

**К.Г. Переверзева*, С.С. Якушин, А.А. Никифоров,
А.А. Новоселова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПРОГНОЗА У ВЫСОКО ПРИВЕРЖЕННЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**K.G. Pereverzeva*, S.S. Yakushin, A.A. Nikiforov,
A.A. Novoselova**

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Associations of Gene Polymorphisms and Prognosis in Highly Adherent to Treatment Patients After Myocardial Infarction

Резюме

Цель. Оценить наличие ассоциаций генетических факторов с риском развития комбинированной конечной точки (ККТ), включающей смертельные исходы, нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) и мозговые инсульты в течение однолетнего наблюдения пациентов, перенесших ИМ и высоко приверженных лекарственной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включено 250 высоко приверженных медикаментозной терапии пациентов с ИМ (68,8 % мужчин, медиана возраста — 62,8 (54,7; 71,4) года), у которых методом полимеразной цепной реакции определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене *AGT*, Arg389Gly и Ser49Gly в гене *ADRB1*, Ser447Ter в гене *LPL* и Leu28Pro в гене *APOE*, Trp212Ter и G681A в гене *CYP2C19*, а в дальнейшем оценивали их связь с неблагоприятным исходом. Высоко приверженными медикаментозной терапии считали пациентов, принимавших все назначенные им при выписке лекарственные препараты в течение 12 месяцев наблюдения. **Результаты.** Значимая связь с риском развития ККТ была отмечена для полиморфизма гена *CYP2C19* (G681A), участвующего в метаболизме клопидогреля. У лиц с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, генотип GA гена *CYP2C19* (G681A) встречался чаще, чем в группе без событий (ОШ 1,97; ДИ 95 % 1,05 — 3,69, $p=0,03$), а генотип GG — реже (ОШ 0,51; ДИ 95 %, 0,28 — 0,95, $p=0,03$). Генотип AA статистической значимой связи с прогнозом не имел ввиду малой численности группы пациентов с данным генотипом ($n=3$). Для аллеля A гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ составил 1,96 (ДИ 95 %, 1,06 — 3,64, $p=0,03$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода при выборе препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов для двойной антиагрегантной терапии и, в случае выбора клопидогреля, о необходимости решения вопроса о целесообразности проведения фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; неблагоприятный исход; Thr174Met; Met235Thr; Arg389Gly; Ser49Gly; Ser447Ter; Leu28Pro; Trp212Ter; G681A

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.03.2021 г.

Принята к публикации 11.08.2021 г.

*Контакты: Кристина Геннадьевна Переверзева, e-mail: pereverzevakg@gmail.com

*Contacts: Kristina G. Pereverzeva, e-mail: pereverzevakg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

Для цитирования: Переверзева К.Г., Якушин С.С., Никифоров А.А. и др. АССОЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ И ПРОГНОЗА У ВЫСОКО ПРИВЕРЖЕННЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-380-388

Abstract

Aim. To evaluate the influence of genetic factors on the risk of developing a combined endpoint, during a one-year supervision of patients, who had myocardial infarction and highly adherent to drug therapy. **Material and methods.** The research included 250 patients with high adherence to treatment with myocardial infarction, using the method of polymerase chain reaction we determined the polymorphisms Thr174Met and Met235Thr in the *AGT* gene, Arg389Gly and Ser49Gly in the *ADRB1* gene, Ser447Ter in the *LPL* gene and Leu28Pro in the *APOE* gene, Trp212Ter and G681A in the *CYP2C19* gene, and then we evaluated their influence on the prognosis. **Results.** A significant influence on the risk of developing combined endpoint was noticed for the polymorphism of *CYP2C19* (*G681A*) gene. For the GA genotype of the *CYP2C19* gene (*G6881A*), the OR of developing an unsuccessful outcome was 1.97 (95 % CI 1.05 — 3.69) ($P = 0.03$). For carrier-state of A allele the OR was 1.46 (95 % CI 1.06 — 3.64) ($P = 0.03$). **Conclusion.** The results received indicate the need for individual approach for the choice of drugs from the group of inhibitors P2Y₁₂-receptors for dual antiplatelet therapy, and if clopidogrel is chosen it is necessary to resolve the issue of pharmacogenetic testing for *CYP2C19*.

