nutescu E.A., Nwaba D.C., Pakyz R.E., Palmer K., Peterson J.F., Pollin T.I., Quinn A.H., Robinson S.W., Schub J., Skaar T.C., Smith D.M., Sriramoju V.B., Starostik P., Stys T.P., Stevenson J.M., Varunok N., Vesely M.R., Wake D.T., Weck K.E., Weitzel K.W., Wilke R.A., Willig J., Zhao R.Y., Kreutz R.P., Stouffer G.A., Empey P.E., Limdi N.A., Shuldiner A.R., Winterstein A.G., Johnson J.A.; IGNITE Network. Multisite investigation of outcomes with implementation of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):181-191. PMID: 29102571; PMCID: PMC5775044. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.07.022>
25. Shen D.-L., Wang B., Bai J., Han Q., Liu C., Huang X.-H., Zhang J.-Y. Clinical value of *CYP2C19* genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67:232-236. PMID: 26727381. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000337>
26. Xie X., Ma Y.-T., Yang Y.-N., Li X.-M., Zheng Y.-Y., Ma X., Fu Z.-Y., Ba Bayinsilema, Li Y., Yu Z.-X., Chen Y., Chen B.-D., Liu F., Huang Y., Liu C., Baituola G. Personalized antiplatelet therapy according to *CYP2C19* genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3736-3740. PMID: 23850318. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.014>
27. Castrichini M., Luzum J.A., Pereira N. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63:211-229. PMID: 35914768; PMCID: PMC9868113. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-092701>
28. Liu J., Zhao Y., Chen H., Yang F., Chen L., Hao G., Gao X. Relationship between recurrent ischemic events in cerebrovascular disease and cytochrome P450 2C19 gene polymorphism on the basis of thrombelastography. *Ann Palliat Med.* 2022;11(1):240-249. PMID: 35144415. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3775>
29. Li L., Luo S. Analysis of *CYP2C19* gene genotype in patients with acute cerebral infarction and its relationship with disease progression. *Russ J Genet.* 2023;59:1092-1097. <https://doi.org/10.1134/S1022795423100083>
30. Cheng Y., Sun Y., Zhang D., Ma X., Liu C., Hu C., Sun T., Zhao Z., Liu X., Zhou Y. Influence of *CYP2C19* genetic variants and smoking on dual antiplatelet efficacy in patients with coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1105001. PMID: 36760562; PMCID: PMC9902702. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1105001>
31. Li W., Yang X., Chen J., Zhu J.-W., Zeng L.-H., Long H.-H., Chen Z., Tang J., Lan X.-F. The association between *CYP2C19* genetic polymorphism and prognosis in patients receiving endovascular therapy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024;27(1):27-33. PMID: 38495252; PMCID: PMC10941889. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_564\\_23](https://doi.org/10.4103/aian.aian_564_23)
32. Marcucci R., Berteotti M., Gragnano F., Galli M., Cavallari L., Renda G., Capranzano P., Santilli F., Capodanno D., Angiolillo D.J., Cirillo P., Calabrò P., Patti G., De Caterina R. Monitoring antiplatelet therapy: where are we now? *J Cardiovasc Med.* 2023;24(Suppl 1):e24-e35. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001406>
33. Aftab Siddiqui M., Jain C., Usmani A., Hafeez A., Khalid M., Mujahid M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics impact on aspirin response. In: Khullar M., Mittal A., Patil A., editors. *Pharmacogenomics and Pharmacogenetics in Drug Therapy.* IntechOpen, 2024. 116 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.113026>
34. Nguyen A.B., Cavallari L.H., Rossi J.S., Stouffer G.A., Lee C.R. Evaluation of race and ethnicity disparities in outcome studies of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:991646. PMID: 36082121; PMCID: PMC9445150. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.991646>
35. Krishnan K., Nguyen T.N., Appleton J.P., Law Z.K., Caulfield M., Cabrera C.P., Lenthall R., Hewson D., England T., McConachie N., Dhillon P., Malik L., Podlasek A., Smith C.J., Dawson J., Robinson T.G., Sprigg N., James M.A., White P., Desborough M.J.R., Hermans J., Bath P.M. Antiplatelet resistance: A review of concepts, mechanisms, and implications for management in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology.* 2023;3(3):e000576. <https://doi.org/10.1161/svin.122.000576>
