2025 Научно-практический журнал Т. 21, № 2

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-134-147

Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*

А.С. Воробьев[1, 2, 4], Г.И. Лифшиц[3], М.Ю. Донников[1], Л.В. Коваленко[1], И.А. Урванцева[1, 4], Е.М. Зеленская[1, 3], Т.Р. Биктимиров[5], К.Ю. Николаев[1, 2]

[1] Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 1

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

[3] Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

[4] Бюджетное учреждение ХМАО – Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1

[5] Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Аннотация

Цель исследования – оценка влияния лечения тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов на относительный риск ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда с носительством различных генотипов rs2305948 *VEGFR2*. **Материал и методы.** В исследование включено 218 больных острым инфарктом миокарда (ИМ), в том числе 23 % женщин, средний возраст пациентов 58 [52; 64] лет. После первичного обследования и подготовки в приемном отделении клиники пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аортокоронарным шунтированием. Для дальнейшего наблюдения выделены две группы больных по характеру терапии: группа 1 – лица, получившие лечение тикагрелором (12 месяцев) и высокодозными статинами (≥ 12 месяцев) после ИМ (n = 48, 22 %), группа 2 – лица, принимавшие другие лекарственные комбинации статинов в низких или высоких дозах в сочетании с различными ингибиторами P2Y12-рецепторов тромбоцитов – клопидогрелем или тикагрелором (n = 170, 78 %). Всем 218 пациентам проведено генотипирование (C/C, C/T, T/T) rs2305948 *VEGFR2* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Продолжительность амбулаторного наблюдения за пациентами составила 9 лет (2015–2024 гг.) после перенесенного ИМ. **Результаты.** Установлено, что в первой группе у 48 лиц, наряду с 6 (13 %) выявленными гетерозиготными (C/T) генотипами rs2305948 *VEGFR2* также определено 42 (87 %) случая с гомозиготным генотипом C/C, а во второй группе у 170 лиц вместе с 70 (41 %) гетерозиготным C/T и гомозиготным T/T генотипами выявлено 100 (59 %) случаев с гомозиготным генотипом C/C rs2305948 *VEGFR2* (χ^2 = 13,56, p < 0,001). У больных ИМ первой группы, получавших лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами реже имело место наступление сердечно-сосудистой смерти (p = 0,024), повторного острого коронарного синдрома (p = 0,011), повторной реваскуляризации миокарда (p = 0,025) и комбинированной конечной точки (ККТ) (p < 0,001), чем среди пациентов

© Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Зеленская Е.М., Биктимиров Т.Р., Николаев К.Ю., 2025

группы 2, получавших другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов. При проведении многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии индекс коморбидности по Charlson увеличивал относительный риск наступления ККТ в 2,2 раза ($p < 0,001$), генотипы C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2* – в 2,1 раза ($p = 0,023$), исходное трехсосудистое коронарное поражение – в 2,3 раза ($p = 0,001$). При этом лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами снижало риск ККТ на 72 % ($p = 0,005$), достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л на протяжении трех лет после ИМ – на 54 % ($p = 0,044$), а использование стентов с лекарственным покрытием – на 45 % (тренд, $p = 0,093$). **Заключение.** При долгосрочном наблюдении (9 лет) у больных ИМ относительный риск наступления ишемических сердечно-сосудистых событий прямо определяется генотипами C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2*, выраженной коморбидностью и исходным трехсосудистым коронарным поражением. Относительный риск ишемических событий обратно определяется лечением тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами и достижением целевых уровня холестерина липопротеидов низкой плотности после перенесенного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотип rs2305948 *VEGFR2*, тикагрелор, высокодозные статины, ишемические события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», № FWNR-2024-0004; при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследования, в сбор данных, их анализ и интерпретацию, в подготовку статьи и проверку ее значимого интеллектуального содержания, в окончательное одобрение варианта статьи перед подачей к опубликованию.

Автор для переписки: Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Зеленская Е.М., Биктимиров Т.Р., Николаев К.Ю. Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 134–147. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-134-147

Evaluation of the efficacy of combined pharmacoprotection with ticagrelor and high-dose statins in patients with myocardial infarction and different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*

A.S. Vorobyov[1, 2, 4], G.I. Lifshits[3], M.Yu. Donnikov[1], L.V. Kovalenko[1], I.A. Urvantseva[1, 4], E.M. Zelenskaya[1, 3], T.R. Biktimirov[5], K.Yu. Nikolaev[1, 2]

[1] Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra "Surgut State University"
1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia

[2] Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

[3] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
8, Academician Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia

[4] Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Cardiology Dispensary
"Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery"
69/1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia

[5] Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra
"Khanty-Mansiysk State Medical Academy"
40, Mira st., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Aim of the study was to evaluate the effect of ticagrelor treatment in combination with high-dose statins on the relative risk of ischemic cardiovascular events during long-term follow-up in patients with myocardial infarction (MI) carrying different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*. **Material and methods.** The study included 218 patients with acute MI, including 23 % women , average age 58 [52; 64] years. After the initial examination and preparation in the hospital emergency department, patients underwent coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. Two groups were identified for further observation in accordance with the therapy mode: 1 – individuals who received treatment with ticagrelor (12 months) and high-dose statins (≥ 12 months) after MI (n = 48, 22 %), 2 – individuals who took other drug combinations of statins in low or high doses in combination with various platelet P2Y12 receptor inhibitors – clopidogrel or ticagrelor (n = 170, 78 %). All 218 patients underwent genotyping (C/C, C/T, T/T) rs2305948 *VEGFR2* using real-time polymerase chain reaction. The duration of outpatient observation of these patients was 9 years (2015–2024) after MI. **Results.** It was established that in the first group, in 48 individuals, along with 6 (13 %) identified heterozygous (C/T) genotypes of rs2305948 *VEGFR2*, 42 (87 %) cases with the homozygous genotype C/C were also identified, and in the second group, in 170 individuals, along with 70 (41 %) heterozygous C/T and homozygous T/T genotypes, 100 (59 %) cases with the homozygous genotype C/C rs2305948 *VEGFR2* were identified (χ^2 = 13.56, p < 0.001). In patients with MI in the first group, who received treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins, there was a lower incidence of cardiovascular death (p = 0.024), recurrent acute coronary syndrome (p = 0.011), repeat myocardial revascularization (p = 0.025) and a combined end point (CEP) (p < 0.001) than among patients in group 2 who received other drug combinations of statins in high or low doses and P2Y12 platelet inhibitors. In a multivariate analysis using binary logistic regression, the Charlson comorbidity index increased the relative risk of CEP by 2.2 times (p < 0.001), the C/T and T/T rs2305948 *VEGFR2* genotypes increased by 2.1 times (p = 0.023), and baseline three-vessel coronary disease increased by 2.3 times (p = 0.001). At the same time, treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins reduced the risk of CEP by 72 % (p = 0.005), achieving low-density lipoprotein cholesterol level less than 1.4 mmol/l within 3 years after MI by 54 % (p = 0.044), and the use of drug-eluting stents by 45 % (trend, p = 0.093). **Conclusions**. In long-term follow-up (9 years) in patients with MI, the relative risk of ischemic cardiovascular events is directly determined by the C/T and T/T rs2305948 *VEGFR2* genotypes, severe comorbidity, and baseline three-vessel coronary disease. The relative risk of ischemic events is inversely determined by treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins and achievement of target low-density lipoprotein cholesterol level after MI.

Keywords: myocardial infarction, *VEGFR2* rs2305948 genotypes, ticagrelor, high-dose statins, ischemic events.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the budget theme of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine - branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS "Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention", No. FWNR-2024-0004; with the financial support of the Yugra Scientific and Technological Development Fund within the framework of scientific project No. 2023-574-05.

Contribution of the authors. All authors made a significant contribution to the development of the study design, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article and checking its significant intellectual content, and final approval of the article version before submission for publication.

Correspondence: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation: Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Zelenskaya E.M., Biktimirov T.R., Nikolaev K.Yu. Evaluation of the efficacy of combined pharmacoprotection with ticagrelor and high-dose statins in patients with myocardial infarction and different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*. *Ateroscleroz*, 2025; 21 (2): 134–147. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-134-147

Введение

Своевременная и эффективная реперфузия инфаркт-зависимых коронарных артерий (ИЗКА) является центральным лечебным подходом к сохранению ишемизированного миокарда и ограничению размера инфаркта. Внедрение метода чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием баллонной ангиопластики со стентированием существенно снизило смертность по причине острого инфаркта миокарда (ИМ). Крупные регистровые наблюдательные исследования (SWEDEHEART

в Европе, РЕГИОН-ИМ в России) продемонстрировали эффективность сочетания фармакологических и хирургических подходов, что проявилось в уменьшении частоты сердечно-сосудистой смертности примерно с 20 % в 1995 г. до 11 % в 2014 г.; однако смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе достигла эффекта плато в 2008 г.; аналогичная динамика снижения смертности у больных ИМ наблюдалась и в РФ. Несмотря на заметное снижение смертности, показатели ишемических событий после ИМ остаются все еще высокими, а число пациентов, у которых развивается хроническая сердечная недостаточность, резко возросло. В целом эти данные подчеркивают необходимость поиска новых эффективных вариантов лечения, способных защитить ишемизированный миокард, таким образом, чтобы снизить фатальные и нефатальные ишемические сердечно-сосудистые события у постинфарктных пациентов [1, 2].

Открытие ишемического прекондиционирования более 40 лет назад стало основополагающей вехой в области кардиопротекции при ишемической болезни сердца (ИБС). Концепция ишемического прекондиционирования основана на врожденной пластичности миокарда, позволяющей ему адаптироваться и стать более устойчивым к длительному ишемическому повреждению за счет предшествующего воздействия кратковременных периодов окклюзии и реперфузии ИЗКА. Способность этого подхода ограничивать размер инфаркта дополнительно подтверждена при применении кондиционирования во время развития инфаркта (ишемическое прекондиционирование), после ишемического воздействия (ишемическое посткондиционирование) или вдали от ИЗКА (дистанционное ишемическое кондиционирование). Самое главное, что эти механические подходы позволили идентифицировать основные эндогенные защитные сигнальные молекулы, причинно связанные с кардиопротекцией ишемического кондиционирования, и выделить пути передачи кардиопротективного сигнала, которые могут предотвратить потерю кардиомиоцитов. Такие открытия способствовали разработке адъювантной медикаментозной терапии для использования вместе с ЧКВ. В этой связи несколько экспериментальных и клинических исследований выявили потенциальные преимущества введения препаратов, связанных с передачей сигнала ишемического кондиционирования, включая нитрат, циклоспорин, глюкозо-инсулин-калиевую смесь, предсердный натрийуретический пептид и ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Аналогичным образом продолжается изучение на животных и пациентах в условиях острой ишемии миокарда других фармакологических кардиопротективных препаратов, не связанных с ишемическим кондиционированием: агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид), инъекционных бета-блокаторов (метопролол, эсмолол), инъекционных и высокодозных статинов (аторвастатин, розувастатин), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин), ингибиторов неприлизина и ангиотензиновых рецепторов (сакубитрил-валсартан), противовоспалительных средств (аллопуринол, колхицин), стероидных и нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон, финеренон) [3–12].