Key words: myocardial infarction; prognosis; Thr174Met; Met235Thr; Arg389Gly; Ser49Gly; Ser447Ter; Leu28Pro; Trp212Ter; G681A

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2021

Accepted for publication on 11.08.2021

For citation: Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Nikiforov A.A. et al. Associations of Gene Polymorphisms and Prognosis in Highly Adherent to Treatment Patients After Myocardial Infarction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-380-388

ADRB1 — ген адренорецептора бета-1, *AGT* — ген ангиотензиногена, *APOE* — ген аполипопротеина E, *CYP2C19* — ген цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C номер 19, *LPL* — ген липопротеин липазы, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КОП-25 — количественный опросник приверженности, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца, сопровождающейся высокими показателями смертности, как в острую фазу болезни, так и в более отдаленные сроки [1]. И, если смертность в остром периоде ИМ в последнее время существенно снизилась преимущественно благодаря широкому внедрению чрескожных коронарных вмешательств [2-4], то показатели смертности в отдаленном периоде ИМ снижаются меньшими темпами, хотя в отношении них также отмечена положительная динамика [5]. Так в исследовании ЛИС-3 за срок наблюдения 14-35 месяцев умерло 12,5 % пациентов [6], а в более позднем регистре ПРОФИЛЬ-ИМ за 1,5 года наблюдения — 10 % пациентов [5]. Похожие данные получены и в Польском регистре острого коронарного синдрома (ОКС) и острого ИМ у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ [7]. По мнению авторов, такие результаты по улучшению отдаленной смертности обусловлены исключительно улучшением качества вторичной профилактики [5, 7]. Однако, эффективность, последней в немалой степени может быть связана не только с приверженностью пациентов к лечению, но и с генетически обусловленной лекарственной устойчивостью [8], определяющей

как смертельные исходы, так неблагоприятные сердечно-сосудистые события у конкретного пациента. Данный факт определяет значительный интерес к оценке возможных ассоциаций генетических факторов и прогноза.

В соответствии с клиническими рекомендациями при отсутствии противопоказаний, все пациенты с ИМ должны получать лекарственные препараты, доказано улучшающие прогноз [9] (при условии их применения пациентом). В связи с чем, на наш взгляд, целесообразно определять связь полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм данных групп лекарственных препаратов, с прогнозом именно у высоко приверженных лекарственной терапии пациентов, и при формировании выборки пациентов для проведения исследования ориентироваться на высокую потенциальную приверженность лечению, которую можно оценить количественно, используя опросник приверженности КОП-25 [10].

Цель исследования: оценить наличие ассоциаций полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, улучшающих прогноз при ИМ, на риск развития комбинированной конечной точки (ККТ) у высоко приверженных приему лекарственной терапии пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В период с 1 сентября 2018 года по 1 мая 2019 года в проспективное одноцентровое исследование было включено 250 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИМ.

Критерии включения в исследование:

- подписание информированного согласия;
- установленный диагноз текущего ИМ;
- наличие высокого уровня (более 75 %) потенциальной приверженности лекарственной терапии, определяемой по КОП-25 [10].

Пациенты включались в исследование в первый-третий дни после перевода их в общую палату из палаты реанимации и интенсивной терапии.

Критериями исключения из исследования являлись:

- абсолютные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ), статинов, антиагрегантов;
- психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.
- низкая и средняя потенциальная приверженность лекарственной терапии по данным опросника КОП-25) [10].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг в сутки, ИАПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). Пациентам были даны диетические рекомендации.

