

УДК 575:599.9



Систематический обзор влияния уровня метилирования ДНК на эффективность антагонистов рецепторов P2Y12

С.Н. Тучкова^{1,2}, Ш.П. Абдуллаев^{1,2}, Н.П. Денисенко^{1,2}, К.Б. Мирзаев^{1,2}, Д.А. Сычев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Получена 29.09.2025

После рецензирования 30.04.2026

Принята к печати 20.05.2026

Назначение антиагрегантов является важной частью терапии острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых заболеваний. От эффективности данных препаратов зависит риск рецидива ишемических событий.

Цель. Обобщение и анализ современных научных данных о влиянии уровня метилирования ДНК на эффективность терапии антагонистами рецепторов P2Y12.

Материалы и методы. Проведён поиск научных статей в базе данных PubMed. В систематический обзор включены исследования, отражающие связь между метилированием ДНК и эффективностью клопидогрела. Исследований, посвящённых влиянию метилирования ДНК на эффективность антагонистов P2Y12-рецепторов нового поколения не найдено.

Результаты. В обзор вошли 17 исследований с общим числом участников 3441 человек. Проанализировано влияние метилирования 20 генов: *ABCB1*, *ABCC3*, *ALOX12*, *ALOX15*, *BTG2*, *CD80*, *COX1*, *COX2*, *CREB5*, *CYP2C19*, *GSK3*, *GNAQ*, *P2Y12*, *PEAR1*, *PER3*, *PON1*, *PRG2*, *TRAF3*, *TBXAS1*, *VTRNA2-1*. В 9 исследованиях выявлена связь между уровнем метилирования и риском развития резистентности к клопидогрелу, в 5 исследованиях обнаружена связь между метилированием ДНК и риском развития таких нежелательных реакций, как кровотечения или повторные ишемические события. Обнаружено, что у пациентов, имеющих гипометилирование промотора гена *CYP2C19* риск возникновения резистентности к клопидогрелу выше (уровень метилирования в группе с резистентностью к клопидогрелу — $8,8 \pm 22,7\%$, в контрольной — $76,7 \pm 32,9\%$, $p=0,03$). Гиперметилирование промотора *P2Y12* также повышает риск возникновения резистентности к препарату ($0,48 \pm 0,14$ против $0,86 \pm 0,13\%$, $p < 0,001$).

Заключение. Метилирование ДНК генов, продукты которых участвуют в метаболизме клопидогрела, агрегации тромбоцитов и других процессах, влияет на эффективность клопидогрела. Уровень метилирования ДНК является перспективным биомаркером. Необходимы дополнительные исследования, подтверждающие имеющиеся научные данные, и исследования, направленные на изучение связи между уровнем метилирования и эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12 нового поколения.

Ключевые слова: метилирование; эпигенетика; клопидогрел; антиагреганты; антагонисты P2Y12-рецепторов; резистентность; агрегация тромбоцитов; острый коронарный синдром; ишемия

Список сокращений: MPA — максимальной агрегации тромбоцитов; PRI — индекс реактивности тромбоцитов; PRU — единицы активности тромбоцитов; АДФ — аденозиндифосфат; ДАТ — двойная антиагрегантная терапия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром; СД — сахарный диабет.

Для цитирования: С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев. Систематический обзор влияния уровня метилирования ДНК на эффективность антагонистов рецепторов P2Y12. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):218-235. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-218-235

© С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2026

For citation: S.N. Tuchkova, Sh.P. Abdullaev, N.P. Denisenko, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev. Systematic review of the influence of DNA methylation level on the efficacy of P2Y12 receptor antagonists. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):218-235. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-218-235

Systematic review of the influence of DNA methylation level on the efficacy of P2Y12 receptor antagonists

S.N. Tuchkova^{1,2}, Sh.P. Abdullaev^{1,2}, N.P. Denisenko^{1,2}, K.B. Mirzaev^{1,2}, D.A. Sychev^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russia, 125993

² Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky,
2 Abrikosovsky Ln., Moscow, Russia, 119991

E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Received 29 Sep 2025

After peer review 30 April 2026

Accepted 20 May 2026

The prescription of antiplatelet agents is an important part of the therapy for acute coronary syndrome and other cardiovascular diseases. The risk of recurrent ischemic events depends on the efficacy of these drugs.

The aim. To summarize and analyze current scientific data on the influence of DNA methylation level on the efficacy of therapy with P2Y12 receptor antagonists.

Materials and methods. A search for scientific articles was conducted in the PubMed database. The systematic review included studies reflecting the relationship between DNA methylation and the efficacy of clopidogrel. No studies were found concerning the influence of DNA methylation on the efficacy of next-generation P2Y12 receptor antagonists.

Results. The review included 17 studies with a total of 3 441 participants. The influence of methylation of 20 genes was analyzed: *ABCB1, ABCC3, ALOX12, ALOX15, BTG2, CD80, COX1, COX2, CREB5, CYP2C19, GCK, GNAQ, P2Y12, PEAR1, PER3, PON1, PRG2, TRAF3, TBXAS1, VTRNA2-1*. In 9 studies, a bond was found between methylation levels and the risk of developing clopidogrel resistance. In 5 studies, a bond was found between DNA methylation and the risk of developing adverse reactions such as bleeding or recurrent ischemic events. It was found that patients with hypomethylation of the *CYP2C19* gene promoter have a higher risk of developing clopidogrel resistance (methylation level in the clopidogrel resistance group is $8.8 \pm 22.7\%$, in the control group — $76.7 \pm 32.9\%$, $p = 0.03$). Hypermethylation of the *P2Y12* promoter also increases the risk of developing resistance to the drug ($0.48 \pm 0.14\%$ vs. $0.86 \pm 0.13\%$, $p < 0.001$).

Conclusion. The products of DNA methylation of genes are involved in clopidogrel metabolism, platelet aggregation, and other processes affects clopidogrel efficacy. DNA methylation level is a promising biomarker. Additional confirmatory studies are needed, as well as studies on the relationship between the methylation level and the efficacy of next-generation P2Y12 receptor antagonists.

Keywords: methylation; epigenetics; clopidogrel; antiplatelet agents; P2Y12 receptor antagonists; resistance; platelet aggregation; acute coronary syndrome; ischemia

Abbreviations: MPA — maximum platelet aggregation; PRI — platelet Reactivity Index; PRU — platelet reactivity unit; ADP — adenosine diphosphate; DAT — dual antiplatelet therapy; IHD — ischemic heart disease; ACS — acute coronary syndrome; DM — diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

«Золотой стандарт» лечения острого коронарного синдрома (ОКС) — это двойная антиагрегантная терапия (ДАТ). Она включает в себя аспирин и антагонисты рецепторов P2Y12 [1]. Наиболее распространёнными из них являются клопидогрел, тикагрелор и прасугрел [2]. Рецепторы P2Y12 активируются аденозиндифосфатом (АДФ), что приводит к активации гликопротеина IIb/IIIa. Последний связывает адгезивные белки, в том числе фибриноген, что способствует агрегации тромбоцитов. За счет предотвращения связывания АДФ с рецептором лекарственные препараты (ЛП) ослабляют процесс агрегации тромбоцитов и образования тромбов [3].

Клопидогрел является пролекарством и требует активации посредством ферментов суперсемейства P450 (CYP). Несмотря на наличие новых препаратов, например, тикагрелора и прасугрела, он сохраняет актуальность в клинической практике, особенно

не в острой стадии ОКС, в том числе в составе ДАТ [2]. На данный момент есть исследования, которые показывают, что терапия новыми ингибиторами часто является более эффективной с точки зрения предотвращения ишемических событий, однако в случае их применения повышается риск развития кровотечений и других нежелательных реакций, например, отдышки [4, 5]. Также клопидогрел стоит дешевле. Нежелательные побочные эффекты тикагрелора и прасугрела являются причиной дезэскалации терапии, заключающаяся в переводе на клопидогрел.

Значимой проблемой применения клопидогрела является риск развития резистентности к препарату. Так, на эффективность ингибитора влияют другие ЛП, которые ингибируют цитохромы [6]. Также показано, что мутации в гене *CYP2C19*, приводящие к снижению активности кодируемого фермента, приводят к резистентности к клопидогрелу [3].

Тикагрелор не требует предварительной активации. Данный ЛП наряду с прасугрелом являются предпочтительным для предотвращения повторных ишемических событий после проведения чрескожного коронарного вмешательства после ОКС [7]. За счёт того, что эффективность ЛП не зависит от активности *CYP2C19*, он может применяться для лечения пациентов с генетически обусловленной резистентностью к клопидогрелу.

Прасугрел также относится к ингибиторам третьего поколения, но его реже используют в РФ. Это отчасти обусловлено его ограничениями: ЛП не рекомендуется к применению у пациентов старше 75 лет, а также следует отметить, что к данному препарату, в отличие от тикагрелора, нет антидота [8].

Персонализация терапии антиагрегантами является важной проблемой кардиологии. Исключительно полиморфизмами генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме ЛП, и сопутствующей терапией нельзя полностью объяснить межиндивидуальную изменчивость ответа на препарат, поэтому продолжаются научные исследования, направленные на поиск генетических и эпигенетических биомаркёров для предсказания ответа на ингибиторы P2Y12. В связи с этим важно оценивать и уровень метилирования ДНК генов, которые могут влиять на эффективность препаратов. Среди генов-кандидатов, уровень метилирования которых может влиять на риск развития резистентности к антиагрегантам, встречаются как гены, продукты которых участвуют в метаболизме препаратов или агрегации тромбоцитов, так и те, которые с данными процессами не связаны. В исследованиях, которые включены в конечный анализ, изучалась связь между метилированием ДНК и эффективностью клопидогрела, поскольку аналогичных статей для других препаратов в базе данных нет.