Более глубокое современное понимание механизмов, которые лежат в основе острой ишемии миокарда и реперфузии, является обязательным для определения новых терапевтических целей. Следует отметить, что кардиопротективные подходы в первую очередь направлены на смягчение реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда (РПИМ). РПИМ усугубляет некроз миокарда у пациентов при уже состоявшемся ИМ и сопряжено с формированием миокардиальной дисфункции и наступлением ишемических событий. Патофизиологический феномен РПИМ опосредован различными комбинациями оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушения микрососудистого кровотока, перегрузкой кардиомиоцитов внутриклеточным кальцием и других факторов. Различные фармакологические и механические стратегии, которые смягчают РПИМ в доклинических экспериментах, показали свою перспективность в клинических исследованиях [3, 4].

Настоящее понимание дополнительной кардиопротекции основывается либо на сочетании препаратов с известными фармакологическими (основными и плейотропными) эффектами для достижения оптимального уровня защиты миокарда, либо на многоцелевом подходе, направленном на более чем один внутриклеточный сигнальный путь или тип клеток. В этом отношении в течение последних нескольких лет клинические и доклинические данные подтвердили гипотезу о том, что, помимо размера ИМ, степень микрососудистой обструкции представляет собой важный независимый предиктор неблагоприятного ремоделирования левого желудочка и ишемических сердечно-сосудистых событий. Следовательно, кардиомиоциты и другие клеточные комплексы, такие как эндотелиальные клетки, фибробласты, лейкоциты, нейроны или тромбоциты, представляются важными фармакологическими мишенями из-за их

ключевого участия в патогенезе острого ИМ и последующем процессе заживления. Более того, синергические или сочетанные кардиопротективные эффекты могут быть достигнуты с использованием одного препарата, который имеет две разные мишени, или путем комбинирования двух или более препаратов, направленных на несвязанные цели. Так, показано, что тикагрелор воздействует на размер инфаркта, отек кардиомиоцитов и микрососудистую обструкцию посредством механизмов, связанных с аденозином, в дополнение к его антитромботическим свойствам, тогда как метопролол показал ограничение размера ИМ и уменьшение микрососудистой обструкции путем подавления избыточного воспаления (миграция нейтрофилов и агрегация нейтрофилов и тромбоцитов). В это же время высокодозные (в том числе внутривенные) статины продемонстрировали предотвращение повреждения миокарда путем ингибирования изопренилирования малых G-белков, ослабления воспалительной реакции и стимулирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, контролирующей энергетический баланс клетки. Следовательно, объединение двух и более терапевтических подходов к фармакопротекции ишемизированного миокарда имеет большие перспективы [3, 4, 13, 14].

Нами ранее представлены результаты фармакопротективных эффектов инъекционного метопролола на фоне высокодозных статинов у больных ИМ с подъемом сегмента ST [15], а также данные отдельного изучения статинов в высоких дозах у больных ИМ с носительством генотипов rs2305948 (*KDR*) *VEGFR2* [16] и P2Y12-ингибиторов (тикагрелор, клопидогрель) у больных ИМ с различными генотипами *CYP2C19*, проживающих в ХМАО – Югре [17]. Однако с учетом представленных выше данных международной литературы [3–14] особый научно-практический интерес в настоящее время представляет исследование сочетанного лечения P2Y12-ингибитором тромбоцитов тикагрелором с высокими дозами статинов при остром ИМ у лиц с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*.

Ввиду этого целью настоящего исследования явилась оценка влияния лечения тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов на относительный риск ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда с носительством различных генотипов rs2305948 *VEGFR2*.

Материал и методы

В проспективное обсервационное исследование включено 218 больных острым ИМ, проходивших курс стационарного лечения в Бюджетном учреждении ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”» (г. Сургут). Продолжительность наблюдения за пациентами после перенесенного ИМ составила 9 лет (108 месяцев, 2015–2024 гг.). Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения (№ 2, 12.12.2012).

Критерии включения: острый ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме.

Критерии исключения: беременность и лактация; непереносимость йодсодержащего контраста; противопоказания к приему статинов и ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов; низкая приверженность к лечению; конкурентные заболевания, модифицирующие жизненный прогноз (инфицированность вирусом иммунодефицита человека, онкопатология).

Все 218 больных ИМ подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании во время первичного контакта с врачом-кардиологом в приемном отделении клиники. Далее все пациенты были подготовлены и переведены в рентген-операционный блок для проведения коронароангиографии, по результатам которой выполнено ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) в рамках индексной госпитализации. На последующих этапах все 218 больных острым ИМ проходили курс стационарного, а затем и амбулаторного обследования и лечения в клинике на протяжении 9 лет (108 месяцев).

На стационарном этапе у всех пациентов взята периферическая венозная кровь для стандартных лабораторных анализов. Также проводили забор цельной крови в пробирки с ЭДТА с последующей транспортировкой в научную лабораторию «Биобанк Югры» Бюджетного учреждения высшего образования ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» для формирования на долговременное хранение при −80 °C коллекции образцов биоматериала. Далее в сформированной коллекции 218 биообразцов больных ИМ определяли генотипы rs2305948 (*KDR) VEGFR2* при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США), при этом аллели с наличием нуклеотида тимина (T) расценивали как несущие повышенный сердечно-сосудистый риск у больных ИМ [18, 19]. Частоты аллелей (C – распространенного, T – альтернативного) рассчитаны с использованием формулы Харди – Вайнберга.

Все 218 пациентов в рамках базисной медикаментозной терапии принимали статины

не менее 12 месяцев от начала ИМ с высокой приверженностью (6–8 баллов по шкале Мориски – Грин): 116 (53 %) лиц – в высоких дозах (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут) и 102 (47 %) больных – в высоких дозах на стационарном этапе с последующим переходом по различным причинам на низкие дозы на амбулаторном этапе (аторвастатин 10–20 мг/сут, розувастатин 5–10 мг/сут). В рамках двойной антитромбоцитарной терапии вместе с приемом ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) на протяжении 12 месяцев из 218 пациентов принимали клопидогрель 164 (75 %) лица и тикагрелор – 54 (25 %) больных ИМ.