Всем включенным в исследование пациентам на момент включения методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене ангиотензиногена (AGT), Arg389Gly и Ser49Gly в гене адренорецептора бета-1 (ADRB1), Ser447Ter в гене липопротеин липазы (LPL) и Leu28Pro в гене аполипопротеина E (APOE), Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C номер 19 (CYP2C19). В дальнейшем на сроках 3, 6, 12 месяцев с пациентами осуществлялся телефонный контакт с целью оценки их уровня приверженности. Через 12 месяцев наблюдения все включенные пациенты были привержены приему лекарственной терапии. Через 12 месяцев от развития ИМ на каждого пациента собирались сведения о событиях, объединенных в ККТ: смертельных исходах, нефатальных ИМ и мозговых инсультах (МИ), реваскуляризации коронарных артерий в экстренном порядке. После чего был проведен анализ ассоциаций изучаемых полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr в гене AGT, Arg389Gly и Ser49Gly в гене ADRB1, Ser447Ter в гене LPL и Leu28Pro в гене APOE, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене CYP2C19 с риском развития ККТ.

Выбор генов кандидатов в исследовании определялся известными данными о связи их полиморфизмов

с метаболизмом препаратов, улучшающих прогноз, неоднозначности результатов проведенных ранее исследований на группах пациентов, перенесших ИМ, без отражения факта их приверженности лечению или отсутствия таковых исследований по данным литературы [11-13]. В качестве второго компонента ДААТ, назначаемой пациентам после ИМ, был выбран клопидогрел по причине большей его доступности для пациентов, и, как следствие, большей частоте его назначения и применения в клинической практике [14-16].

При анализе результатов исследования использовались программы Microsoft Excel 2010 и Statsoft-Statistica10.0. Основополагающими были методы описательной и непараметрической статистики. Данные представлены в виде частот (%). Распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, данные представлены как медиана и интерквартильный размах Me (Q1; Q3).

Значимости различий в частотах генотипов и аллелей двух несвязанных групп определялись методами непараметрической статистики в зависимости от числа наблюдений (использовались критерий хи-квадрат по Пирсону, хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность и точный критерий Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Силу выявленных ассоциаций оценивали отношением шансов (ОШ) и его 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). ДИ, не включающий единицу, т.е. такой, при котором оба значения его границ были выше, или ниже единицы при уровне значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Определение сопоставимости распределения генотипов изучаемых полиморфных генов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга с помощью доступного в on-line режиме программного обеспечения <http://ihg2.helmholtzmuenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Распределение генетической информации в изучаемой выборке соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех генов, за исключением гена AGT (Thr174Met) ($\chi^2=4,0$, $p=0,045$) и ADRB1 (Arg389Gly) ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$).

Результаты

Среди 250 включенных пациентов мужчин было 68,8 % (172). У 83,6 % (209) пациентов в анамнезе была гипертоническая болезнь, у 30,8 % (77) — ишемическая болезнь сердца, в том числе у 26,4 % (66) ИМ в анамнезе. Стентирование коронарных артерий в прошлом перенесли 8,8 % (22) пациентов. Хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий страдали 88,8 % (222) и 20,8 % (52) пациентов соответственно. Диагноз «сахарный диабет» или «нарушенная толерантность к глюкозе» были установлены в 26,4 % (66) случаев. У 71,6 % (179) пациентов на момент включения был Q-ИМ. Медиана возраста составила 62,8 (54,7; 71,4) года (таблица 1.)

В течение одного года наблюдения из 250 пациентов от всех причин умерло 11,6 % (29) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин — 86,2 % (25) пациентов. Соответственно однолетняя выживаемость составила 88,4 %. В течение года у 4,8 % (12) пациентов случился ИМ, который в трех случаях был фатальным, у 2,4 % (6) пациентов — МИ, который в одном случае также оказался фатальным. 10,8 % (27) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 28,0 % (70) пациентов перенесли ККТ.

При этом между пациентами, с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых, наблюдалась статистически значимая разница по частоте встречаемости генотипов гена CYP2C19 (G681A) и аллеля А гена CYP2C19 (G681A).