Для фармакогенетических маркёров есть база данных PharmGKB¹, которая каталогизирует исследования, посвященные изучению связи между полиморфизмами. Однако такого ресурса нет для эпигенетических данных, поэтому вопрос систематизации все еще актуален.

Таким образом, **ЦЕЛЬЮ** данного систематического обзора является выявление и предоставление эпигенетических факторов, которые влияют на эффективность антагонистов P2Y12.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения

1. Оригинальные клинические исследования на людях: когортные исследования и исследования «случай-контроль»;

2. Исследования, оценивающие связь метилирования ДНК с эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12;
3. Наличие данных о методе оценки эффективности терапии к антиагрегантам. Допустимые методы оценки эффективности: уровень максимальной агрегации тромбоцитов (MPA), единицы активности тромбоцитов (PRU), риск развития ишемических событий, индекс реактивности тромбоцитов (PRI).

Критерии исключения

1. Метилирование РНК или ЛП;
2. Литературные обзоры.

Стратегия поиска

Проведён поиск в PubMed в январе 2025 года. Изучены статьи по теме, которые опубликованы в 2014 году и позже. С целью минимизации риска потери релевантных исследований стандартные фильтры PubMed не применялись. Все этапы поиска выполнялись вручную в стандартном веб-интерфейсе PubMed без использования специализированных программных надстроек.

Поисковые термины:

- “DNA methylation” OR “methylation” OR “hypomethylation” OR “hypermethylation”;
- AND (“antiplatelet” OR “clopidogrel” OR “ticagrelor” OR “prasugrel” OR “P2Y12 inhibitor”);
- AND (“response” OR “resistance” OR “efficacy” OR “reactivity”).

Процесс отбора исследований включал в себя первичный скрининг по заголовкам и аннотациям статей. У отобранных рукописей оценивался полный текст. В ходе анализа полного текста определялся тип исследования, клинические данные пациентов, метод определения метилирования ДНК, критерий определения резистентности к антиагреганту, гены.

Анализ данных

Для каждой статьи указан ген, его участок, где определялось метилирование (при наличии данных об участке), и связь между уровнем метилирования с эффективностью антиагреганта. После аннотирования статей определено, как влияет уровень метилирования разных участков ДНК на эффективность антиагрегантов. Далее составлена таблица, в которой отмечены гены, их участки, в которых определён уровень метилирования, и влияние на риск возникновения резистентности.

Количественный метаанализ не проводился

¹ PharmGKB. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org>

из-за значительной гетерогенности включённых исследований по дизайну, популяциям нозологиям: ИБС, ОКС, методам оценки резистентности, а также разным анализируемым участкам ДНК.

Выбор исследования

На рисунке 1 показана схема отбора рукописей для систематического обзора. В ходе окончательного поиска в PubMed, проведённого в январе 2025 года, найдено 36 статей. В ходе первичного отбора по аннотациям исключено 18 статей. Далее изучен полный текст оставшихся 18 статей, затем исключена одна статья в связи с отсутствием анализа связи между метилированием ДНК и риском развития резистентности к антиагрегантам.

Характеристика исследований

В 17 исследованиях, включённых в систематический обзор, анализировалась ассоциация между эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12 и уровнем метилирования ДНК. Чаще всего изучалась эффективность терапии антиагрегантами у пациентов с ОКС (7 статей), второе по частоте упоминания в статьях заболевание — ишемический инсульт (5 статей), далее — ИБС (2 статьи), инфаркт миокарда и

транзиторная ишемическая атака изучались в одной научном исследовании каждая, и в одном исследовании сообщалось как о пациентах с ишемическим инсультом, так и о пациентах с транзиторной ишемической атакой.

В описанных исследованиях уровень метилирования ДНК в большей части определялся методом бисульфитного пиросеквенирования. Критерием резистентности к клопидогрелу чаще всего являлся PRU (единицы реактивности P2Y12) >240.

Используемые статистические методы: хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для категориальных переменных, t-критерий для сравнений средних значений, критерий ранговых сумм Вилкоксона для непараметрического анализа, логистическая регрессия.

Для каждой работы оценён риск предвзятости по шкале Ньюкасла-Оттавы. Исследования, набравшие от 4 до 6 баллов, имели средний риск систематической ошибки, а набравшие 7 баллов и более — низкий риск. Исследований с высоким риском предвзятости, набравших менее 4 баллов, не найдено среди статей, включённых в обзор. Результаты оценки риска предвзятости представлены в таблице 1.

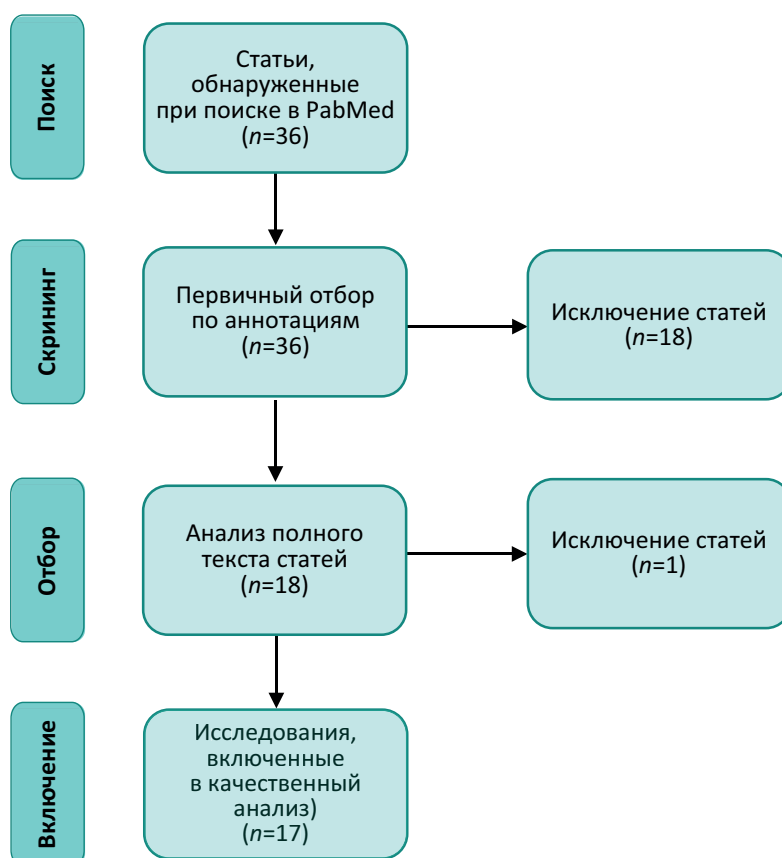


Рисунок 1 — Блок-схема отбора источников в соответствии с рекомендациями PRISMA.

Таблица 1 — Оценка риска предвзятости научных работ, включенных в исследование

| Первый автор (год публикации) | Название статьи | Баллы по шкале Ньюкасла-Оттавы | Уровень риска | Ссылки |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|------------------|--------|
| Yang J. (2015) | « <i>ABCB1</i> hypomethylation is associated with decreased antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese ischemic stroke patients» | 5/9 | средний | [10] |
| Li D. (2022) | «Association between <i>GNAQ</i> Gene DNA Methylation and Vascular Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack» | 8/9 | низкий | [19] |
| Su J. (2014) | «Association of <i>P2Y12</i> gene promoter DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in coronary artery disease patients» | 5/9 | средний | [20] |
| Su J. (2019) | «Association of <i>PON1</i> gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease» | 7/9 | низкий | [24] |
| Su J. (2020) | «Association of <i>GCK</i> gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients» | 7/9 | низкий | [18] |
| Song P.Y. (2023) | «CD80 DNA methylation and single-nucleotide polymorphism associated with clopidogrel response: a whole-genome DNA methylation analysis in acute coronary syndrome» | 8/9 | низкий | [14] |
| Yang J. (2023) | «Clopidogrel Resistance Is Associated With DNA Methylation of Genes From Whole Blood of Humans» | 7/9 | низкий | [13] |
| Lei H.P. (2018) | «Effects of <i>PON1</i> Gene Promoter DNA Methylation and Genetic Variations on the Clinical Outcomes of Dual Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention» | 6/9 | средний | [23] |
| Yang J. (2023) | «Impact of platelet endothelial aggregation receptor 1 genotypes and DNA methylation on platelet reactivity in patients with recurrent ischemic stroke treated with clopidogrel» | 6/9 | средний | [22] |
| Sukmawan R. (2021) | «Increase in the risk of clopidogrel resistance and consequent TIMI flow impairment by DNA hypomethylation of <i>CYP2C19</i> gene in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI)» | 5/9 | средний | [17] |
| Kim J. (2024) | «Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance» | 7/9 | низкий | [12] |
| Yang J. (2014) | «The association of <i>ABCC3</i> promoter methylation with clopidogrel response in Chinese ischemic stroke patients» | 5/9 | средний | [11] |
| Li J. (2022) | «The DNAm levels of <i>CREB5</i> (cg11301281) were associated with clopidogrel resistance» | 6/9 | средний | [15] |
| Li X.G. (2016) | «The impact of <i>P2Y12</i> promoter DNA methylation on the recurrence of ischemic events in Chinese patients with ischemic cerebrovascular disease» | 9/9 | низкий | [21] |
| Su J. (2017) | «The risk of clopidogrel resistance is associated with <i>ABCB1</i> polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population» | 7/9 | низкий | [9] |
| Giantini A. (2023) | «The role of clopidogrel resistance-related genetic and epigenetic factors in major adverse cardiovascular events among patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention» | 8/9 | низкий | [16] |
| Gallego-Fabrega C. (2016) | TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke | 8/9 | низкий | [25] |