Для дальнейшего научного анализа из общей выборки наблюдательного исследования 218 больных сформированы две группы по характеру проводимой терапии: группа 1 – 48 (22 %) лиц, получавших тикагрелор (12 месяцев) и высокие дозы статинов (≥ 12 месяцев), группа 2 – 170 (78 %) пациентов, получавших в указанные сроки другие лекарственные комбинации различных доз статинов и ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель в сочетании с высокими дозами статинов, клопидогрель в сочетании с низкими дозами статинов, тикагрелор в сочетании с низкими дозами статинов).

В процессе постинфарктного наблюдения при повторном поступлении в стационар клиники или по данным амбулаторных медицинских карт пациентов регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, тромбоз стента или шунта, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). При статистическом анализе все перечисленные ишемические события дополнительно собраны в комбинированную конечную точку (ККТ) для каждого пациента, у которого зарегистрировано как минимум одно событие в постинфарктном периоде на протяжении 9 лет (108 месяцев).

Все изучаемые клинические показатели больных ИМ внесены в базу данных Microsoft Excel, а затем проанализированы в статистических пакетах STATISTICA 13.0 (TIBCO, США), SPSS 25 (IBM, США). В процессе анализа непрерывные данные (при распределении, отличном от нормального) описаны как медиана и квартили (Me [Q1; Q3]), к ним применены непараметрические критерии для попарного сравнения показателей. Ассоциации между признаками устанавливали посредством анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2), многофакторный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии. Уровень $p < 0,05$ считали достаточным для отклонения нулевой гипотезы.

Результаты

В табл. 1 показана клинико-анамнестическая характеристика лиц с ИМ обеих групп, получавших фармакопротективную комбинацию (тикагрелор в сочетании с высокими дозами статинов) или другие лекарственные комбинации статинов в низких или высоких дозах и ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов.

Определено, что у больных ИМ группы 1, получавших лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами, реже отмечали перенесенный ранее ИМ (тренд к статистической значимости, $p = 0,088$), не диагностирована фибрилляция предсердий ($p = 0,023$), ниже индекс коморбидности по Charlson, реже выявляли исходное трехсосудистое коронарное поражение (тренд к статистической значимости, $p = 0,092$), чаще применяли стенты с лекарственным покрытием при ЧКВ ($p < 0,001$), а также реже обнаруживали генотипы C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2* ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами группы 2, получавшими другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов.

В первой группе из 48 лиц, наряду с шестью (13 %) выявленными гетерозиготными (C/T) генотипами rs2305948 *VEGFR2*, также определено 42 (87 %) случая с гомозиготным генотипом C/C, а во второй группе из 170 лиц вместе с 70 (41 %) гетерозиготным C/T и гомозиготным T/T генотипами выявлено 100 (59 %) случаев с гомозиготным генотипом C/C rs2305948 гена *VEGFR2* ($\chi^2 = 13,56$, $p < 0,001$).

Рассчитанные частоты аллеля C (распространенного или «дикого») и аллеля T (альтернативного) составили 0,820 и 0,180 соответственно ($\chi^2 = 7,30$, $p = 0,007$). Аналогичные показатели общепопуляционных генетических баз данных ClinVar и RUSeq демонстрируют существенно меньшие значения частот альтернативного аллеля T (глобальная частота минорного аллеля в общепопуляционной международной базе генетических данных dbSNP – 0,106, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/; частота минорного аллеля в базе данных генетических вариантов, встречающихся у жителей РФ RUSeq – 0,1046, http://ruseq.ru) в сравнении с исследуемой выборкой 218 больных ИМ – 0,180, что представлено в табл. 2.

Далее исследованы частоты наступления ишемических сердечно-сосудистых событий в отдаленном постинфарктном периоде (табл. 3). У больных ИМ первой группы, получавших

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ в зависимости от приема различных комбинаций низко- или высокодозных статинов и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов

Table 1

Clinical characteristics of patients with MI depending on the intake of various combinations of low- or high-dose statins and P2Y12 platelet inhibitors

Показатель / Indicator	Все пациенты / All patients (n = 218)	Группа 1 / Group 1 (n = 48)	Группа 2 / Group 2 (n = 170)	p_{1-2}
Женщины / Women, n (%)	49 (23)	9 (19)	40 (24)	0,484
Возраст, лет / Age, years	58 [52; 64]	58 [52; 64]	56 [50; 61]	0,189
Подъем сегмента ST на ЭКГ / ST-segment elevation on ECG, n (%)	148 (68)	34 (71)	114 (67)	0,621
Перенесенный ранее ИМ / Prior MI, n (%)	30 (14)	3 (6)	27 (16)	0,088
Трехсосудистое значимое поражение коронарных артерий / Three-vessel significant coronary arterial lesion, n (%)	72 (33)	11 (23)	61 (36)	0,092
Фракция выброса левого желудочка / left ventricle ejection fraction < 40 %, n (%)	15 (7)	3 (6)	12 (7)	0,846
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	17 (8)	0 (0)	17 (10)	0,023
Индекс коморбидности по Charlson / Charlson comorbidity index	2 [1; 3]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	**<0,001**
Тромболизис / Thrombolysis, n (%)	59 (27)	10 (21)	49 (29)	0,272
Использование стентов с лекарственным покрытием / Use of drug-eluting stents, n (%)	94 (43)	41 (85)	53 (31)	**<0,001**
АКШ / CABG, n (%)	12	1 (2)	11 (7)	0,240
Генотипы C/T и T/T / Genotypes C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2*, n (%)	76 (35)	6 (13)	70 (41)	**<0,001**

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов по вариантам (KDR) *VEGFR2* в исследуемой выборке пациентов с инфарктом миокарда (n = 218)

Table 2

Frequencies of alleles and genotypes by variants (KDR) of *VEGFR2* in the studied sample of patients with myocardial infarction (n = 218)

Генотип / Genotype	Фенотип / Phenotype	Частота аллеля / генотипа Allele / Genotype frequency	p	χ^2	Частота аллеля allele frequency / RUSeq	Частота аллеля allele frequency / dbSNP
C	«Дикий» тип / “wild” type	**0,820**	0,007	7,30	–	0,894
T	Альтернативный / alternative	**0,180**			0,1046	0,106
CC, n (%)	Норма / normal	142 (65,1)	–	–	–	–
CT, n (%)	Риск тромбоза / risk of thrombosis	75 (34,4)				
TT, n (%)	Риск тромбоза / risk of thrombosis	1 (0,5)				

Примечание. Жирным шрифтом выделены частоты аллелей, распределение которых в выборке соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Notes. Allele frequency distributions corresponding to the Hardy – Weinberg equilibrium are shown in bold.