Данные о распределении генотипов и частоте встречаемости аллелей анализируемых генов среди пациентов с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследования
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the studies

Параметр/ Parameter	Пациенты, включенные в исследование/ Patients included in the study (n=250)
Медиана возраста, годы/ Median age, years	62,8 (54,7; 71,4)
Мужчины, % от n/ Men, % of n	68,8 (172)
Ожирение, % от n/ Obesity, % of n	30,0 (75)
СД/HTГ, % от n/ Diabetes mellitus/impaired glucose tolerance, % of n	22,4 (56)
ИБС в анамнезе, % от n/ History of coronary heart disease, % of n	30,8 (77)
Повторный ИМ, % от n/ Repeated MI, % of n	26,4 (66)
ЧКВ в анамнезе, % от n/ History of PCI, % of n	8,8 (22)
АГ, % от n/ AH, % of n	83,6 (209)
ХСН, % от n/ CHF, % of n	88,8 (222)
ФП, % от n/ AF, % of n	20,8 (52)
Q-ИМ, % от n/ Q-positive MI, % of n	71,6 (179)
Не-Q-ИМ, % от n/ Q-negative MI, % of n	28,4 (72)
Заболевания почек, % от n/ Kidney diseases, % of n	26,3 (81)
ХОБЛ, % от n/ COPD, % of n	2,4 (6)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, % от n/ Diseases of the gastrointestinal tract, % of n	26,0 (65)
Заболевания щитовидной железы, % от n/ Thyroid diseases, % of n	2,0 (5)

Note: MI — myocardial infarction, PCI — percutaneous coronary intervention, AH — arterial hypertension, CHF — chronic heart failure, AF- atrial fibrillation

Таблица 2. Данные о распределении генотипов, частоте встречаемости аллелей анализируемых генов среди пациентов, с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ и без таковых
Table 2. Data on the distribution of genotypes, the frequency of occurrence of alleles of the analyzed genes in individuals who have reached and have not reached the combined endpoint

Генотип/ Аллель Genotype/ Allele	ККТ +, % от n=70 (абс. знач.)/ Combined endpoint +, % от n=70 (Absolute value)	ККТ –, % от n=180 (абс. знач.)/ Combined endpoint –, % от n=180 (Absolute value)	P
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–
Met	34,3 (24)	38,9 (70)	0,50
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66
ADRB1 (Arg389Gly)			
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15
APOE (Leu28Pro)			
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)	–
Leu	100 (70)	100 (180)	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60
LPL (Ser447Ter)			
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)	–
Ser	100 (70)	100 (180)	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04
CYP2C19 (G681A)			
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03
CYP2C19 (Trp212Ter)			
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)	–
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47

Примечание: для гена ADRB1 (Ser49Gly) n=227; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом
Note: for ADRB1 gene (Ser49Gly), n = 227; statistically significant differences are shown in bold

Таблица 3. Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (ККТ) у пациентов с ИМ в течение 1 года в зависимости генотип/аллеля

Table 3. Comparative analysis of the probability of the combined endpoint in patients with MI within 1 year, depending on the genotype/allele

Генотип/ Аллель Genotype/ Allele	ККТ +, % от n=70 (n) Combined endpoint +, % от n=70 (Absolute value)	ККТ –, % от n=180 (n) Combined endpoint –, % от n=180 (Absolute value)	P	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
AGT (Thr174Met)				
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72	1,11 (0,62–1,98)
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98	0,99 (0,56 — 1,77)
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–	–
Met	34,3 (24)	36,7 (66)	0,72	0,91 (0,51 — 1,61)
AGT (Met235Thr)				
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83	0,32 (0,62–2,24)
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41	0,79 (0,46– 1,38)
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37	1,19 (0,61 — 2,31)
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62	0,84 (0,43 — 1,64)
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62	0,85 (0,45 — 1,62)
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81	0,32 (0,61 — 2,13)
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25	0,73 (0,37 — 1,45)
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11	2,74 (0,76 — 9,82)
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25	0,64 (0,30 — 1,38)
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66	0,87 (0,47 — 1,61)
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15	0,67 (0,38 — 1,16)
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30	1,30 (0,75 — 2,27)
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22	2,12 (0,55 — 8,14)
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22	0,47 (0,12 — 1,81)
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15	1,50 (0,86 — 2,61)
APOE (Leu28Pro)				
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60	1,17 (0,23 — 5,95)
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)		0,85 (0,17 — 4,33)
Leu	100 (70)	100 (180)	–	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60	0,85 (0,17 — 4,33)
LPL (Ser447Ter)				
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04	2,6 (0,97 — 7,00)
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)		0,39 (0,14 — 1,04)
Ser	100 (70)	100 (180)	–	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04	0,39 (0,14 — 1,04)
CYP2C19 (G681A)				
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03	0,51 (0,28 — 0,95)
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03	1,97 (1,05–3,69)
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63	1,29 (0,12 — 14,46)
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63	0,78 (0,07 — 8,70)
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03	1,96 (1,06 — 3,64)
CYP2C19 (Trp212Ter)				
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48	1,56 (0,61 — 4,02)
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)		0,64 (0,25 — 1,65)
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47	0,64 (0,25 — 1,65)