Таблица 2 — Связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к клопидогрелу

| Ген | Участок | Нозология | Метод/ критерий определения резистентности | Размер выборки | Характер связи между уровнем метилирования и ответом на клопидогрел связи, числовые характеристики | Ссылки |
|-----------------------------------|---------------|--|--|----------------|---|--------|
| ABCB1 | Промотор CpG1 | ОКС | PRU >240 | 106 | Нет, случай против контроля — 90,84±3,42% vs. 91,18±2,27% ($p=0,545$) | [9] |
| | Промотор CpG2 | | | | Нет, случай против контроля — 92,65±4,52% vs. 93,53±4,12% ($p=0,408$) | |
| ABCB1 | промотор | ишемический инсульт | MPA | 183 | Обратная, корреляция метилирования ABCB1 с MPA ($R=-0,764, p < 0,001$) | [10] |
| ABCC3 | промотор | ишемический инсульт | MPA | 87 | Нет, связь метилирования с MPA ($R=0,100, p=0,358$) | [11] |
| ALOX12, COX1, ALOX15, COX2, TXAS1 | промотор | транзиторная ишемическая атака и ишемический инсульт | >270 PRU и >550 ARU | 988 | Нет* | [12] |
| BTG2 | cg23371584 | ОКС | PRU >240 | 72 | Прямая, 10,598 ±4,396% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 8,063 ±5,085% в группе контроля ($p=0,043$) | [13] |
| PRG2 | cg15971518 | | | | Обратная, 4,633±14,445% группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 35,263±20,422% в контрольной группе ($p=0,023$) | |
| VTRNA2-1 | cg04481923 | | | | Обратная, 28,401±14,699% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 35,421±12,142% в контрольной группе ($p=0,048$) | |
| PER3 | cg22507406 | | | | Обратная, 71,532±2,474% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 73,576±3,5% в контрольной группе ($p=0,011$) | |
| CD80 | cg06300880 | ОКС | PRI >75% | 330 | Обратная, высокий уровень метилирования связан с более низкими шансами высокой реактивности тромбоцитов при лечении, OR=0,31, 95% ДИ 0,13–0,75 $p=0,009$ в общей группе пациентов, OR=0,25, 95% ДИ 0,092–0,67, $p=0,006$ в группе пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST | [14] |
| CREB5 | cg01534253 | ОКС | PRU ≥240 | 72 | Обратная, у пациентов с уровнем HbA1c ≥6,5% случай против контроля: 98,01±2,55% vs. 95,04±3,84% ($p=0,050$), у пациентов с уровнем GLU ≥7 ммоль/л 99,33±1,51 vs. 93,85±4,37 ($p=0,020$) | [15] |
| CYP2C19 | тело | ОКС | MPA >59% | 200 | Обратная, OR=2,13, 95% ДИ 1,04–4,37, $p=0,037$ | [16] |
| P2Y12 | промотор | | | | Нет, OR=1,59, 95% ДИ 0,62–4,06, $p=0,334$ | |
| CYP2C19 | — | Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST | PRU >208 | 122 | Обратная, случай против контроля 8,8±22,7% против 76,7±32,9% ($p=0,03$) | [17] |

| Ген | Участок | Нозология | Метод/ критерий определения резистентности | Размер выборки | Характер связи между уровнем метиляции и ответом на клопидогрел связи, числовые характеристики | Ссылки |
|---------------------------------------|--|---|---|-------------------|---|--------|
| GCK | cg18492943 chr7:44203220- 44203435, тело | ОКС | PRU \geq 240 | 72 | Прямая, среди мужчин, случай против контроля — 88,16 \pm 4,32% vs. 84,86 \pm 6,29% ($p=0,032$); у пациентов без СД, случай против контроля — 88,16 \pm 4,17% vs. 84,66 \pm 6,18% ($p=0,029$); у пациентов с дислипидемией, случай против контроля — 88,39 \pm 4,74% vs. 83,81 \pm 6,96% ($p=0,042$) | [18] |
| GNAQ | СрG 32-39 | Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака | Связь с риском ишемических событий | 152 | Обнаружена обратная связь с риском возникновения ишемических событий — OR=73,82, 95% ДИ 20,33–268,01, $p < 0,001$ | [19] |
| P2Y12 | 2 СрG из фрагмента GRCh37. p13:151103600- 151101600 | ИБС | PRU \geq 240 | 106 | Обратная, у пациентов, употребляющих алкоголь, СрG1, случаи против контроля — 36,67 \pm 7,25% vs. 46,70 \pm 7,42% ($p=0,009$); СрG2, случаи против контроля — 31,89 \pm 5,18% vs. 38,70 \pm 6,48% ($p=0,022$); у курящих пациентов, случаи против контроля — СрG1 38,53 \pm 6,87% vs. 44,90 \pm 10,03% ($p=0,026$); пациенты с уровнем альбумина < 35 г/л, случаи против контроля — 34,14 \pm 7,24% vs. 44,70 \pm 4,45% ($p=0,002$) | [20] |
| P2Y12 | промотор СрG11 промотор СрG12+13 | Инсульт | Связь с риском ишемических событий | 60 | Обратная связь с риском ишемических событий, случай против контроля — 0,48 \pm 0,14 vs. 0,86 \pm 0,13 ($p < 0,001$) Обратная связь с риском ишемических событий, случай против контроля — 0,52 \pm 0,15 vs. 0,79 \pm 0,21 ($p < 0,001$) | [21] |
| PEAR1 | — | Острый малый ишемический инсульт | Связь с уровнем реактивности тромбоцитов | 90 | Прямая связь с уровнем реактивности тромбоцитов, 33,53 \pm 14,28% в группе с высокой реактивностью тромбоцитов против 26,11 \pm 14,53% в группе с низкой реактивностью тромбоцитов ($p=0,044$) | [22] |
| PON1 | СрG -142 от сайта начала транскрипции | ИБС | PRU $>$ 208 | 653 | Обратная, риск кровотечения, OR=0,98, 95% ДИ 0,96–1,00, $p=0,028$ | [23] |
| | СрG -170 от сайта начала транскрипции | | | | Обратная, риск кровотечения, OR=0,99, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,048$ | |
| | СрG -163 от сайта начала транскрипции | | | | Обратная, риск кровотечения, OR=0,98, 95% ДИ 0,96–1,00, $p=0,29$ | |
| | СрG -161 от сайта начала транскрипции | | | | Обратная, риск кровотечения OR=0,98, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,026$ | |
| СрG -142 от сайта начала транскрипции | Обратная, риск кровотечения OR=0,98, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,042$ | | | | | |
| PON1 | промотор | ОКС | PRU $>$ 240 | 106 | Прямая, случаи против контроля — 51,500 \pm 14,742% vs. 43,308 \pm 10,891% ($p=0,036$) | [24] |
| TRAF3 | cg03548645 | Инсульт | Связь с риском ишемических событий | 42 | Обратная связь с риском возникновения сосудистого рецидива ($p=0,034$) | [25] |

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; MPA — максимальной агрегации тромбоцитов; PRI — индекс реактивности тромбоцитов; PRU — единицы активности тромбоцитов; * — статистически значимой связи с риском развития резистентности нет, но включение данных о метилировании генов в математические модели повышало чувствительность моделей прогнозирования рецидива ишемических событий, уровней PRU и ARU.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к антагонистам рецепторов P2Y12

В 17 исследованиях, включённых в систематический обзор, приняли участие 3 441 пациента, которые страдали следующими типами сердечно-сосудистых заболеваний: ОКС, в том числе инфаркт миокарда с подъёмом и без подъёма сегмента ST, инсульт. Эффективность клопидогрела чаще всего оценивалась по единицам реакции P2Y12 (PRU), однако использовались и другие методы, например, индекс реактивности тромбоцитов (PRI) или максимальная агрегация тромбоцитов (MPA). Все пациенты принимали клопидогрел. В некоторых исследованиях участники принимали ДАТ.

В исследованиях изучалось влияние метилирования 20 генов на эффективность клопидогрела: *ABCB1*, *ABCC3*, *ALOX12*, *ALOX15*, *BTG2*, *CD80*, *COX1*, *COX2*, *CREB5*, *CYP2C19*, *GCK*, *GNAQ*, *P2Y12*, *PEAR1*, *PER3*, *PON1*, *PRG2*, *TRAF3*, *TBXAS1*, *VTRNA2-1*.

Следующая информация обобщена и представлена в таблице 2.

ABCB1

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин — мембранный белок из семейства ABC-переносчиков, также известный как белок множественной лекарственной устойчивости. Он играет важную роль в выведении различных ксенобиотиков, в том числе и ЛП, через клеточные мембраны. Белок участвует в абсорбции клопидогрела из кишечника, что обуславливает влияние Р-гликопротеин на биодоступность и всасываемость клопидогрела [26]. Влияние уровня метилирования промотора данного гена на риск развития резистентности к клопидогрелу изучалось в двух исследованиях [9, 10]. В работе J. Su и соавт. показано, что гипометилирование промотора увеличивало риск устойчивости к клопидогрелу путём повышения активности экспрессии мРНК гена *ABCB1* [9]. В исследовании J. Yang и соавт. подобной связи не обнаружено. Возможно, разница результатов обусловлена методом определения эффективности терапии клопидогрелом: измерение максимальной агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ (MPA) против измерения реакции P2Y12 (PRU) [10]. Также в исследовании, которое не выявило связь, пациенты получали ДАТ, что так же могло сказаться на результатах исследования.