Таблица 3

Структура отдаленных исходов (9 лет, 108 месяцев) у постинфарктных лиц двух групп исследования в зависимости от приема различных комбинаций низко- или высокодозных статинов и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов

Table 3

Structure of long-term outcomes (9 years, 108 months) in post-MI patients of two study groups depending on the intake of various combinations of low- or high-dose statins and P2Y12 platelet inhibitors

Показатель / Indicator	Все пациенты / All patients (n = 218)	Группа 1 / Group 1 (n = 48)	Группа 2 / Group 2 (n = 170)	p_{1-2}
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death, n (%)	31 (14)	2 (4)	29 (17)	**0,024**
Повторный острый коронарный синдром / Recurrent acute coronary syndrome, n (%)	59 (27)	6 (13)	53 (31)	**0,011**
Тромбоз стента или шунта / Stent or bypass graft thrombosis, n (%)	11 (5)	2 (4)	9 (5)	0,753
Повторная реваскуляризация / Repeat revascularization, n (%)	70 (32)	9 (19)	61 (36)	**0,025**
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident, n (%)	7 (3)	0 (0)	7 (4)	0,154
ККТ / CEP, n (%)	115 (53)	11 (23)	104 (61)	**<0,001**
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности / Hospitalization due to heart failure, n (%)	13 (6)	3 (6)	10 (6)	0,925

лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами, реже случалось наступление сердечно-сосудистой смерти (p = 0,024), повторного острого коронарного синдрома (p = 0,011), повторной реваскуляризации миокарда (p = 0,025) и ККТ (p <0,001), чем среди пациентов группы 2, получавших другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов.

При проведении многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии (табл. 4) индекс коморбидности по Charlson увеличивал относительный риск наступления ККТ в 2,2 раза (p < 0,001), генотипы C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 – 2,1 раза (p = 0,023), исходное трехсосудистое коронарное поражение – в 2,3 раза (p = 0,001). При этом лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами снижало риск ККТ на 72 % (p = 0,005), достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л на протяжении 3 лет после ИМ – на 54 % (p = 0,044), а использование стентов с лекарственным покрытием при ЧКВ в острой фазе ИМ – на 45 % (тренд к статистической значимости, p = 0,093).

Обсуждение

Несмотря на проводимую реперфузию, неудовлетворительная перфузия зоны ИМ наблюдается почти у 50 % пациентов. На животных моделях показано, что 50 % размера ИМ определяются РПИМ, обусловленным оксидативным стрессом, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушением микрососудистого кровотока и другими факторами. Следовательно, явление РПИМ при отсутствии активных кардиопротективных мероприятий связано с увеличением размера ИМ и развитием ремоделирования миокарда, а также наступлением ишемических событий в постинфарктном периоде [14, 20].

Важным компенсаторным механизмом у больных ИБС по ограничению ишемии/некроза миокарда в острой фазе инфаркта является формирование коллатерального кровотока в зону ИМ из инфаркт-независимых артерий [21–22]. Одним из факторов, нарушающих механизм формирования коллатерального кровотока в зону ИМ, является низкая аффинность мощного фактора ангиогенеза – эндотелиального фактора роста – VEGF-A к его рецептору – VEGFR2 [23, 24]. Это нарушение сродства «VEGF-A – VEGFR2» из-за генетического дефекта сборки рецептора VEGFR2 у лиц, имеющих генотипы C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2,* нами подробно изучено и описано в предшествующей публикации [25].

Следует отметить, что в настоящей выборке 218 больных ИМ частота альтернативного аллеля T (0,180) отчетливо выше его частоты в других международных популяциях (dbSNP –

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов и лечения на комбинированную конечную точку при долгосрочном наблюдении (9 лет)

Table 4

Results of multivariate analysis assessing the impact of clinical factors and treatment on the combined endpoint at long-term follow-up (9 years)

№ модели/ Model No.	Независимые переменные / Independent variables	ОШ/ OR	95 % ДИ / CI	*p*
1	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,31	0,13–0,71	**0,005**
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,46	1,16–1,84	**0,001**
	Генотипы C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2* / C/T and T/T genotypes rs2305948 *VEGFR2*	2,12	1,11–4,05	0,023
2	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,39	1,09–1,77	**0,008**
	Использование стентов с лекарственным покрытием / Use of drug-eluting stents	0,55	0,28–1,13	0,093
	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,32	0,14–0,75	**0,008**
3	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,28	0,11–0,74	0,010
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,92	1,27–2,89	**0,002**
	Уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л / LDL-C level < 1.4 mmol/L	0,51	0,23–1,12	0,095
	Исходное трехсосудистое поражение коронарных артерий / Initial three-vessel coronary artery lesion	2,28	1,41–3,70	**0,001**
4	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,36	0,15–0,88	**0,025**
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	2,15	1,46–3,18	**<0,001**
	Уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л / LDL-C level < 1.4 mmol/L	0,46	0,22–0,98	**0,044**

Примечание. ВДС – высокодозные статины; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Notes. HDS – high-dose statins; CEP – combined endpoint; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; *p* – significance level.