36. Ogwen G., Kimathi E. Emerging clinical problem of resistance to antiplatelet therapy in primary prevention and treatment of cardiovascular events in people living with HIV: Conundrum despite effective cART. In: Okware S., editor. *HIV Treatment — New Development.* IntechOpen, 2024. 116 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.112500>
37. Семашенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А., Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(3):289-296. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-15>  
Semashchenko K.S., Mongush T.S., Kosinova A.A., Subbotina T.N., Grinshtein Y.I. Study the association of nucleotide polymorphisms in platelet receptor and cytochrome P450 genes with the development of resistance to antiplatelet drugs in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(3):289-296. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-15>
38. Якуббеков Н.Т., Муллабаева Г.У., Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г. Сравнительный анализ степени и скорости агрегации тромбоцитов на терапии клопидогрелем и прасугрелем с учетом G681A гена *CYP2C19* у больных с многососудистом поражением коронарного русла. *Высшая школа.* 2022;(10):57-61.  
Yakubbekov N.T., Mullabaeva G.U., Abdullaeva S.Ya., Nikishin A.G. Comparative analysis of the degree and rate of platelet aggregation on therapy with clopidogrel and prasugrel, taking into account G681A of the *CYP2C19* gene in patients with multivessel coronary disease. *Vysshaya shkola = Higher School.* 2022;(10):57-61. (In Russ.)
39. Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Степура Т.Л., Копыцкий А.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(3):222-229. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2904>  
Pronko T.P., Snezhitskiy V.A., Stepuro T.L., Kopytskiy A.V. Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*,

- ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):222-229. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2904>
40. Tuteja S., Glick H., Matthai W., Nachamkin I., Nathan A., Monono K., Carcuffe C., Maslowski K., Chang G., Kobayashi T., Anwaruddin S., Hirshfeld J., Wilensky R.L., Herrmann H.C., Kolansky D.M., Rader D.J., Giri J. Prospective *CYP2C19* genotyping to guide antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(1):11-19. PMID: 31928229. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002640>
41. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J., van der Harst P., Barbato E., Morisco C., Tjon Joe Gin R.M., Asselbergs F.W., Mosterd A., Herrman J.-R., Dewilde W.J.M., Janssen P.W.A., Kelder J.C., Postma M.J., de Boer A., Boersma C., Deneer V.H.M., Ten Berg J.M. A genotype-guided strategy for oral P2Y<sub>12</sub> inhibitors in primary PCI. *N Eng J Med*. 2019;381(17):1621-1631. PMID: 31479209. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1907096>
42. Pereira N.L., Farkouh M.E., So D., Lennon R., Geller N., Mathew V., Bell M., Bae J.-H., Jeong M.H., Chavez I., Gordon P., Abbott J.D., Cagin C., Baudhuin L., Fu Y.-P., Goodman S.G., Hasan A., Iturriaga E., Lerman A., Sidhu M., Tanguay J.-F., Wang L., Weinshilboum R., Welsh R., Rosenberg Y., Bailey K., Rihal C. Effect of genotype-guided oral P2Y<sub>12</sub> inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: The TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(8):761-771. PMID: 32840598; PMCID: PMC7448831. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>
43. Мальцева А.Н., Гринштейн Ю.И. Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой? *PMЖ*. 2021;9:1-5.
- Maltseva A.N., Grinshtein Yu.I. Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. Is resistance to antiplatelet drugs reversible? *RMJ*. 2021;9:1-5. (In Russ.)