ABCC3

Продуктом гена *ABCC3* является белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MRP3), который, как и Р-гликопротеин, относится к суперсемейству транспортеров АТФ-связывающей

кассеты (ABC). Есть исследования, которые показывают, что низкая экспрессия мРНК *ABCC3* связана с повышением уровня эффективности клопидогрела [27]. Однако в работе, посвящённой изучению влияния уровня метилирования промотора гена на эффективность препарата, не обнаружено ассоциации между данным эпигенетическим фактором и риском развития резистентности [11].

ALOX12 и ALOX15

Ген *ALOX12* кодирует белок арахидонат-12-липоксигеназа. Данный белок имеет высокий уровень экспрессии в мегакариоцитах. Он участвует в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к ее превращению в тромбоксан A₂, который способствует активации ранее интактных тромбоцитов. Таким образом, арахидонат-12-липоксигеназа важна для обеспечения механизма агрегации тромбоцитов [28, 29]. Белок *ALOX15*, продукт одноименного гена, также участвует в метаболизме арахидоновой кислоты. Он катализирует превращение арахидоновой кислоты в 15-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (15-HPETE) [30]. Роль данного метаболита в процессе агрегации тромбоцитов не изучена до конца. Есть исследования, которые показывают, что соединение препятствует высвобождению активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и способствует высвобождению ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что снижает связывающую способность антитромбина III на эндотелиальных поверхностях [31]. Также 15-HPETE при низких концентрациях коллагена может негативно влиять на агрегацию тромбоцитов, так как он ингибирует ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты: циклооксигеназы, липоксигеназы и простаглицлиносинтазы [32]. В исследовании уровня метилирования генов *ALOX12* и *ALOX15* не обнаружено статистически значимой разницы между группами пациентов, перенёвших повторный ишемический инсульт, и пациентов, не столкнувшихся с рецидивом. Однако включение уровня метилирования в регрессионную модель повышало точность прогноза развития резистентности у пациентов к клопидогрелу. Так, гиперметилирование (повышенный уровень метилирования ДНК, обусловленный избыточным присоединением метильных групп к цитозину в ДНК) промотора гена *ALOX12* повышало риск развития резистентности, а *ALOX15* — снижало [12].

BTG2

Ген *BTG2* кодирует одноименный белок, который регулирует клеточный цикл. *BTG2* выполняет функцию транскрипционного корегулятора

путём стимулирования или ингибирования активности факторов транскрипции, участвуя в контроле перехода G1/S клеточного цикла. Несмотря на то, что прямой связи между геном и агрегацией тромбоцитов нет, как и с метаболизмом антиагрегантов, обнаружено, что уровень экспрессии гена, который зависит и от метилирования ДНК, в том числе локуса *cg23371584*, влияет на риск развития резистентности к клопидогрелу. Гиперметилирование *cg23371584* также связано с повышенным риском резистентности к клопидогрелу [13].

CD80

Молекула CD80 относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Она стимулирует CD28, что приводит к активации и клональной экспансии Т-клеток. Также CD80 участвует в активации В-лимфоцитов. Раковая клетка, в которой подавляется данный иммуноглобулин, не атакуется иммунной системой [33]. Так как не описано прямой связи между данным соединением и агрегацией тромбоцитов исследований, направленных на изучение связи между его метилированием и риском развития резистентности к антиагрегантам, нет. Однако в ходе анализа метилирования всего генома обнаружено, что гиперметилирование сайта *cg06300880*, находящегося в промоторе гена *CD80*, снижает риск развития резистентности к клопидогрелу. На данный момент влияние уровня метилирования данного сайта на активность гена не установлено, при этом существующие данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование промотора *CD80* влияет на уровень экспрессии гена [14].

COX1 и COX2

Циклооксигеназы COX1 (ЦОГ-1) и COX2 (ЦОГ-2) участвуют в синтезе простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов из арахидоновой кислоты. Оба фермента участвуют в воспалении. ЦОГ-1 является конститутивным и отвечает за синтез простагландинов с гомеостатическими функциями в желудке, почках и тромбоцитах. ЦОГ-2, напротив, является индуцированным ферментом, его синтез активируется при воспалении. Небольшое количество ЦОГ-2 продуцируется в тромбоцитах и в случае отсутствия патологического процесса: обнаружены как мРНК, так и сам фермент. Также повышенная экспрессия данной изоформы характерна для злокачественных клеток [34]. Его функция — синтез провоспалительных простагландинов. Таким образом, ЦОГ-1 участвует в немедленном ответе простаноидов на воспалительные стимулы, а ЦОГ-2 является фактором синтеза простаноидов по мере прогрессирования воспаления [35]. Также

важной функцией циклооксигеназ является синтез тромбоксана A₂, который отвечает за стимуляцию и агрегацию тромбоцитов. Блокирование ЦОГ-1 лежит в основе антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты, к которой чувствителен фермент [36].

Как и в случае *ALOX12* и *ALOX15*, статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших клопидогрел с повторным ишемическим инсультом и пациентов без рецидива, не выявлено. Однако учёт уровня метилирования в регрессионной модели позволил повысить точность прогнозирования развития резистентности к клопидогрелу у пациентов [12].

CREB5

Продукт гена *CREB5* относится к семейству белков, которые связываются с последовательностями ДНК CRE и регулируют транскрипцию тех генов, к которым принадлежат данные участки. Сам белок CREB5 является CRE-зависимым транс-активатором. Члены семейства CREB участвуют в регуляции экспрессии генов, кодирующих транскрипционные регуляторы, участвующие в импорте белков, митохондриальном гомеостазе. Также регулируют синтез белков-транспортеров и шаперонов [37]. CREB5 регулирует такие процессы как эмбриональное развитие, в том числе формирование хряща, участвует в ядерной сигнализации и нейропластичности, связанной с дофаминовыми рецепторами. Помимо физиологических процессов, данный белок играет важную роль в развитии и прогрессировании опухоли [38, 39]. Аберрантная сверхэкспрессия *CREB5* связана с неблагоприятным прогнозом при раке верхушки лёгкого с синдромом Панкоста. Также уровень экспрессии может быть прогностическим критерием течения и реакции на ЛП у пациентов с глиомой [40]. В одном из исследований показано, что гипометилирование (пониженный уровень метилирования ДНК, обусловленный низким количеством метильных групп, присоединённых к цитозину в ДНК) *CREB5* повышало риск резистентности к клопидогрелу в группе пациентов, имеющих концентрацию гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ или уровень глюкозы в крови ≥ 7 ммоль/л. Вероятно, сниженная реакция на клопидогрел может быть связана с тем, что гипергликемическое состояние способствует снижению уровня метилирования гена, которое приводит к изменению реакции на антиагрегант [15].

CYP2C19

Фермент CYP2C19 относится к суперсемейству печеночных цитохромов P450. Основной функцией CYP2C19 является метаболизм ксенобиотиков. Он

участвует в метаболизме широкого спектра ЛП, в том числе клопидогрела. Данный фермент является ключевым в фармакокинетике клопидогрела, так как именно он отвечает за превращение препарата в активный тиоловый метаболит. Показано, что носительство мутантных аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* приводит к образованию нефункционального белка. Так, мутация в rs4244285 (*CYP2C19*2*) или rs4986893 (*CYP2C19*3*) приводит к появлению дополнительного стоп-кодона, из-за чего цепь РНК, а в последствии и сам фермент, становятся короче. Поскольку такой белок не может в полной мере выполнять свои функции, уровень биотрансформации клопидогрела до активного метаболита снижается, что приводит к более низкой эффективности терапии клопидогрелом [41]. В связи с этим Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC)² разработал рекомендации по использованию фармакогенетического тестирования по вариантам гена *CYP2C19* для корректировки фармакотерапии ОК. Связь между уровнем метилирования гена *CYP2C19* и эффективностью клопидогрела изучалась в двух исследованиях, в каждом из них отмечено, что уровень метилирования обратно коррелировал с риском развития резистентности к клопидогрелу. Показано, что уровень метилирования является независимым фактором риска развития резистентности. Вероятно, гиперметилирование тела гена повышает его активность, что положительно влияет на активацию клопидогрела, а следовательно, на эффективность терапии [16, 17].

GCK

Глюкокиназа, кодируемая геном *GCK*, — гексокиназа, которая катализирует первый этап гликолитического метаболического пути — фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Также данный фермент является связующим звеном между уровнем содержания глюкозы в крови и началом секреции инсулина [42]. Мутации в данном гене связаны с СД 2 типа у молодых пациентов (MODY2). Выявление мутаций в гене *GCK* является «золотым стандартом» диагностики данного вида диабета [43]. При диагностике 144 пациентов в возрасте до 18 лет с подтверждённым GCK-MODY выявлено, что у 80,2% больных наблюдаются миссенс-мутации данного гена, наиболее частые из которых p.G261R ($n=7$) и p.G258C ($n=6$) [44]. Поскольку СД приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и снижает эффективность антиагрегантной терапии [45], оценка эпигенетических параметров гена может быть перспективной с

точки зрения прогнозирования эффективности клопидогрела. CpG-участок гена включён в одно исследование. Гиперметилирование cg18492943, располагающегося в теле *GCK*, повышало риск развития резистентности у пациентов мужского пола с дислипидемией. Также показано, что высокий уровень метилирования ДНК приводит к снижению экспрессии мРНК *GCK* [18].