0,106) и общепопуляционной частоты у жителей РФ (RUSeq – 0,1046). При этом результаты многофакторного анализа свидетельствуют о достоверном повышении относительного риска наступления комбинированной конечной точки в долгосрочном (9 лет) постинфарктном периоде в 2,12 раза при носительстве у больных ИМ генотипов C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 ($p = 0,023$).

В это же время многофакторный анализ показал отчетливое позитивное влияние протективной фармакологической комбинации тикагрелора и статинов в высоких дозах на снижение относительного риска наступления ККТ у постинфарктных больных ($p = 0,005$). Известно, что механизм действия статинов обусловлен конкурентным ингибированием активности 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых гуанозин-трифосфат-связывающих белков (Ras, Rac, RhoA), что приводит к подавлению оксидативного стресса, клеточного апоптоза, пролиферации миофибробластов, продукции эндотелина-1, а также к стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота. Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, стимулируют экспрессию рецепторов к холестерину низкой

плотности, продукцию оксида азота и обладают защитными свойствами для эндотелия [26].

Вероятно, с одной стороны, высокодозная терапия статинами у исследуемых больных ИМ с носительством генотипов C/T и T/T rs2305948 гена *VEGFR2* и низкой аффинностью VEGFR2 к VEGF-A запускает ось miRNA221/VEGF-A через рецептор 1-го типа – VEGFR1, тем самым существенно повышая его сродство с VEGF-A, что приводит к пролиферации эндотелиальных клеток-предшественников, повышению их миграционной способности и ангиогенезу, а также подавлению воспаления, оксидативного стресса и фиброза в миокарде у пациентов с ИМ [25, 26]. Кроме того, представляется обоснованной фармакопротекторная роль тикагрелора, обусловленная его основными антитромбоцитарными и плейотропными эффектами, опосредованными аденозином. Превосходство тикагрелора над клопидогрелем первоначально установлено на основе результатов многоцентрового двойного слепого, рандомизированного клинического исследования PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), в котором сравнивались тикагрелор и клопидогрель для профилактики сердечно-сосудистых событий у 18624 пациентов с острым коронарным синдромом, с или без подъема сегмента ST. Результаты рандомизированного клинического исследования PLATO показали снижение первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт) у пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрель (9,8 и 11,7 % соответственно, $p < 0{,}001$) через 12 месяцев [27].

Наряду с основными дезагрегантными эффектами, связанными с конкурентным (против аденозиндифосфата) ингибированием P2Y12-рецепторов тромбоцитов, результаты исследования PLATO восприняты с растущим интересом к внетромбоцитарным эффектам тикагрелора. Показано, что пероральное введение тикагрелора связано с повышенной концентрацией аденозина в межклеточном пространстве, вызванной, во-первых, ингибированием обратного захвата аденозина путем блокирования человеческого уравновешивающего нуклеозидного транспортера-1 и, во-вторых, повышенным высвобождением аденозинтрифосфата, впоследствии превращающегося в аденозин [27, 28]. Аденозин уменьшает РПИМ и апоптоз, а также улучшает регенерацию, сократимость и электрическую стабильность кардиомиоцитов. Аденозин активирует различные рецепторы на эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах, что приводит к увеличению выработки циклического аденозинмонофосфата и оксида азота. Эти молекулы вызывают вазодилатацию во время ишемии, что приводит к улучшению метаболической функции как в эндотелии, так и в коронарных гладких мышцах. Как известно, ишемическое прекондиционирование также защищает от РПИМ посредством опосредованной аденозином активации аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов. Аденозин ослабляет выработку свободных радикалов и провоспалительных медиаторов, а также вызывает торможение движения нейтрофилов во время ишемии и реперфузии. В моделях на животных эти эффекты аденозина уменьшают оглушение миокарда и улучшают долгосрочную функцию сердца [28].

Уникальный среди P2Y12-ингибиторов тромбоцитов тикагрелор оказывает прямое воздействие на метаболизм аденозина. Тикагрелор связывается с уравновешивающим нуклеозидным транспортером-1, который блокирует обратный захват аденозина в клетки и облегчает последующую деградацию до инозина. В свою очередь более высокий уровень аденозина в интерстициальном пространстве в месте ишемии опосредует локальную вазодилатацию и снижение синтеза свободных радикалов и провоспалительных молекул, которые подавляют РПИМ [28]. Активация аденозиновых рецепторов приводит к активации циклооксигеназы-2 в дополнение к Akt-киназе, внеклеточной сигнал-регулярной киназы 1/2 и эндотелиальной синтазы оксида азота, которые опосредуют кардиопротекторные эффекты [27, 29].

Последующий пересмотр результатов рандомизированного клинического исследования PLATO, который сосредоточен на взаимодействии тикагрелора и статинов, привел к выводу, что совместное применение тикагрелора и статинов снизило как сосудистую, так и общую смертность по сравнению с приемом клопидогреля и статинов. Повышенная концентрация симвастатина в присутствии тикагрелора подтверждена также у здоровых добровольцев. Эти результаты объяснены тем фактом, что тикагрелор, в отличие от клопидогреля, слабо ингибирует CYP450 3A4 и задерживает метаболизм некоторых статинов, особенно симвастатина [28, 29].

Однако экспериментальные работы последних лет показали активацию статинами 5′-нуклеотидазы, что приводит к увеличению концентрации аденозина в интерстициальном пространстве. Напротив, вводимый перед реперфузией аспирин в высоких дозах (≥ 300 мг/сут) дозозависимо ингибирует циклооксигеназу-2 и выработку кардиопротекторных эйкозаноидов и простагландинов. Это коррелирует с дозозависимым ослаблением ограничивающих размер

инфаркта эффектов аторвастатина у крыс. Также показано, что и тикагрелор, и розувастатин увеличивают концентрацию аденозина у животных, что может дополнительно способствовать положительному эффекту их совместного применения [27–29].