Примечание: для гена ADRB1 (Ser49Gly) n=227; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Note: for ADRB1 gene (Ser49Gly), n = 227; statistically significant differences are shown in bold

Значимые ассоциации с течением постинфарктного периода были отмечены для полиморфизма гена *CYP2C19* (G681A) как на уровне генотипов, так и на уровне аллелей (см. таблицу 3). У лиц с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, генотип GA гена *CYP2C19* (G681A) встречался чаще, чем в группе без событий (ОШ 1,97; ДИ 95 % 1,05 — 3,69, $p=0,03$), а генотип GG — реже (ОШ 0,51; ДИ 95 %, 0,28 — 0,95, $p=0,03$).

Генотип AA статистической значимой связи с прогнозом не имел ввиду малой численности группы пациентов с данным генотипом ($n=3$) (ОШ 1,29; ДИ 95 %, 0,12 — 14,46, $p=0,63$).

Для аллеля A гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ составил 1,96 (ДИ 95 %, 1,06 — 3,64, $p=0,03$). Для аллеля G гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ был статистически незначимым и составил 0,78 (ДИ 95 %, 0,07 — 8,70, $p=0,63$).

Обсуждение

Полученная в нашем исследовании ассоциация минорных аллелей *2 гена *CYP2C19* с повышенным риском развития ККТ во многом согласуется, как с данными первого российского метаанализа по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на риск развития ИМ, тромбоза стента, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечно-сосудистой смерти [17], так и с данными последних международных исследований, опубликованных 2018–2019 гг. [18, 19].

Тем не менее, в обширном обзоре, опубликованном в 2019 г., посвященном фармакогенетике клопидогреля, однозначно отмечается, что рутинное клиническое генотипирование больных на нефункционирующие аллели *CYP2C19* не рекомендуется вследствие отсутствия проспективных доказательств эффективности такого подхода [20]. А закончившееся в 2020 г. крупное рандомизированное исследование Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention не выявило никаких различий во влиянии на первичную конечную точку между рутинной терапией антиагрегантами и индивидуализированной терапией, основанной на данных генотипирования [21].

Но несмотря на это, в случае приема клопидогреля, в российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИМ и ОКС указано, что «для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу возможно проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*» [22, 23].

Ввиду того, что значительный процент лиц в нашем исследовании имели генотип GA гена *CYP2C19* (распределении генотипов и аллелей гена *CYP2C19* в нашем исследовании соответствовало равновесию Харди Вайнберга), который был ассоциирован с неблагоприятным исходом, рекомендацию о проведении фармакогенетического тестирования можно считать правомочной

и согласующейся с полученными нами результатами. Данный генотип (GA гена *CYP2C19*) определяет необходимость применения всех возможных мер предотвращения неблагоприятного исхода, в т.ч. тщательный выбор ДААТ у пациентов с ИМ, в которую в настоящее время должны входить ацетилсалициловая кислота и препарат из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, преимущественно, тикагрелор или прасутрел [22, 23]. Согласно клиническим рекомендациям клопидогрель должен назначаться только в тех случаях, когда его использование более безопасно для пациента [22, 23]. Но данные реальной клинической практики свидетельствуют о другом — о преимущественном назначении именно клопидогреля пациентам с ИМ. В российском регистре «РЕКОРД-3» клопидогрел при выписке был назначен в 67% случаев, а тикагрелор — в 12% [14]; в одном из регистров, проведенных в Соединенных Штатах Америки, клопидогрел получали 72,9% пациентов, прасутрел — 17,6%, тикагрелор — 9,5% [15]; в анализе историй болезни, проведенном Атабегашвили М.Р. с соавторами (2019), из 854 пациентов с ОКС, госпитализированных с января по декабрь 2017 года, клопидогрел был назначен 73% пациентов, а тикагрелор — 27% [16].