GNAQ

Входящий в состав тримерного комплекса G-белков белок Gαq, кодируемый геном *GNAQ*, отвечает за регулирование сигнальных путей. Активация белка происходит путём связывания комплекса G-белков с G-белковыми рецепторами, затем происходит соединение с гуанозинтрифосфатом, за счёт чего Gαq отделяется от комплекса и запускает сигнальные пути, влияющие на развитие и функции кровеносных сосудов³. Также *GNAQ* является медиатором меланопсина, который необходим для нормального развития сосудов сетчатки глаза у плода [46]. Аберрантная активность белка Gαq может привести к гипертрофии сердца, приводящей к сердечной недостаточности [47]. *GNAQ* также принимает участие в процессе агрегации тромбоцитов. Он задействован в секреции фактора Виллебранда, который обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда [48]. Одно исследование посвящено выявлению ассоциации между уровнем метилирования нескольких CpG-участков гена и риску развития повторных ишемических событий на фоне приёма клопидогрела. Повторные ишемические события при приёме антиагрегантов — наиболее опасное последствие развития резистентности к препарату. Показано, что низкий уровень метилирования CpG 32-39 повышал риск развития повторных ишемических событий, однако механизм влияния уровня метилирования на эффективность терапии на данный момент не выяснен [19].

P2Y12

Рецептор P2Y₁₂, кодируемый одноименным геном, располагается на мембране тромбоцитов и играет важную роль в их агрегации. Под действием АДФ, высвобождаемого из повреждённых клеток или других активированных тромбоцитов, P2Y₁₂ передает сигнал по внутриклеточным путям, приводя к изменению формы тромбоцитов и активации [49]. Это происходит за счёт возбуждения гликопротеина IIb/IIIa (интегрин αIIbβ3), который связывает фибриноген и способствует склеиванию тромбоцитов между собой. Кроме

² CPIC® Guideline for Clopidogrel and CYP2C19. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19>

³ Ген GNAQ. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия, 2019. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.genokarta.ru/gene/GNAQ>

того, активация P2Y₁₂ способствует вовлечению в процесс образования тромба ранее интактных тромбоцитов, так как происходит освобождение плотных гранул, в которых содержится, в том числе, серотонин. Рецептор является мишенью для антиагрегантов — антагонистов P2Y₁₂, которые блокируют данный рецептор за счёт необратимого связывания с ним [50]. Влияние эпигенетических характеристик гена P2Y₁₂ на риск развития резистентности к антиагрегантам изучался в трех исследованиях. В каждом из них CpG-островки, у которых определялось метилирование, располагались в промоторе гена [17, 20, 21]. В двух из них обнаружена связь между уровнем метилирования промотора и риском развития резистентности к клопидогрелу. Во втором исследовании связь обнаружена только в группах пациентов, употребляющих алкоголь, курящих или тех, у кого концентрация альбумина в крови ниже 35 г/л. Кроме того, на уровень метилирования влияли некоторые клинические факторы, в том числе альбумин. Полученные данные позволяют предположить наличие распространённой для многих генов обратной корреляционной зависимости между уровнем метилирования промоторной области и транскрипционной активностью исследуемого рецепторного гена.

PEAR1

Тромбоцитарный рецептор PEAR1 располагается на поверхности тромбоцитов и в α -гранулах. Концентрация рецептора и его лиганда на поверхности клетки увеличивается при активации за счёт выхода из α -гранул. Соединение рецептора на одном тромбоците и его лиганда на втором способствует образованию комплекса, состоящего из как минимум двух рецепторов, и приводит к фосфорилированию PEAR1. За счёт этого возникает каскад сигналов — в результате возбуждается фосфоинозитид-3-киназа, что приводит к увеличению активности интегрин α IIb β 3 [51]. Последний является медиатором связывания как тромбоцитов между собой, так и тромбоцитов с фибриногеном, что приводит к формированию устойчивого тромба. Показано, что гиперметилирование CpG-сайтов гена ассоциировано с повышенной реактивностью тромбоцитов и риском развития повторного ишемического инсульта у пациентов, принимавших клопидогрел [22].

PER3

PER3 является циркадным геном. Он экспрессируется в супрахиазматическом ядре и отвечает за ритмичность многих процессов в организме. Варианты гена, в частности разница в переменном числе tandemных повторов,

влияют на межиндивидуальную вариабельность времени наибольшей активности, риск развития психических расстройств, невизуальную реакцию на свет, мозговые и когнитивные реакции на потерю сна или циркадное смещение [52]. Также нарушение в работе данного гена негативно влияет на клеточные процессы, связанные с канцерогенезом: пролиферацией, клеточным циклом и апоптозом. В связи с этим мутации гена PER3 и снижение его экспрессии связаны с повышением риска онкологических заболеваний, в частности рака толстой кишки, рака простаты [53, 54]. Прямой связи между эффективностью антиагрегантов и PER3 не обнаружено, однако показано, что полиморфизм rs2797685 данного гена влияет на риск резистентности к клопидогрелу у пациентов, имеющих долю тромбоцитов в крови больше 0,19 [55]. В исследовании J. Yang и соавт. обнаружено, что уровень метилирования сайта cg22507406 отрицательно коррелирует с риском развития резистентности к клопидогрелу [13].

PON1

Параоксоназа 1, кодируемая геном PON1, принадлежит к семейству ферментов параоксоназы. Синтезируется в печени и почках, после секретируется в кровоток, где связывается с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Участвует в метаболизме многих ксенобиотиков, и метаболизме липидов. Также ген способствует защите сосудов от атеросклероза за счёт липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП от окисления и уменьшения риска развития атеросклеротических повреждений [56]. Мутация в SNP L55M A>T ассоциирована с прогрессированием атеросклероза у пациентов с ИБС [57]. PON1 задействован во втором этапе метаболизма клопидогрела. Показано, что носительство замены Q192R связано с более высоким уровнем реактивности тромбоцитов у пациентов после нейроинтервенционной операции, принимавших клопидогрел [58]. Влияние уровня метилирования на эффективность и безопасность антиагрегантов изучалось в двух исследованиях. Гиперметилирование промотора ассоциировано со снижением риска развития резистентности к клопидогрелу [24]. В работе H.P. Lei и соавт. отмечается куда более редкое для клопидогрела по сравнению с тикагрелором и прасугрелом нежелательное явление — кровотечение. Показано, что гипометилирование пяти CpG сайтов (CpG -184, -170, -163, -161, -142 от сайта начала транскрипции) повышает риск кровотечения при приёме клопидогрела. Следовательно, их уровень метилирования прямо коррелирует с риском развития кровотечения — противоположным кровотечению нежелательному эффекту [23].

PRG2

Ген *PRG2* кодирует протеогликан 2. Белок является основным компонентом кристаллического ядра гранулы эозинофила, вероятно, он отчасти обуславливает защитную функцию эозинофилов от паразитов. Помимо этого, протеогликан 2 токсичен для грамположительных и грамотрицательных бактерий и клеток млекопитающих. Незрелый протеогликан 2, синтезируемый другими тканями, не обладает подобными свойствами, а отвечает за ингибирование протеолиза и активацию прогормонов [59]. Влияние уровня метилирования CpG-сайта данного гена на риск развития резистентности к клопидогрелу изучено в одном исследовании. Показано, что гиперметилирование cg15971518 снижает риск развития клопидогрела [13].

TRAF3

Фактор 3, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, является представителем семейства TRAF. TRAF3 очень важен для функционирования Т-лимфоцитов. Он влияет на пролиферацию, выживание, дифференциацию и продукцию цитокинов Т-клеток [60]. Противоположную функцию он выполняет в В-лимфоцитах, где является ингибитором сигнальных путей, способствующих выживаемости и пролиферации клеток. Также он затрудняет распознавание антигенов и выработку антител путём сдерживания сигнализации рецептора В-клеток [61, 62]. Нарушение синтеза фактора приводит к иммунной дисрегуляции, которая может сопровождаться как рецидивирующими инфекциями, так и аутоиммунными заболеваниями и повышенным риском злокачественных новообразований В-лимфоцитов [63]. Показано, что низкий уровень метилирования ДНК гена в CpG-участке cg03548645 ассоциируется с более высокой агрегацией тромбоцитов во время терапии клопидогрелом. Влияние может быть объяснено тем, что белки семейства TRAF задействованы в передаче сигнала CD40, уровень которого выше у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также показано, что он связан с терапевтическими вмешательствами, а снижение его экспрессии приводит к противовоспалительному эффекту [25].

TXAS1

Несмотря на структурное сходство тромбоксана А-синтазы 1 с другими представителями суперсемейства P450, функции он выполняет другие. Он играет важную роль в агрегации тромбоцитов, так как катализирует превращение простагландина H2 в тромбоксан А2, который участвует в вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов [64]. Замены в данном гене связаны с

сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими нарушениями. Так, мутация в g.139985896 C>T повышает риск ишемического инсульта [65]. Также мутация обеих копий гена приводит к гематодиафизарной дисплазии [66]. В работе J. Kim и соавт. не обнаружено статистически значимой разницы в уровне метилирования между группами пациентов, имевших и не столкнувшихся с резистентностью к клопидогрелу, однако, включение уровня метилирования *TXAS1* в математическую модель повышало ее достоверность [12].

VTRNA2-1

Продуктом гена *VTRNA2-1* является транскрипт РНК-полимеразы III. Он способен принимать две конформации РНК. Первая ингибирует фосфорилирование элемента клеточного ответа на стресс протеинкиназы R и субъединицы α нижележащего эукариотического фактора инициации трансляции 2, участвующего в регуляции уровня синтеза белка в клетке. Вторая является псевдоингибитором протеинкиназы R в случае конкуренции с другими двухцепочечными молекулами РНК [67]. Он также играет роль в развитии онкологических заболеваний. Так, при остром миелоидном лейкозе *VTRNA2-1* действует как супрессор опухоли. Гипометилирование гена, приводящее к увеличению уровня экспрессии, прогнозирует лучшее течение данного заболевания [68]. Однако при раке шейки матки данный ген способствует пролиферации раковых клеток и снижению апоптоза [69]. В одном исследовании показано, что гиперметилирование cg04481923 данного гена понижает риск резистентности к клопидогрелу [13].