По данным научной литературы сочетанные эффекты тикагрелора и высокодозных статинов выражаются в уменьшении РПИМ, оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, воспаления, фиброза, эндотелиальной и микрососудистой дисфункции, а также в перестройке энергетического метаболизма, и, возможном запуске коллатерального ангиогенеза в ишемизированном миокарде в ходе его инфаркта [3–5, 20–23, 26–29]. Результаты настоящего исследования и перечисленные данные международной литературы позволяют предположить, что синергичные протективные эффекты тикагрелора и высокодозных статинов снижают частоту ишемических сердечно-сосудистых событий на протяжении 9 лет наблюдения у больных ИМ. Среди всех 218 постинфарктных больных установлено всего 5 (2 %) лиц с уровнями трансаминаз выше трех верхних границ нормы, без достоверной разницы между генотипами rs2305948 *VEGFR2*.

Ограничением настоящего исследования явился тот факт, что группы пациентов разделены не по специально спланированному характеру медикаментозной терапии, а по фактическому – в рамках наблюдательного исследования.

Заключение

При долгосрочном наблюдении (9 лет) у больных инфарктом миокарда относительный риск наступления ишемических сердечно-сосудистых событий прямо определяется генотипами C/T и T/T rs2305948 *VEGFR2*, выраженной коморбидностью и исходным трехсосудистым коронарным поражением. Лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами и достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности снижают относительный риск отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий у постинфарктных пациентов.

Список литературы / References

1. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г., Рытова Ю.К., Хегя Д.В., Хафизов А.А., Кузьмичева Т.В., Потапова А.Н., Гаськова Е.Ю., Медведева Н.А., Горожанкина Т.А., Ставцева М.А., Ромах И.В. Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (4): 5843. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843 [Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N., Erlikh A.D., Pevzner D.V., Gulyan R.G., Rytova Yu.K., Khegya D.V., Khafizov A.A., Kuzmicheva T.V., Potapova A.N., Gaskova E.Yu., Medvedeva N.A., Gorozhankina T.A., Stavtseva M.A., Romakh I.V. Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (4): 5843. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843
2. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-Fischer A., Rydberg E., Yndigegn T., Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.*, 2017; 38: 3056–3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515
3. Vilahur G., Radike M., Badimon L. Novel cardioprotective approaches in ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.,* 2024; 45 (24): 2109–2111. doi: 10.1093/eurheartj/ehae058
4. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020; 17: 773–789. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y
5. Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D., Botker H.E., Davidson S.M., Downey J., Engel F.B., Jennings R., Lecour S., Leor J., Madonna R., Ovize M., Perrino C., Prunier F., Schulz R., Sluijter J.P.G., van Laake L.W., Vinten-Johansen J., Yellon D.M., Ytrehus K., Heusch G., Ferdinandy P. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.,* 2017; 113: 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049
6. Vilahur G., Gutierrez M., Casani L., Varela L., Capdevila A., Pons-Llado G., Carreras F., Carlsson L., Hidalgo A., Badimon L. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation*, 2016; 134: 1708–1719. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024014
7. Mendieta G., Ben-Aicha S., Gutierrez M., Casani L., Arzanauskaite M., Carreras F., Sabate M., Badimon L., Vilahur G. Intravenous statin administration during myocardial infarction compared with oral postinfarct administration. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75: 1386–1402. doi: 10.1016/j. jacc.2020.01.042
8. Clemente-Moragon A., Gomez M., Villena-Gutierrez R., Lalama D.V., Garcia-Prieto J., Martinez F., Sánchez-Cabo F., Fuster V., Oliver E., Ibáñez B. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur. Heart J.,* 2020; 41: 4425–4440. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa733
9. Pfeffer M.A., Claggett B., Lewis E.F., Granger C.B., Køber L., Maggioni A.P., Mann D.L., McMurray J.J.V., Rouleau J.L., Solomon S.D., Steg P.G., Berwanger O., Cikes M., de Pasquale C.G., East C., Fernandez A., Jering K., Landmesser U., Mehran R., Merkely B., Vaghaiwalla Mody F., Petrie M.C., Petrov I., Schou M., Senni M., Sim D., van der Meer P., Lefkowitz M.,

Zhou Y., Gong J., Braunwald E.; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.,* 2021; 385 (20): 1845–1855. doi: 10.1056/NEJMoa2104508

10. James S., Erlinge D., Storey R.F., McGuire D.K., de Belder M., Eriksson N., Andersen K., Austin D., Arefalk G., Carrick D., Hofmann R., Hoole S.P., Jones D.A., Lee K., Tygesen H., Johansson P.A., Langkilde A.M., Ridderstrele W., Parvaresh Rizi E., Deanfield J., Oldgren J. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid.,* 2024; 3 (2): EVIDoa2300286. doi: 10.1056/EVIDoa2300286
11. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., Lypez-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhainds D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.,* 2019; 381 (26): 2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
12. Khullar D., Gupta A.K., Singh K. Finerenone: will it be a game-changer? *Card. Fail. Rev.*, 2024; 10: e19. doi: 10.15420/cfr.2024.11
13. Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., Bøtker H.E., Heusch G., Ibáñez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 2019; 73 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
14. Welt F., Batchelor W., Spears J.R., Penna C., Pagliaro P., Ibanez B., Drakos S.G., Dangas G., Kapur N.K. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 2024; 83 (22): 2196–2213. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.056
15. Астраханцева И.Д., Воробьев А.С., Николаев К.Ю., Урванцева И.А. Оценка клинической эффективности кардиопротекторной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Неотлож. мед. помощь,* 2021; 10 (3): 493–503. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503 [Astrakhantseva I.D., Vorobyov A.S., Nikolayev K.Yu., Urvantseva I.A. Evaluation of clinical efficiency of cardioprotective therapy in patients with acute myocardial infarction. *Emergency Medical Care*, 2021; 10 (3): 493–503. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503
16. Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Николаев К.Ю. Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Yu. Associations of VEGFR2 rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction. *Ateroscleroz*, 2024; 20 (2): 92–99 (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99
17. Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Батуева К.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Попцова М.С., Збировская Е.П., Николаев К.Ю. Исследование эффективности ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (10): 5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Batueva K.Yu., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Poptsova M.S., Zbirovskaya E.P., Nikolaev K.Yu. Efficacy of $P2Y_{12}$ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology,* 2024; 29 (10): 5904. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904
18. Kirdeev A., Burkin K., Vorobev A., Zbirovskaya E., Lifshits G., Nikolaev K., Zelenskaya E., Donnikov M., Kovalenko L., Urvantseva I., Poptsova M. Machine learning models for predicting risks of MACEs for myocardial infarction patients with different VEGFR2 genotypes. *Front. Med. (Lausanne),* 2024; 11: 1452239. doi: 10.3389/fmed.2024.1452239
19. Wang L., Ge H., Peng L., Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.*, 2019; 42 (10): 860–865. doi: 10.1002/clc.23233
20. Meier P., Hemingway H., Lansky A.J., Knapp G., Pitt B., Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.,* 2012; 33 (5): 614–621. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308
21. Allahwala U.K., Nour D., Alsanjari O., Bhatia K., Nagaraja V., Khatri J.J., Cockburn J., Hildick-Smith D., Sakata Y., Ward M., Weaver J.C., Bhindi R. Prognostic implications of the rapid recruitment of coronary collaterals during ST elevation myocardial infarction (STEMI): a meta-analysis of over 14,000 patients. *J. Thromb. Thrombolysis,* 2021; 51 (4): 1005–1016. doi: 10.1007/s11239-020-02282-6
22. Florek K., Mendyka D., Gomułka K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the cardiovascular system. *Biomedicines*, 2024; 12 (5): 1055. doi: 10.3390/biomedicines12051055
23. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The role of the VEGF family in coronary heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.,* 2021; 8: 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325
24. Медведева М.В. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (KDR) с риском развития ишемической болезни сердца. *Науч. результаты биомед. исслед.,* 2021; 7 (1): 32–43. [Medvedeva M.V. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (KDR) gene with the risk of coronary heart disease. *Research Results in Biomedicine*, 2021; 7 (1): 32–43. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3

25. Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Зеленская Е.М., Астраханцева И.Д., Марков И.В., Николаев К.Ю. Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* (*VEGFR2*), степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 49–59. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Zelenskaya E.M., Astrakhantseva I.D., Markov I.V., Nikolaev K.Yu. Analysis of associations of rs2305948 genotypes of KDR (VEGFR2) gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction. *Ateroscleroz*, 2025; 21 (1): 49–59 (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59
26. Астраханцева И.Д., Урванцева И.А., Воробьев А.С., Николаев К.Ю. Патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции аторвастатином в высоких дозах у пациентов с острым коронарным синдромом. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 78–83. doi: 10.15372/ATER20180312 [Astrakhantseva I.D., Urvantseva I.A., Vorobyev A.S., Nikolaev K.Yu. Pathophysiological and clinical aspects of high-dose atorvastatin cardioptotection in patients with acute coronary syndrome. *Ateroscleroz*, 2018; 14 (3): 78–83. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20180312
27. Гиляревский С.Р. Тикагрелор – легенда современной кардиологии. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (9): 6052. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052 [Gilyarevsky S.R. Ticagrelor – a legend of modern cardiology. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (9): 6052 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052
28. Triska J., Maitra N., Deshotels M.R., Haddadin F., Angiolillo D.J., Vilahur G., Jneid H., Atar D., Birnbaum Y. A comprehensive review of the pleiotropic effects of ticagrelor. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2024; 38 (4): 775–797. doi: 10.1007/s10557-022-07373-5
29. Kubisa M.J., Jezewski M.P., Gasecka A., Siller-Matula J.M., Postuła M. Ticagrelor – toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 2018; 14: 129–140. doi: 10.2147/TCRM.S152369

Сведения об авторах:

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент, заместитель зав. кафедрой кардиологии, врач-кардиолог, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Галина Израилевна Лифшиц, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Максим Юрьевич Донников, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра Медицинского института Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Людмила Васильевна Коваленко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Ирина Александровна Урванцева, канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, главный врач Центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Елена Михайловна Зеленская, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, Новосибирск, Россия; аспирант кафедры кардиологии Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Тимур Рафаэльевич Биктимиров, старший преподаватель кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней, Ханты-Мансиийск, Россия, ORCID: 0009-0007-0512-0086, e-mail: timur1826@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, проф. кафедры кардиологии, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Anton S. Vorobyov, candidate of medical sciences, associate professor, deputy head of the cardiology department; cardiologist of Center for diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Galina I. Lifshits, doctor of medical sciences, associate professor, head of the laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Maxim Yu. Donnikov, candidate of medical sciences, leading researcher of Medical institute of Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Lyudmila V. Kovalenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of general pathology and pathophysiology, director of the Medical institute of Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology of Medical Institute of Surgut State University; chief physician of Center for diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Elena M. Zelenskaya, junior researcher of laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia; postgraduate student of department of cardiology Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Timur R. Biktimirov, senior lecturer of department of pharmacology, pediatrics and infectious diseases, Khanty-Mansiysk, Russia, ORCID: 0009-0007-0512-0086, e-mail: timur1826@mail.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of emergency therapy, professor of the Department of Cardiology, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Статья поступила 05.05.2025 *Received 05.05.2025*
После доработки 27.05.2025 *Revision received 27.05.2025*
Принята к печати 19.06.2025 *Accepted 19.06.2025*

CC BY 4.0