В такой ситуации, подразумевающей назначение клопидогреля в отсутствии противопоказаний к приему тикагрелора и прасутрела, показателем безопасности его приема можно считать, в том числе и результаты генетического тестирования [22, 23]. Стоимость последнего (по данным на май 2021 г.) колеблется в диапазоне от 960 до 2600 рублей в зависимости от времени выполнения анализа, региона, лаборатории (данные взяты из открытых источников — прайс-листов лабораторий, предоставляющую услугу) и является экономически оправданным [24, 25]. При выявлении генотипов, ассоциированных с риском неблагоприятно исхода, результаты генотипирования позволят назначить таким пациентам тикагрелор и прасутрел, применить иные медикаментозные и немедикаментозные методы улучшения прогноза, тем самым сократив возможные экономические потери, связанные с госпитализацией, выходом на инвалидность, смертью пациента. При выявлении генотипа, не ассоциированного с риском неблагоприятно исхода, результаты генотипирования позволят с меньшим риском назначить таким пациентам клопидогрел. Стоимость генетического тестирования будет сопоставима с разницей в стоимости лекарственных препаратов и восполнена в течение первых нескольких месяцев лечения.

Статистически значимых данных о связи полиморфизмов других изучаемых нами генов и прогноза, в отличие от ряда других авторов мы не получили: так, в исследовании Солодун М.В. с соавторами (2016) носительство аллеля Ser полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* было ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМ с подъемом сегмента ST [26]; в другом исследовании при гипертрофической

кардиомиопатии, генотип ArgGly гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) являлся более благоприятным, так как имел меньший шанс осложниться развитием фибрилляцией предсердий, чем остальные генотипы [27].

При этом отличительной особенностью нашего исследования, начатого в 2018 году, было включение пациентов только с высоким уровнем потенциальной приверженности лекарственной терапии и удаленный мониторинг приверженности терапии через 3, 6 и 12 месяцев. Данная методология проведения исследования позволила включить в исследование высоко приверженных лечению пациентов и оценивать ассоциации полиморфизмов генов и прогноза исключительно у пациентов, принимающих лекарственные препараты, на метаболизм которых влияют изучаемые гены.

Заключение

Полученная в ходе исследования ассоциация неблагоприятного прогноза и генотипа GA гена *CYP2C19*, участвующего в метаболизме клопидогреля, среди высоко приверженных пациентов с ИМ, свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов для ДААТ и, в случае назначения клопидогреля — обсуждению вопроса о целесообразности проведения фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Переверзева К.Г. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6141-8994>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Никифоров А.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9742-4528>): сбор, анализ и интерпретации данных, окончательное утверждение для публикации рукописи

Якушин С.С. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1394-3791>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Новоселова А.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4023-5256>): сбор, анализ и интерпретации данных, окончательное утверждение для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Pereverzeva K.G. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6141-8994>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Nikiforov A.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9742-4528>): data collection, analysis and interpretation, final approval for the publication of the manuscript

Yakushin S.S. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1394-3791>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Novoselova A.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4023-5256>): data collection, analysis and interpretation, final approval for the publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013; 16(2-1): 32-8
Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. Preventive Medicine. 2013; 16(2-1): 32-8 [In Russian]. ISSN: 2305-4948
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al. Acute Myocardial Infarction in Patient Presenting with ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J. 2018; 39(2): 119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- Бочаров А.В. Отдаленные результаты аорто-коронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии голометаллическими стентами у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2019; 27(4): 495-502.
Bocharov A.V. Long-term results of coronary artery bypass graft surgery after stenting of obstructed artery with bare metal stent in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019; 27(4): 495-502 [In Russian]. doi:10.23888/PAVLOVJ2019274495-502
- Якушин С.С., Филиппов Е.В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012–2016 гг. Наука молодых. (Eruditio Juvenium). 2018; 6(3): 448-461.
Yakushin SS, Filippov EV. Analysis of mortality rate from diseases of circulatory system and cardiovascular diseases in the Ryazan region in the period 2012-2016. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018; 6(3): 448-61. [In Russian]. doi:10.23888/HMJ201863448-461
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(3): 432-43
Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P. et al. The Main Cardiovascular Complications and Mortality Rates During the First One and a Half Years after Acute Myocardial Infarction: Data from the Prospective Outpatient Registry PROFILE-IM. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16(3): 432-438. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-11
- Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений

- на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017; 13(3): 363-369.
- Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V. et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of acute coronary syndrome: LIS-3 study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):363-369. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369
7. Gasior M., Gierlotka M., Pyka Ł., et al. Temporal trends in secondary prevention in myocardial infarction patients discharged with left ventricular systolic dysfunction in Poland. European Journal of Preventive Cardiology. 2018; 25(9): 960–9. doi:10.1177/2047487318770830
 8. Practical recommendations for pharmacogenomics based prescription: 2010 ESF–UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010; 12(1): 113–24. doi:10.2217/pgs.10.147
 9. Федеральный закон от 25.12.2018 г. № 489–ФЗ О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=314269&req=doc#06434705220241377> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" on clinical guidelines. [Electronic resource]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=314269&req=doc#06434705220241377> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
 10. Николаев Н.А., Скиренко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП–25). Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(1): 74–78.
Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Clinical pharmacology and therapy. 2018; 27(1): 74–78. [In Russian]. ISSN: 0869–5490
 11. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О. и др. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 45–52. doi:10.20514/2226–6704–2018–8–1–45–52
Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Pozdnyakov N.O. et al. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 45–52. [In Russian]. doi:10.20514/2226–6704–2018–8–1–45–52
 12. Замахина О.В., Бунова С.С., Николаева Н.А. и др. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 11:30–34.
Zamahina O.V., Bunova S.S., Nikolaeva N.A. et al. Effect of the Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of bisoprolol treatment in patients with stable angina who have suffered a myocardial infarction. Russian Medical Journal. Medical examination. [In Russian]. ISSN 2587–6821
 13. Казаков Р.Е., Чеча О.А., Муслимова О.В. и др. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1): 43–51. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51
Kazakov R.Y., Checha O.A., Mazerkina I.A. et al. Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):43-51. [In Russian]. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51
 14. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский кардиологический журнал. 2018; (3): 23–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018; (3): 23–30. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
 15. Khayata, M., Gabra, J. N., Nasser, M. F. et al. Comparison of Clopidogrel With Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome: Clinical Outcomes From the National Cardiovascular Database ACTION Registry. Cardiology Research. 2017; 8(3): 105–110. <https://doi.org/10.14740/cr560w>
 16. Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Кузнецова В.А. и др. Выбор блокатора P2Y12-рецепторов для лечения пациента с острым коронарным синдромом: опыт городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Медицинский Совет. 2019; (5): 74–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>
Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Kuznetsova V.A. et al. The choice of the P2Y12 receptors blocker in the treatment of a patient with acute coronary syndrome: practice of N.I. Pirogov city clinical hospital № 1. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019; (5): 74–79. [In Russian]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-74-79>
 17. Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2015; (2): 19–23.
Chernov A.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2015; (2): 19–23. [In Russian]. ISSN: 2588–0527.
 18. Zhang Y., Zhou, X., Ji, W. et al. Association between CYP2C19*2/*3 Polymorphisms and Coronary Heart Disease. Current Medical Science. 2019; 39: 44–51. doi:10.1007/s11596–019–1998–2
 19. Zhong Z., Hou J., Zhang Q. et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(4): 423–431. doi:10.1007/s00228–017–2393–1.
 20. Pereira, N. L., Rihal, C. S., So et al. (2019). Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study. Circulation: Cardiovascular Interventions, 12(4). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811
 21. Pereira N.L., Farkouh M.E., So D. et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 25;324(8):761-771. doi: 10.1001/jama.2020.12443.
 22. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы.

- Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020; 1–152. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Clinical guidelines. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; 1–152. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
23. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103.
- 2020Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
24. Лабораторная служба Хеликс. Цитохром P450 2C19. Генотипирование по маркеру CYP2C19 G681A [Электронный ресурс]. URL: <https://helix.ru/Catalog/item/18-084> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Laboratory service Helix. Cytochrome P450 2C19. Genotyping by marker CYP2C19 G681A [Electronic resource]. URL: <https://helix.ru/Catalog/item/18-084> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
25. Лаборатория Литех. Анализ определение резистентности к клопидогрелу (плавикс) [Электронный ресурс]. URL: <https://analyz24.ru/katalog/opredelenie-rezistentnosti-k-klopidogrelu-plavix-cyp2c19-2-945.html> (дата обращения: 12.03.2021). [In Russian].
- Litech Laboratory. Analysis determination of resistance to clopidogrel (plavix) [Electronic resource]. URL: <https://analyz24.ru/katalog/opredelenie-rezistentnosti-k-klopidogrelu-plavix-cyp2c19-2-945.html> (date accessed 03/12/2021). [In Russian].
26. Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. и др. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(3): 31–36.
- Solodun M.V., Aksent'ev S.B., Nikiforov A.A. et al. Assessment of the influence of genetic factors on the long-term prognosis in patients who have suffered a myocardial infarction. Clinical pharmacology and therapy 2016; 25(3): 31–36. [In Russian]. ISSN: 0869–5490
27. Комиссарова С.М., Ниязова С.С., Чакова Н.Н. и др. Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):75–80. doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-75-80
- Komissarova S.M., Nyazova S.S., Chakova N.N. et al. Polymorphic variants of genes coding sympathoadrenal system influence on phenotype of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2015;(6):75–80. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-75-80

J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100850.

doi: 10.1016/j.jbc.2021.100850. Epub 2021 Jun 1.

Потеря регуляторной субъединицы 1α PKA усугубляет некроз кардиомиоцитов и ишемически-реперфузионное повреждение миокарда.

Loss of PKA regulatory subunit 1α aggravates cardiomyocyte necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury

Yuening Liu, Jingrui Chen, Peng Xia, Constantine A Stratakis, Zhaokang Cheng

Проведенное исследование подтверждает, что протеинкиназа А (PKA) играет роль в некрозе клеток сердечной мышцы, основном типе гибели клеток, который обычно происходит после реперфузионной терапии, лечения, используемого для реканализации коронарных артерий и восстановления кровотока после инфаркта миокарда.

Сигнальные пути, которые регулируют некроз кардиомиоцитов, остаются в значительной степени неизвестными. Недавний полногеномный скрининг выявил потенциальный ген супрессора некроза PRKAR1A, который кодирует регуляторную субъединицу 1α PKA (R1α). R1α характеризуется, прежде всего, тем, что регулирует активность PKA за счет секвестрации каталитических субъединиц PKA в отсутствие цАМФ.

Исследователи провели серию экспериментов, чтобы проверить, может ли белок R1α регулировать некроз кардиомиоцитов на модели грызунов. Они обнаружили, что отключение гена PRKAR1A увеличивает гибель клеток, как в культивируемых средах, так и у мышей. У мышей, лишенных этого гена, регистрировались более выраженные повреждения миокарда и ухудшение сердечной функции после инфаркта по сравнению с контрольной группой. В серии экспериментов показано, что потеря R1α вызывает неограниченную активацию PKA и нарушает систему антиоксидантной защиты mTORC1-p62-Keap1-Nrf2, что приводит к усилению окислительного стресса, некрозу и усугублению ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Данные результаты раскрывают новую роль PKA в окислительном стрессе и некрозе, которая может быть использована для разработки новых кардиозащитных методов лечения. Предполагается, что использование низкомолекулярного соединения, которое избирательно ингибирует активность PKA, может потенциально блокировать гибель некротических клеток и приводить к лучшим результатам лечения инфаркта миокарда.