Оценка достоверности доказательств

Достоверность совокупности доказательств оценена с использованием подходов GRADE. В обзор включено 17 исследований, из которых 6 характеризовались низким риском систематической ошибки, набравших 7–9 баллов по шкале Ньюкасла-Оттавы, 11 — средним риском (4–6 баллов). Исследований с высоким риском не обнаружено.

Для ассоциации уровня метилирования промотора P2Y12 с риском развития резистентности к клопидогрелу (3 исследования, 2 с низким риском смещения) уровень уверенности оценён как умеренный. Снижение уверенности обусловлено гетерогенностью пороговых значений PRU и отсутствием единых стандартов оценки резистентности.

Для ассоциации метилирования CYP2C19 с эффективностью клопидогрела (2 исследования с низким риском) уровень уверенности оценён как умеренный, так как оба исследования

показали отрицательную корреляцию между уровнем метилирования гена и риском развития резистентности, но есть всего 2 исследования, в которых использовались разные критерии оценки резистентности.

Для ассоциации метилирования промотора ABCB1 с эффективностью клопидогрела уровень уверенности низкий, так как из двух исследований только в одном обнаружена связь между уровнем метилирования промотора и риском развития резистентности, а также использовались разные критерии оценки резистентности к препарату.

Для ассоциации метилирования промотора PON1 с эффективностью клопидогрела уровень уверенности низкий, так как в одном из двух исследований изучался нежелательный эффект, обратный резистентности — кровотечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Межиндивидуальные различия в эффективности антиагрегантов объясняются демографическими и клиническими особенностями пациентов лишь частично. В данном систематическом обзоре оценены 17 научных работ, изучающих связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к клопидогрелу. В 9 из них обнаружена непосредственная связь между уровнем метилирования и риском развития резистентности к клопидогрелу, в 5 статьях обнаружена связь между уровнем метилирования и риском возникновения нежелательных реакций: развитие кровотечений, рецидивы ишемических событий, неблагоприятный уровень реактивности тромбоцитов; в 3 не обнаружено прямой корреляции. В базе данных PubMed не найдено научных исследований, посвящённых влиянию данной эпигенетической модификации ДНК и эффективностью других антагонистов P2Y₁₂, которые часто используются в клинической практике. В большинстве анализируемых исследований рассматривалась связь между эффективностью клопидогрела и генов, продукты которых связаны с его работой (см. табл. 1). К ним относятся гены ADME-агентов (от англ. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарств из организма), например, CYP2C19 — ключевого фермента для превращения пролекарства в действующее вещество, а также гены, связанные с агрегацией тромбоцитов, например, рецепторы P2Y₁₂ и PEAR1, ферменты, участвующие в превращении арахидоновой кислоты и другие. Но также обнаружено влияние на эффективность препарата уровня метилирования ДНК генов, которые непосредственно с агрегацией тромбоцитов и метаболизмом ксенобиотиков не связаны: циркадные гены, гены, отвечающие

за иммунную реакцию, липидный и углеводный обмен. Есть исследования, которые показывают, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается более слабый ответ на клопидогрел [70]: возможно, это объясняется влиянием уровня метилирования генов, отвечающих за секрецию инсулина и метаболизм углеводов.

В случае генов, ассоциированных с функцией тромбоцитов (например, P2Y₁₂), изменение уровня метилирования CpG-островков в регуляторных областях, коррелирующее с увеличением транскрипционной активности, может обуславливать снижение терапевтической эффективности клопидогрела. Обратная ситуация наблюдается с геном CYP2C19: эпигенетические изменения, приводящие к повышению его активности, снижали риск развития резистентности к клопидогрелу. Эти результаты согласуются с фармакогеномическими данными, когда однонуклеотидные замены, изменяющие активность гена, ассоциируются с эффективностью терапии или концентрацией препарата в плазме пациентов. Например, носительство мутантных аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, о которых написано выше, снижает активность фермента и негативно влияет на эффективность клопидогрела. CYP2C19*17, напротив, является аллелью с повышенной функцией. Носители данной мутации имеют высокий уровень биотрансформации клопидогрела в активный метаболит, но, если человек является носителем гаплотипа CYP2C19*2/*17 или CYP2C19*3/*17, он имеет сниженный уровень метаболизма клопидогрела⁴, а наличие мутации в rs12041331 гена PEAR2, которая снижает его активность, ассоциирована с более высоким терапевтическим эффектом при лечении клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором [71, 72]. Носительство мутантной аллели rs6809699, которое, вероятно, приводит к повышению активности PEAR2, связано с более высокой реактивностью тромбоцитов при приёме клопидогрела [73]. Это согласуется с результатом исследования, приведённого в разделе 3, где показано, что гипометилирование промотора, приводящее к повышению уровня экспрессии гена, негативно влияет на эффективность клопидогрела [9].

На данный момент невозможно объяснить механизм связи между генами, отвечающими за клеточный цикл, циркадный ритм и другие процессы, не связанные с образованием атеросклеротических бляшек, агрегацией тромбоцитов и метаболизмом антиагрегантов, и риском развития резистентности к антагонистам рецептора P2Y₁₂.

⁴ CPIC® Guideline for Clopidogrel and CYP2C19 : [электронный ресурс]. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19>

Ограничения обзора

Настоящий систематический обзор имеет ряд методологических ограничений. Наблюдается гетерогенность критериев определения резистентности к клопидогрелу: в большинстве исследований пациента признавали резистентным к клопидогрелу при PRU >240, но были и другие показатели, например PRI >75% [15], или PRU >208, что затрудняет прямое сопоставление результатов исследования. Также в ходе анализируемых исследований не произведено измерение уровня метилирования в динамике [74]. Возможно, в ходе длительного приёма антиагрегантов уровень метилирования генов также меняется, что может привести и к изменению ответа на терапию, например, возникновение резистентности или кровотечения при длительном приёме препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве исследований выявлена связь между уровнем метилирования гена, ответственного за агрегацию тромбоцитов или метаболизм антиагрегантов, приводящая к изменению его активности, и эффективностью терапии антагонистами P2Y₁₂. Также есть данные о связи между уровнем метилирования других генов и эффективностью терапии, однако их в дальнейшем необходимо проверить. Также нужны исследования по влиянию уровня метилирования на эффективность терапии антагонистами P2Y₁₂ нового поколения. Включение эпигенетических биомаркёров в диагностическую панель наряду с генетическими маркёрами может позволить более точно предсказывать ответ на антиагрегантную терапию у пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР И124020600064-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Тучкова С.Н. — сбор данных, анализ данных, написание черновика рукописи, визуализация; Абдулаев Ш.П. — сбор данных, анализ данных, написание черновика рукописи; Денисенко Н.П. — пересмотр и редактирование рукописи; Мирзаев К.Б. — определение концепции, методология, пересмотр и редактирование рукописи; Сычев Д.А. — научное руководство, пересмотр и редактирование рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кузьмина И.М., Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Киселев К.В. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2021. — Т. 10, № 4. — С. 769–777. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777. EDN: EJCORD
2. Староверов И.И., Меркулова И.А., Аветисян Э.А. Опыт применения прасугрела при лечении больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 6. — С. 18–25. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n544. EDN: PQQPQAG
3. Damman P., Woudstra P., Kuijt W.J., de Winter R.J., James S.K. P2Y₁₂ platelet inhibition in clinical practice // J Thromb Thrombolysis. — 2012. — Vol. 33, No. 2. — P. 143–153. DOI: 10.1007/s11239-011-0667-5
4. Szummer K., Montez-Rath M.E., Alfredsson J., Erlinge D., Lindahl B., Hofmann R., Ravn-Fischer A., Svensson P., Jernberg T. Comparison Between Ticagrelor and Clopidogrel in Elderly Patients With an Acute Coronary Syndrome: Insights From the SWEDEHEART Registry // Circulation. — 2020. — Vol. 142, No. 18. — P. 1700–1708. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050645
5. Bergh N., Myrdal A., Nivedahl P., Petzold M., Zarin S., Wartenberg C., Wallerstedt S.M. Efficacy and Safety of Clopidogrel Versus Ticagrelor as Part of Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome—A Systematic Review and Meta-analysis // J Cardiovasc Pharmacol. — 2022. — Vol. 79, No. 5. — P. 620–631. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001233
6. Bates E.R., Lau W.C., Angiolillo D.J. Clopidogrel-drug interactions // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 57, No. 11. — P. 1251–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.024
7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. — 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. — 2018. — Vol. 39, No. 3. — P. 213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419

8. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Прасургрел: вопросы практикующих врачей // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – С. 148–158. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-148-158. EDN: FWXMNL
9. Su J., Yu Q., Zhu H., Li X., Cui H., Du W., Ji L., Tong M., Zheng Y., Xu H., Zhang J., Zhu Y., Xia Y., Liu T., Yao Q., Yang J., Chen X., Yu J. The risk of clopidogrel resistance is associated with ABCB1 polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, No. 3. – P. e0174511. DOI: 10.1371/journal.pone.0174511
10. Yang J., Zhou J.S., Zhao Y.X., Yang Z.H., Zhao H.D., Zhang Y.D., Zou J.J. ABCB1 hypomethylation is associated with decreased antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese ischemic stroke patients // Pharmazie. – 2015. – Vol. 70, No. 2. – P. 97–102.
11. Yang J., Zhou J.S., Zhang Y.D., Tian Y.Y., Zou J.J. The association of ABCC3 promoter methylation with clopidogrel response in Chinese ischemic stroke patients // Pharmazie. – 2014. – Vol. 69, No. 10. – P. 764–768.
12. Kim J., Shin B.S., Kim D.H., Shin D.I., Ahn S.H., Kim J.G., Ryu S.H., Moon H.R., Kang H.G., Jeong H., Yum K.S., Chae H.Y., Kim D.H., Kang K., Kim J. Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance // BMC Med Genomics. – 2024. – Vol. 17, No. 1. – P. 166. DOI: 10.1186/s12920-024-01936-1
13. Yang J., Yu Q., Xu Z., Zheng N., Zhong J., Li J., Liu Y., Xu H., Su J., Ji L., Chen X. Clopidogrel resistance is associated with DNA methylation of genes from whole blood of humans // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 583215. DOI: 10.3389/fgene.2020.583215
14. Song P.Y., Li M.P., Peng L.M., Chen X.P. CD80 DNA methylation and single-nucleotide polymorphism associated with clopidogrel response: a whole-genome DNA methylation analysis in acute coronary syndrome // Res Pract Thromb Haemost. – 2023. – Vol. 7, No. 2. – P. 100093. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100093
15. Li J., Yang J., Yu Q., Chen L., Shi X., Su J., Zhu K. The DNAm levels of CREB5 (cg11301281) were associated with clopidogrel resistance // J Clin Lab Anal. – 2022. – Vol. 36, No. 10. – P. e24690. DOI: 10.1002/jcla.24690
16. Giantini A., Timan I.S., Dharma R., Sukmawan R., Setiabudy R., Alwi I., Harahap A.R., Listiyansih E., Partakusuma L.G., Tansir A.R., Sahar W., Hidayat R. The role of clopidogrel resistance-related genetic and epigenetic factors in major adverse cardiovascular events among patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 12. – P. 1027892. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1027892
17. Sukmawan R., Hoetama E., Suridanda Danny S., Giantini A., Listiyansih E., Gilang Rejeki V., Aziz Alkatiri A., Firdaus I. Increase in the risk of clopidogrel resistance and consequent TIMI flow impairment by DNA hypomethylation of CYP2C19 gene in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) // Pharmacol Res Perspect. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. e00738. DOI: 10.1002/prp2.738
18. Su J., Zheng N., Li Z., Huangfu N., Mei L., Xu X., Zhang L., Chen X. Association of GCK gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34, No. 2. – P. e23040. DOI: 10.1002/jcla.23040
19. Li D., Ling X., Li X., Wei H., Zhao Z., Li X., Ma N. Association between GNAQ Gene DNA Methylation and Vascular Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack // Cerebrovasc Dis. – 2022. – Vol. 51, No. 6. – P. 712–721. DOI: 10.1159/000524416
20. Su J., Li X., Yu Q., Liu Y., Wang Y., Song H., Cui H., Du W., Fei X., Liu J., Lin S., Wang J., Zheng W., Zhong J., Zhang L., Tong M., Xu J., Chen X. Association of P2Y12 gene promoter DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in coronary artery disease patients // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. – 2014. – P. 450814. DOI: 10.1155/2014/450814
21. Li X.G., Ma N., Wang B., Li X.Q., Mei S.H., Zhao K., Wang Y.J., Li W., Zhao Z.G., Sun S.S., Miao Z.R. The impact of P2Y12 promoter DNA methylation on the recurrence of ischemic events in Chinese patients with ischemic cerebrovascular disease // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 34570. DOI: 10.1038/srep34570
22. Yang J., Bao Z., Hu G., Luo X., Zhao Z. Impact of platelet endothelial aggregation receptor 1 genotypes and DNA methylation on platelet reactivity in patients with recurrent ischemic stroke treated with clopidogrel // Arch Med Sci. – 2023. – Vol. 19, No. 2. – P. 518–522. DOI: 10.5114/aoms/159180
23. Lei H.P., Yu X.Y., Wu H., Kang Y.H., Zhong W.P., Cai L.Y., Zhang M.Z., Chen J.Y., Mai L.P., Ding Q.S., Yang M., Zhong S.L. Effects of PON1 Gene Promoter DNA Methylation and Genetic Variations on the Clinical Outcomes of Dual Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Vol. 57, No. 7. – P. 817–829. DOI: 10.1007/s40262-017-0595-4
24. Su J., Li J., Yu Q., Xu X., Wang J., Yang J., Li X., Chen X. Association of PON1 gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease // J Clin Lab Anal. – 2019. – Vol. 33, No. 5. – P. e22867. DOI: 10.1002/jcla.22867
25. Gallego-Fabrega C., Carrera C., Reny J.L., Fontana P., Slowik A., Pera J., Pezzini A., Serrano-Heras G., Segura T., Martí-Fàbregas J., Muñoz E., Cullerell N., Montaner J., Krupinski J., Fernandez-Cadenas I. TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke // Stroke. – 2016. – Vol. 47, No. 5. – P. 1180–1186. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012237
26. Hidayat R., Nabilah R.A., Fisher M., Aninditha T., Kurniawan M., Estiasari R., Indrawati L.A., Safri A.Y., Mesiano T., Rasyid A., Harris S. The association between abcb1 gene polymorphism and clopidogrel response variability in stroke ischemic: a cross sectional study // BMC Neurol. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 216. DOI: 10.1186/s12883-024-03723-y
27. Luchessi A.D., Silbiger V.N., Cerda A., Hirata R.D., Carracedo A., Brion M., Iñiguez A., Bravo M., Bastos G., Sousa A.G., Hirata M.H. Increased clopidogrel response is associated with ABCC3 expression: a pilot study // Clin Chim Acta. – 2012. – Vol. 413, No. 3-4. – P. 417–421. DOI: 10.1016/j.cca.2011.10.018
28. Kaur G., Jalagadugula G., Mao G., Rao A.K. RUNX1/core binding factor A2 regulates platelet 12-lipoxygenase gene (ALOX12): studies in human RUNX1 haploinsufficiency // Blood. – 2010. – Vol. 115, No. 15. – P. 3128–3135. DOI: 10.1182/blood-2009-04-214601

29. Mitsui T., Makino S., Tamiya G., Sato H., Kawakami Y., Takahashi Y., Meguro T., Izumino H., Sudo Y., Norota I., Ishii K., Hayasaka K. ALOX12 mutation in a family with dominantly inherited bleeding diathesis // *J Hum Genet.* – 2021. – Vol. 66, No. 8. – P. 753–759. DOI: 10.1038/s10038-020-00887-6
30. Fathollahpour A., Abyaneh F.A., Darabi B., Ebrahimi M., Kooti W., Kalmarzi R.N. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Polymorphisms; a review study // *Gene.* – 2023. – Vol. 870. – P. 147326. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147326
31. Soeda S., Honda O., Fujii N., Shimeno H. Effect of 15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid on the fibrinolytic factor release and the antithrombin binding of vascular endothelial cells // *Biol Pharm Bull.* – 1997. – Vol. 20, No. 1. – P. 15–19. DOI: 10.1248/bpb.20.15
32. Vedelago H.R., Mahadevappa V.G. Differential effects of 15-HPETE on arachidonic acid metabolism in collagen-stimulated human platelets // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1988. – Vol. 150, No. 1. – P. 177–184. DOI: 10.1016/0006-291x(88)90502-5
33. Mir M.A. *Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases.* India; 2015. 320 p.
34. Yu Q., Cho M.S., Thiagarajan P., Aung F.M., Sood A.K., Afshar-Kharghan V. A small amount of cyclooxygenase 2 (COX2) is constitutively expressed in platelets // *Platelets.* – 2017. – Vol. 28, No. 1. – P. 99–102. DOI: 10.1080/09537104.2016.1203406
35. Khan A.A., Iadarola M., Yang H.Y., Dionne R.A. Expression of COX-1 and COX-2 in a clinical model of acute inflammation // *J Pain.* – 2007. – Vol. 8, No. 4. – P. 349–354. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.10.004
36. Цепелев В.Ю., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Черноморцева Е.С. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2009. – № 4. – С. 149–152. EDN: KXNDDB
37. Nomura N., Zu Y.L., Maekawa T., Tabata S., Akiyama T., Ishii S. Isolation and characterization of a novel member of the gene family encoding the cAMP response element-binding protein CRE-BP1 // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268, No. 6. – P. 4259–4266.
38. Hwang J.H., Seo J.H., Beshiri M.L., Wankowicz S., Liu D., Cheung A., Li J., Qiu X., Hong A.L., Botta G., Golumb L., Richter C., So J., Sandoval G.J., Giacomelli A.O., Ly S.H., Han C., Dai C., Pakula H., Sheahan A., Piccioni F., Gjoerup O., Loda M., Sowalsky A.G., Ellis L., Long H., Root D.E., Kelly K., Van Allen E.M., Freedman M.L., Choudhury A.D., Hahn W.C. CREB5 Promotes Resistance to Androgen-Receptor Antagonists and Androgen Deprivation in Prostate Cancer // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 29, No. 8. – P. 2355–2370.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.068
39. He S., Deng Y., Liao Y., Li X., Liu J., Yao S. CREB5 promotes tumor cell invasion and correlates with poor prognosis in epithelial ovarian cancer // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 14, No. 6. – P. 8156–8161. DOI: 10.3892/ol.2017.7234
40. Wu Z., Wang X., Wu H., Du S., Wang Z., Xie S., Zhang R., Chen G., Chen H. Identification of CREB5 as a prognostic and immunotherapeutic biomarker in glioma through multi-omics pan-cancer analysis // *Comput Biol Med.* – 2024. – Vol. 173. – P. 108307. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.108307
41. Pereira N.L., Rihal C.S., So D.Y.F., Rosenberg Y., Lennon R.J., Mathew V., Goodman S.G., Weinsilboum R.M., Wang L., Baudhuin L.M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y.P., Geller N., Bailey K., Farkouh M.E. Clopidogrel Pharmacogenetics // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2019. – Vol. 12, No. 4. – P. e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811
42. Matschinsky F.M. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 3. – P. S394–S404. DOI: 10.2337/diabetes.51.2007.s394
43. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Петеркова В.А., Дедов И.И. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии.* – 2015. – Т. 61, № 5. С. 14–25. DOI: 10.14341/probl201561514-25. EDN: VLIJVV
44. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 145–154. DOI: 10.14341/DM12819. EDN: VRYALM
45. Ferreira J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, No. 7. – P. 798–813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376
46. Lucas J.A., Schmidt T.M. Cellular properties of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells during postnatal development // *Neural Dev.* – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 8. DOI: 10.1186/s13064-019-0132-2
47. Kolpakov M.A., Tilley D.G., Sabri A. Gαq Signaling in the Regulation of Autophagy and Heart Failure // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69, No. 4. – P. 212–214. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000471
48. Rusu L., Andreeva A., Visintine D.J., Kim K., Vogel S.M., Stojanovic-Terpo A., Chernaya O., Liu G., Bakhshi F.R., Haberichter S.L., Iwanari H., Kusano-Arai O., Suzuki N., Hamakubo T., Kozasa T., Cho J., Du X., Minshall R.D. G protein-dependent basal and evoked endothelial cell vWF secretion // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, No. 3. – P. 442–450. DOI: 10.1182/blood-2013-03-489351
49. Li X., Zhang G., Cao X. The Function and Regulation of Platelet P2Y12 Receptor // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2023. – Vol. 37, No. 1. – P. 199–216. DOI: 10.1007/s10557-021-07229-4
50. Cattaneo M. P2Y12 receptors: structure and function // *J Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. S10–S16. DOI: 10.1111/jth.12952
51. Kauskot A., Di Michele M., Loyen S., Freson K., Verhamme P., Hoylaerts M.F. A novel mechanism of sustained platelet αIIbβ3 activation via PEAR1 // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, No. 17. – P. 4056–4065. DOI: 10.1182/blood-2011-11-392787
52. Archer S.N., Schmidt C., Vandewalle G., Dijk D.J. Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health // *Sleep Med Rev.* – 2018. – Vol. 40. – P. 109–126. DOI: 10.1016/j.smr.2017.10.008
53. Wang X., Yan D., Teng M., Fan J., Zhou C., Li D., Qiu G., Sun X., Li T., Xing T., Tang H., Peng X., Peng Z. Reduced expression of PER3 is associated with

- incidence and development of colon cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19, No. 9. – P. 3081–3088. DOI: 10.1245/s10434-012-2279-5
54. Hinoura T., Mukai S., Kamoto T., Kuroda Y. PER3 polymorphisms and their association with prostate cancer risk in Japanese men // *J Prev Med Hyg.* – 2021. – Vol. 62, No. 2. – P. E489–E495. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1865
55. Zheng N., Yin F., Yu Q., Zhong J., Yang J., Xu Z., Su J., Chen X. Associations of PER3 polymorphisms with clopidogrel resistance among Chinese Han people treated with clopidogrel // *J Clin Lab Anal.* – 2021. – Vol. 35, No. 4. – P. e23713. DOI: 10.1002/jcla.23713
56. Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеенко Т.В., Шапаронов М.И., Боровков И.М. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 5–10. DOI: 10.15690/vramn764. EDN: YFYIPX
57. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Аристарин М.А. Взаимосвязь полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 с выраженностью атеросклероза и течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 230. EDN: SBLSZB
58. Tanaka K., Matsumoto S., Ainiding G., Nakahara I., Nishi H., Hashimoto T., Ohta T., Sadamasa N., Ishibashi R., Gomi M., Saka M., Miyata H., Watanabe S., Okata T., Sonoda K., Koge J., Iinuma K.M., Furuta K., Nagata I., Matsuo K., Matsushita T., Isobe N., Yamasaki R., Kira J.I. PON1 Q192R is associated with high platelet reactivity with clopidogrel in patients undergoing elective neurointervention: A prospective single-center cohort study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No. 8. – P. e0254067. DOI: 10.1371/journal.pone.0254067
59. Weyer K., Glerup S. Placental regulation of peptide hormone and growth factor activity by proMBP // *Biol Reprod.* – 2011. – Vol. 84, No. 6. – P. 1077–1086. DOI: 10.1095/biolreprod.110.090209
60. Hornick E.L., Bishop G.A. TRAF3: Guardian of T lymphocyte functions // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1129251. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129251
61. Whillock A.L., Ybarra T.K., Bishop G.A. TNF receptor-associated factor 3 restrains B-cell receptor signaling in normal and malignant B cells // *J Biol Chem.* – 2021. – Vol. 296. – P. 100465. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100465
62. Bishop G.A., Stunz L.L., Hostager B.S. TRAF3 as a Multifaceted Regulator of B Lymphocyte Survival and Activation // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2161. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02161
63. Rae W., Sowerby J.M., Verhoeven D., Youssef M., Kotagiri P., Savinykh N., Coomber E.L., Boneparth A., Chan A., Gong C., Jansen M.H., du Long R., Santilli G., Simeoni I., Stephens J., Wu K., Zinicola M., Allen H.L., Baxendale H., Kumararatne D., Gkrania-Klotsas E., Scheffler Mendoza S.C., Yamazaki-Nakashimada M.A., Ruiz L.B., Rojas-Maruri C.M., Lugo Reyes S.O., Lyons P.A., Williams A.P., Hodson D.J., Bishop G.A., Thrasher A.J., Thomas D.C., Murphy M.P., Vyse T.J., Milner J.D., Kuijpers T.W., Smith K.G.C. Immunodeficiency, autoimmunity, and increased risk of B cell malignancy in humans with TRAF3 mutations // *Sci Immunol.* – 2022. – Vol. 7, No. 74. – P. eabn3800. DOI: 10.1126/sciimmunol.abn3800
64. Pahl A. Thromboxane-A Synthase // *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference.* – 2008. – P. 1–6.
65. Peng J., Lu F., Zhong M., Zhao Y., Wang Z., Zhang W. TBXAS1 Gene Polymorphism Is Associated with the Risk of Ischemic Stroke of Metabolic Syndrome in a Chinese Han Population // *Dis Markers.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 9717510. DOI: 10.1155/2022/9717510
66. Geneviève D., Proulle V., Isidor B., Bellais S., Serre V., Djouadi F., Picard C., Vignon-Savoye C., Bader-Meunier B., Blanche S., de Vernejoul M.C., Legeai-Mallet L., Fischer A.M., Le Merrer M., Dreyfus M., Gaussem P., Munnich A., Cormier-Daire V. Thromboxane synthase mutations in an increased bone density disorder (Ghosal syndrome) // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40, No. 3. – P. 284–286. DOI: 10.1038/ng.2007.66
67. Calderon B.M., Conn G.L. Human noncoding RNA 886 (nc886) adopts two structurally distinct conformers that are functionally opposing regulators of PKR // *RNA.* – 2017. – Vol. 23, No. 4. – P. 557–566. DOI: 10.1261/rna.060269.116
68. Treppendahl M., Qiu X., Sogaard A., Yang X., Nandrup-Bus C., Hother C., Andersen M., Kjeldsen L., Möllgård L., Hellström-Lindberg E., Jendholm J., Porse B., Jones P., Liang G., Grønbæk K. Allelic methylation levels of the noncoding VTRNA2-1 located on chromosome 5q31.1 predict outcome in AML // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, No. 1. – P. 206–216. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362541
69. Kong L., Zhao Q., Wang Y., Zhou P., Zou B., Zhang Y. Regulation of p53 expression and apoptosis by vault RNA2-1-5p in cervical cancer cells // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, No. 30. – P. 28371–28388. DOI: 10.18632/oncotarget.4948
70. Schuette C., Steffens D., Witkowski M., Stellbaum C., Bobbert P., Schultheiss H.P., Rauch U. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 15. DOI: 10.1186/s12933-015-0182-7
71. Xiang Q., Zhou S., Lewis J.P., Shuldiner A.R., Ren G., Cui Y. Genetic Variants of PEAR1 are Associated with Platelet Function and Antiplatelet Drug Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, No. 44. – P. 6815–6827. DOI: 10.2174/1381612823666170817122043
72. Li M., Hu Y., Wen Z., Li H., Hu X., Zhang Y., Zhang Z., Xiao J., Tang J., Chen X. Association of PEAR1 rs12041331 polymorphism and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese volunteers // *Xenobiotica.* – 2017. – Vol. 47, No. 12. – P. 1130–1138. DOI: 10.1080/00498254.2016.1271962
73. Zhang Y.J., Li D.J., Li Z.Y., Hu X.L., Li H., Ma Q.L., Chen X.P. Influence of genetic polymorphisms in P2Y12 receptor signaling pathway on antiplatelet response to clopidogrel in coronary heart disease // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 575. DOI: 10.1186/s12872-022-02988-w
74. Steiger H., Booij L., Kahan E., McGregor K., Thaler L., Fletcher E., Labbe A., Joob R., Israël M., Szyf M., Agellon L.B., Gauvin L., St-Hilaire A., Rossi E. A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women // *J Psychiatry Neurosci.* – 2019. – Vol. 44, No. 3. – P. 205–213. DOI: 10.1503/jpn.170242

АВТОРЫ

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Денисенко Наталья Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры

клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID: 0000-0003-3278-5941. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; академик РАН ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru