

На правах рукописи

КОНОНОВ СТАНИСЛАВ ИГОРЕВИЧ

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ У
БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Курск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Маль Галина Сергеевна**
доктор медицинских наук, профессор **Полоников Алексей Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Бубнова Марина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, руководитель отдела

Уразгильдеева Сорейя Асафовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, научно-клинический отдел атеросклероза (центр атеросклероза и нарушений липидного обмена) научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Сараев Игорь Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В Российской Федерации порядка 48% смертей связаны с болезнями системы кровообращения, а 53% из них составляют умершие от ИБС (Росстат, 2017). Ведущим процессом в патогенезе ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий (Lüscher T.F., 2015). В основе развития атеросклероза сосудов различной локализации, в том числе и коронарных артерий, лежат нарушения липидного обмена (Бубнова М.Г., 2018, Blackburn H., 2017). Препаратами выбора в терапии дислипидемии и ИБС являются статины – ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктазы, снижающие образование холестерина в печени (Soko N.D., 2016). По данным рандомизированных исследований, снижение уровня ХС ЛНП на каждый ммоль/л при лечении статинами обуславливает снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25% (за каждый год) после первого года терапии (Collins R., 2016), тем не менее, даже при лечении розувастатином – высокоэффективным статином IV поколения, от 6.4 до 12.7% пациентов не достигают целевых уровней липидов плазмы крови (Harley C.R., 2007, 2008). Индивидуальные различия в лекарственном ответе обусловлены генетически-детерминированными особенностями распределения, метаболизма и фармакодинамики статинов (Сычев Д.А., 2013, Postmus I., 2014, Alfonsi J.E., 2016, Soko N.D., 2016, Kumar D., 2018). Прогнозирование эффективности и безопасности терапии статинами может быть реализовано на основе анализа фармакогенетических данных – оценке генетических предикторов ответа на лекарственную терапию с последующим выбором или коррекцией препарата и (или) его дозы (Kumar D., 2018).

Степень разработанности темы исследования

Среди лекарственных препаратов группы статинов розувастатин обладает более выраженным гиполипидемическим эффектом по сравнению со статинами предшествующих поколений (Уразгильдеева С.А., 2016) и способен снижать толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с дислипидемией (Crouse J.R. 3rd, 2007). Индивидуальные особенности ответа на лечение розувастатином изучались в фармакогенетических исследованиях, наиболее крупное из которых проводилось среди участников исследования JUPITER (включалось 6989 лиц европейского происхождения), в котором были подтверждены ассоциации ряда полиморфных вариантов генов (*SLCO1B1* и *LDLR*) с гиполипидемическим эффектом розувастатина, ранее установленные в отношении статинов предыдущих поколений, а также ряд новых ассоциаций с полиморфными вариантами генов *PCSK9*, *ABCG2*, *LPA*, *APOE*, *MYLIP* (Chasman D.I., 2012, Chu A.Y., 2015). Несмотря на немалое количество данных, полученных исследователями в области фармакогенетики розувастатина (Chasman D.I., 2012, Alfonsi J.E., 2016, Soko N.D., 2016, Lee

Н.К., 2013, Peng K.W., 2015, Rafeeq M.M., 2018 и др.), для исследованных полиморфных вариантов генов установлены ассоциации только с гиполипидемическим действием розувастатина, но не проводилось исследований по анализу их взаимосвязи с динамикой изменения сосудистой стенки. Технологии внедрения фармакогенетики статинов в клиническую практику остаются дискуссионными и требуют уточнения и дальнейшего изучения, которое продолжается в настоящее время (Bottorff M.B., 2017, Vassy J.L., 2018).

Комплексных исследований, направленных на одновременную оценку широкого спектра генетических маркеров, липидных показателей в динамике, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, риска развития ИБС и эффективности гиполипидемической терапии розувастатином до настоящего времени не проводилось. Применение вышеописанного подхода обеспечит понимание индивидуальных генетических особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, что, в свою очередь, расширит возможности использования персонализированного подхода к гиполипидемической терапии с использованием прогнозирования ответа на лечение. Таким образом, эффект медикаментозного вмешательства будет достигнут в более короткие сроки, что окажет благоприятное влияние на прогноз больных ишемической болезнью сердца, а также улучшит безопасность проводимой терапии.

Цель работы

Провести комплексную фармакогенетическую оценку эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров.

Задачи исследования

1. Провести динамическую оценку состояния липид-транспортной системы и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ИБС на фоне терапии розувастатином.
2. Оценить эффективность гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров.
3. Охарактеризовать динамику изменения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных ИБС под влиянием терапии розувастатином в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров.
4. Исследовать ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с риском развития ИБС у жителей Центральной России.

5. Разработать рекомендации по оптимизации гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС с учетом генетического тестирования полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые проведен комплексный анализ влияния полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров на эффективность гиполипидемической терапии розувастатином и динамику изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Впервые у больных ИБС были сопоставлены влияния полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (rs10455872 гена *LPA*, rs11672123 и rs6511872 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs7412 гена *APOE*, rs69224995 и rs3757354 гена *MYLIP*) и генов мембранных транспортеров, участвующих в фармакокинетике препарата (rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*, rs11672123 и rs4149056 гена *SLCO1B1*) на эффективность гиполипидемической терапии розувастатином. Впервые установлена связь гиполипидемического эффекта розувастатина с полиморфизмом rs445925 гена *APOC1*; установлена взаимосвязь вариантов гена *ABCG2* с режимом дозирования розувастатина при коррекции атерогенных изменений липидного обмена у больных ИБС.

Впервые установлена связь динамики изменения толщины комплекса интима-медиа под влиянием терапии розувастатином у больных ИБС с носительством полиморфных вариантов генов *LDLR* (rs6511720), *APOC1* (rs445925), *APOE* (rs7412), *MYLIP* (rs6924995, rs3757354), *SLCO1B1* (rs12317268, rs4149056). Впервые установлена ассоциация полиморфных вариантов генов *MYLIP* (rs6924995, rs3757354), *ABCG2* (rs2199936, rs1481012), *SLCO1B1* (rs12317268) с риском развития ИБС; ассоциация rs11672123 гена *LDLR*, полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях; rs11672123 гена *LDLR* и rs4149056 гена *SLCO1B1* с инфарктом миокарда.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в раскрытии механизмов индивидуального лекарственного ответа пациентов с ИБС на терапию розувастатином в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (*LPA*, *LDLR*, *APOC1*, *APOE*, *MYLIP*) и мембранных транспортеров (*ABCG2*, *SLCO1B1*).

Практическая значимость работы заключается в возможности применения индивидуализированной терапии ИБС, с учетом наличия полиморфных вариантов генов, усиливающих или ослабляющих гиполипидемический эффект розувастатина, открывая возможности индивидуального выбора дозового режима препарата.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Более высокая эффективность гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС отмечается у носителей генотипов T/T rs6511720 гена *LDLR*, G/A и A/A rs445925 гена *APOC1*, T/T rs7412 гена *APOE*, A/G и G/G rs6924995 гена *MYLIP*, G/A и A/A rs2199936 и A/G и G/G rs1481012 гена *ABCG2*, A/G и G/G rs12317268 и T/C и C/C rs4149056 гена *SLCO1B1*, а более низкая эффективность – у носителей генотипов A/G и G/G rs10455872 гена *LPA*, G/A и A/A rs11672123 гена *LDLR* и генотипа T/T rs3757354 гена *MYLIP*.
2. Полиморфные варианты генов-регуляторов липидного обмена (rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs7412 гена *APOE*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP*) и мембранных транспортеров (rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*, rs12317268 гена *SLCO1B1*) с одной стороны связаны с риском развития ИБС, с другой – связаны с разнонаправленным эффектом на динамику изменений липидного спектра у больных ИБС на фоне лечения розувастатином.
3. На фоне терапии розувастатином у больных ИБС значимыми предикторами динамики снижения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий являются полиморфные варианты генов-регуляторов липидного обмена (rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs7412 гена *APOE*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP*) и мембранных транспортеров (rs12317268 и rs4149056 гена *SLCO1B1*).
4. Генотип G/G rs2199936 и генотип A/A rs1481012 гена *ABCG2* ассоциированы с высокими дозами розувастатина (20 мг и более), а генотипы G/A rs2199936 и генотип A/G rs1481012 гена *ABCG2* – с низкими дозами препарата (5-10 мг) при коррекции атерогенных изменений липидного обмена у больных ИБС.

Апробация диссертации и публикации

По результатам настоящего исследования опубликовано 13 печатных работ, включающих 4 статьи в журналах, определенных перечнем ВАК РФ.

Результаты исследования доложены и обсуждены на пленарном заседании 82-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2017), III международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству» (Пятигорск, 2017), Международном медицинском социокультурном форуме «Современные подходы к повышению эффективности обеспечения национальных систем здравоохранения квалифицированными специалистами» в рамках Декады международной медицинской науки и образования (Курск, 2018), XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» (Тверь, 2018).

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 28.02.2019 г. на базе Курского государственного медицинского университета. По итогам предварительной экспертизы диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад соискателя

Автором выбрано направление исследования, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, проведен набор пациентов, выработаны схемы лечения, выполнены основные диагностические исследования: исследование липидного состава крови, ультразвуковое исследование брахицефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, выделение ДНК из крови пациентов и генотипирование по исследованным полиморфным вариантам генов. Выполнена статистическая обработка данных, анализ и трактовка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. В материалах статей и тезисов, опубликованных по теме диссертации, в том числе в изданиях, определенных ВАК, личный вклад автора составил 85-90%.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ОБУЗ «Глушковская центральная районная больница» комитета здравоохранения Курской области, ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» комитета здравоохранения Курской области, в учебный процесс кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Объем и структура диссертации

Настоящая диссертация изложена на 188 страницах текста компьютерного набора, иллюстрированного 32 таблицами и 6 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего в себя 186 источников, из них – 36 отечественных и 150 – зарубежных, приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены пациенты, проходившие стационарное лечение в кардиологическом отделении областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Скрининг пациентов проходил с июня 2015 г. по сентябрь 2017 г. Дизайн исследования и информированное согласие пациента были одобрены Региональным этическим комитетом при ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 11.05.2015 г.).

Под наблюдением находилось 117 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с наличием дислипидемии. Средний

возраст больных на момент включения в исследование составлял 61.0 ± 7.25 года, по половому составу преобладали мужчины (73%), женщины были в состоянии менопаузы. Диагноз ИБС и функциональный класс стабильной стенокардии был подтвержден клинически (согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), а также по данным суточного мониторирования ЭКГ. По ФК стабильной стенокардии пациенты распределились в соотношении: 22.2% пациентов с II ФК и 77.8% – с III ФК. Диагноз дислипидемии верифицировался по состоянию биохимического статуса липид-транспортной системы согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (Российское кардиологическое общество, 2012). При поступлении в отделение всем пациентам назначалась комплексная терапия в соответствии со стандартом лечения стабильной стенокардии напряжения.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: мужчины и женщины в возрасте 40-70 лет, наличие ИБС, стабильной стенокардии напряжения II-III ФК, наличие дислипидемии (уровень ОХС > 4.0 ммоль/л, ХС ЛНП > 1.8 ммоль/л), отсутствие систематического приема статинов не позднее, чем за 3 месяца до момента включения в исследование, отсутствие противопоказаний к терапии статинами, наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения из исследования: индивидуальная непереносимость статинов, побочные эффекты от проводимой терапии, а также состояния, способствующие их развитию: повышение уровня аминотрансфераз выше 3-х верхних границ нормы; алкоголизм, наличие миопатии, почечная недостаточность с клиренсом креатинина < 30 мл/мин (для доз до 30 мг/сутки), < 60 мл/мин (для доз 30 и более мг/сутки), эндокринная патология, стенокардия напряжения IV ФК, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность выше IIА стадии по классификации Василенко-Стражеско, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, отказ пациента от проводимого лечения.

Дизайн работы представлял собой открытое проспективное исследование. Всем пациентам назначался розувастатин в стартовой дозе 5 мг с последовательным повышением дозы до 10-20-40 мг/сутки. Критерием эффективности лечения служило достижение целевых уровней ОХС < 4.0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л через 4 недели от начала терапии и после каждого последующего повышения дозы препарата. Основные методы исследования включали в себя: определение липидного состава крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) (каждые 4 недели до окончания титрации дозы, 6 месяцев, 12 месяцев исследования); биохимическое исследование крови (определение уровней АсТ, АлТ, креатинина – на момент включения в исследование, через 6 и 12 месяцев исследования, во время титрации дозы; КФК – на момент включения, затем при наличии жалоб на боли в мышцах); ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов (определение атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии, толщины комплекса

интима-медиа общей сонной артерии, использовались показатели: максимальная ТИМ – максимальное значение из ТИМ правой и левой ОСА, средняя ТИМ – среднее арифметическое показателей справа и слева на момент включения, динамика данных показателей по прошествии 6 и 12 месяцев наблюдения); молекулярно-генетические методы (экстракция ДНК из крови, детекция полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (*LPA* (rs10455872), *LDLR* (rs11672123 и rs6511720), *APOC1* (rs445925), *APOE* (rs7412), *MYLIP* (rs3757354 и rs6924995) и мембранных транспортеров (*ABCG2* (rs1481012 и rs2199936), *SLCO1B1* (rs12317268 и rs4149056) мультиплексным генотипированием).

Для установления ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС, а также для оценки ассоциаций со стартовыми показателями липидного обмена дополнительно были использованы образцы ДНК (1700 образцов) и фенотипические данные НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов SNPStats, StatSoft Statistica 10.0, Microsoft Excel 2016. При анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов тестировались генетические модели: доминантная, рецессивная, кодоминантная, сверхдоминантная и аддитивная. Вносилась поправка на пол, возраст, индекс массы тела, для ассоциаций с уровнями липидов плазмы крови и ТИМ в динамике – также на дозу розувастатина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика состояния липид-транспортной системы и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ИБС при коррекции розувастатином

За время наблюдения изменение уровня ОХС составило (представлены медиана и интерквартильный размах соответственно через 1, 6, 12 месяцев терапии): -28.57 (-38.48--19.84) %, -36.80 (-44.84--27.80) %, -35.87 (-43.17--29.47) %; уровня ХС ЛНП – -41.45 (-53.53--29.06) %, -52.53 (-60.38--40.63) % и -50.00 (-60.26--40.09) %; уровня ТГ – -14.71 (-38.25-0.69) %, -17.41 (-37.13--2.78) % и -24.15 (-39.26--5.62) % ($p < 0.0001$ для всех приведенных результатов согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений). Уровень ХС ЛВП статистически значимо не изменился ($p = 0.42, 0.16$ и 0.87 соответственно). За время наблюдения целевого уровня ОХС достигли 95.7% пациентов, ХС ЛНП – 94% больных, большинству больных (72.65%) для этого потребовалась доза розувастатина 10-20 мг. Доля пациентов, достигших целевых показателей липидного обмена согласуется с данными литературы – в исследованиях с периодом наблюдения 12 месяцев, целевых уровней ХС ЛНП при лечении розувастатином достигали 87.3-93.6% пациентов (Harley S.R., 2007, 2008). Средняя доза, потребовавшаяся пациентам для достижения целевых уровней ХС ЛНП по завершении периода титрования дозы, составила 16.09 ± 0.82 мг, что согласуется с данными исследования COSMOS, где средняя доза составила 16.9 мг. В приведенном исследовании

использовался дизайн с титрацией дозы розувастатина и контролем липидных параметров 1 раз в 4 недели, что аналогично настоящему исследованию (Kawashiri M.A., 2013).

Максимальная толщина комплекса интима-медиа (данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха) за 6 месяцев терапии снизилась на 0.10 (-0.20-0) мм ($p < 0.0001$ согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений), за 12 месяцев – на 0.10 (-0.25-0) мм ($p < 0.0001$). Средняя ТИМ за 6 месяцев терапии снизилась на 0.05 (-0.15-0.07) мм ($p = 0.025$), за 12 – на 0.07 (-0.15-0.02) мм ($p < 0.0001$). Полученные данные о регрессе ТИМ согласуются с данными исследования METEOR, впервые доказавшего возможность уменьшения ТИМ при терапии розувастатином пациентов с дислипидемией (Crouse J.R. 3rd, 2007).

Характеристика клинического статуса больных ИБС и оценка безопасности лечения розувастатином

Сердечно-сосудистые осложнения за общее время наблюдения в 12 месяцев развились у 8 пациентов, среди них у 7 пациентов (в 87.5% случаев всех осложнений) имело место прогрессирование стенокардии, у 1 пациента (12.5% случаев всех осложнений) развилась полная атриовентрикулярная блокада, потребовавшая имплантации электрокардиостимулятора. На момент развития осложнений, 3 пациентов (37.5% случаев всех осложнений) не достигли целевого уровня ХС ЛНП. Связи между развитием осложнений у пациентов с ИБС при лечении розувастатином и полиморфными вариантами генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров установлено не было.

Применение розувастатина за время наблюдения не сопровождалось гепатотоксическим эффектом (ни у одного пациента не было зарегистрировано повышения уровней аспартат- и аланинаминотрансферазы выше 3-х верхних границ нормы). Развития миопатии с повышением уровня КФК выше нормального уровня за время исследования зарегистрировано не было. Отсутствие случаев миопатии с повышением уровня КФК подтверждает более высокую безопасность терапии розувастатином в сравнении со статинами предыдущих поколений (Драпкина О.М., 2015).

Характеристика частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов генов липидного обмена и мембранных транспортеров у больных ИБС жителей Центральной России

Сравнение частот аллелей в исследуемой популяции (жители Центральной России) проводилось с популяциями Европы и Восточной Азии, в которых выполнялись фармакогенетические исследования розувастатина (Lee H.K., 2013, Postmus I., 2014, Alfonsi J.E., 2016).

Частоты минорных аллелей жителей Центральной России отличались от частот жителей Европы по следующим полиморфным вариантам: rs445925 гена *APOC1* ($p < 0.00001$), rs6924995 ($p = 0.0087$) и rs3757354 ($p = 0.0024$) гена *MYLIP* и rs4149056 гена *SLCO1B1* ($p = 0.0375$).

Частоты минорных аллелей жителей Центральной России отличались от частот жителей Восточной Азии по следующим полиморфным вариантам: rs10455872 гена *LPA* ($p=0.0001$), rs6511720 гена *LDLR* ($p=0.0001$), rs445925 гена *APOC1* ($p<0.00001$), rs6924995 ($p<0.00001$) и rs3757354 ($p=0.0372$) гена *MYLIP*, rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2* (в обоих случаях $p<0.00001$), rs12317268 ($p<0.00001$) и rs4149056 ($p=0.0004$) гена *SLCO1B1*. Различия в частотах аллелей могут объяснять межпопуляционные различия в эффективности розувастатина у больных ИБС.

Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга выявлено для полиморфного варианта rs10455872 гена *LPA*, что связано со снижением уровня наблюдаемой гетерозиготности ($p=0.0004$). Для варианта rs445925 гена *APOC1* отклонение от равновесия Харди-Вайнберга вызвано повышением наблюдаемого уровня гетерозиготности по сравнению с ожидаемым уровнем ($p=0.0240$).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с риском развития ИБС у жителей Центральной России

В отношении полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена, повышение риска ИБС было характерно для гетерозигот по вариантам rs6511720 гена *LDLR* и rs445925 гена *APOC1*, а также для гомозигот по редкому аллелю Т rs3757354 гена *MYLIP*. Более низкий риск ИБС был характерен для носителей минорного аллеля Т rs7412 гена *APOE* и гетерозигот по варианту rs6924995 гена *MYLIP*. Гены мембранных транспортеров также оказывали влияние на риск развития ИБС. Более высокий риск заболевания был характерен для гомозигот по минорному аллелю А rs2199936 гена *ABCG2*, гомозигот по минорному аллелю G rs1481012 того же гена *ABCG2* и гомозигот по минорному аллелю G rs12317268 гена *SLCO1B1*. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частоты генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров у пациентов, страдающих ИБС и здоровых жителей Центральной России

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Здоровые (n=709), n (%) ¹	Больные (n=991), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	<i>P</i> ³
Гены-регуляторы липидного обмена					
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	661 (93.5%)	922 (93.1%)	1.00	0.13
	A/G	46 (6.5%)	64 (6.5%)	1.00 (0.67-1.47)	
	G/G	0 (0%)	4 (0.4%)	-	
<i>LDLR</i> rs11672123	G/G	573 (81%)	827 (83.6%)	1.00	0.17
	G/A	130 (18.4%)	156 (15.8%)	0.83 (0.65-1.08)	
	A/A	4 (0.6%)	6 (0.6%)	1.02 (0.29-3.65)	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	652 (92.3%)	840 (85.1%)	1.00	<0.0001
	G/T	50 (7.1%)	143 (14.5%)	2.22 (1.58-3.11)	

	T/T	4 (0.6%)	4 (0.4%)	0.77 (0.19-3.11)	
<i>APOC1</i> rs445925	G/G	358 (84%)	625 (73.6%)	1.00	<0.0001
	G/A	60 (14.1%)	213 (25.1%)	2.27 (1.64-3.13)	
	A/A	8 (1.9%)	11 (1.3%)	0.97 (0.37-2.51)	
<i>APOE</i> rs7412	C/C	80 (74.1%)	474 (84.5%)	1.00	0.013
	C/T	25 (23.1%)	74 (13.2%)	0.51 (0.30-0.87)	
	T/T	3 (2.8%)	13 (2.3%)	0.56 (0.15-2.13)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	345 (48.8%)	522 (52.9%)	1.00	0.016
	A/G	315 (44.5%)	382 (38.7%)	0.80 (0.66-0.98)	
	G/G	47 (6.7%)	83 (8.4%)	1.17 (0.80-1.72)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	357 (50.5%)	453 (45.8%)	1.00	0.0003
	C/T	309 (43.7%)	430 (43.5%)	1.09 (0.89-1.34)	
	T/T	41 (5.8%)	106 (10.7%)	2.04 (1.39-3.00)	
Гены мембранных транспортеров					
<i>ABCG2</i> rs2199936	G/G	609 (86.1%)	819 (84%)	1.00	0.016
	G/A	96 (13.6%)	143 (14.7%)	1.11 (0.84-1.47)	
	A/A	2 (0.3%)	13 (1.3%)	4.78 (1.07-21.26)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	575 (81.4%)	809 (81.9%)	1.00	0.0035
	A/G	130 (18.4%)	166 (16.8%)	0.91 (0.71-1.17)	
	G/G	1 (0.1%)	13 (1.3%)	9.14 (1.20-69.92)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	387 (60.9%)	569 (57.8%)	1.00	0.0019
	A/G	233 (36.6%)	360 (36.6%)	1.06 (0.86-1.31)	
	G/G	16 (2.5%)	55 (5.6%)	2.38 (1.34-4.22)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	T/T	397 (56.4%)	588 (59.5%)	1.00	0.13
	C/T	274 (38.9%)	350 (35.4%)	0.86 (0.70-1.06)	
	C/C	33 (4.7%)	51 (5.2%)	1.05 (0.66-1.65)	
¹ Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами					
² Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст					
³ Уровень статистической значимости по данным логистического регрессионного анализа					

Из полученных в настоящем исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов, rs6511720 гена *LDLR* известен своей связью с риском ИБС (Fairwozy R.H., 2016), который повышен в случае носительства аллеля G «дикого» типа. В настоящем исследовании повышение риска отмечено у гетерозигот, что может быть связано с низкой частотой гомозигот по редкому аллелю T. Подтверждена ассоциация полиморфного варианта rs445925 гена *APOC1* (Bis J.C., 2011) и rs7412 гена *APOE* с риском развития ИБС (Dergunov A.D., 2011). Связь вариантов гена *MYLIP* (rs6924995, rs3757354) с риском развития ИБС в настоящем исследовании установлена впервые, также, как и ассоциации полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров.

**Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов
липидного обмена и мембранных транспортеров с
атеросклеротическими бляшками в сонных артериях и инфарктом
миокарда у больных ИБС**

Носительство генотипа G/A rs11672123 гена *LDLR* было ассоциировано с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях (OR=3.32 95% CI 1.12-9.87, p=0.03) и перенесенным инфарктом миокарда (OR=4.51 95% CI 1.24-16.40, p=0.013). Носительство генотипа A/G rs12317268 и генотипа T/C rs4149056 гена *SLCO1B1* было ассоциировано с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях (OR=3.16 95% CI 1.21-8.26, p=0.016 для первого и OR=2.83 95% CI 1.11-7.19, p=0.027 – для второго варианта). Носительство генотипа C/C rs4149056 было связано со снижением частоты инфаркта миокарда (OR=0.46 95% CI 0.21-0.99, p=0.042). Данные результаты получены впервые и в литературе не освещены.

Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС

Связь полиморфных вариантов генов со стартовыми уровнями липидов

Среди генов-регуляторов липидного обмена, полиморфный вариант rs10455872 гена *LPA* был ассоциирован со стартовыми уровнями ОХС (p=0.007), ХС ЛНП (p=0.015) и ТГ (p=0.012). Более низкий уровень ОХС и ХС ЛНП был характерен для гетерозигот, а более высокий уровень триглицеридов – для гомозигот по минорному аллелю G. Гетерозиготы по полиморфному варианту rs11672123 гена *LDLR* имели более низкие стартовые уровни ОХС (p=0.038), а все носители минорного аллеля A – более низкие уровни ХС ЛНП (p=0.043). Полиморфный вариант rs6511720 гена *LDLR* был связан только со стартовыми уровнями ТГ в виде более высоких уровней у гомозигот по вариантному аллелю T (p=0.0013). Сходный результат в виде более высоких уровней ТГ у гомозигот по вариантному аллелю A (p=0.0011) получен для rs445925 гена *APOC1*. Полиморфный вариант гена *MYLIP* rs6924995 был связан со стартовыми уровнями ОХС и ХС ЛНП (p=0.0086 и 0.0083 соответственно), которые были выше у носителей минорного аллеля G. Другой полиморфный вариант гена *MYLIP* rs3757354 был ассоциирован только со стартовым уровнем ОХС, который был ниже у гомозигот по аллельному варианту T (p=0.011). Вариант гена *APOE* rs7412 был ассоциирован со стартовым уровнем ОХС – более высокий уровень имел место у гомозигот T/T (p=0.049).

Среди генов мембранных транспортеров, полиморфный вариант rs2199936 гена *ABCG2* был связан со стартовым уровнем ХС ЛВП в виде более высоких уровней у гомозигот по минорному аллелю A (p=0.04). Другой полиморфный вариант гена *ABCG2* rs1481012 был также связан со стартовым уровнем ХС ЛВП, более высокий уровень был характерен для гомозигот по редкому аллелю G (p=0.04). Оба полиморфных варианта гена *SLCO1B1* – rs12317268 и rs4149056 были ассоциированы со стартовым уровнем ХС ЛНП в виде более высокого уровня у гомозигот по редким аллелям (p=0.01 и 0.0095 для первого и второго вариантов).

Связь полиморфных вариантов генов с динамикой изменения уровня ОХС

Ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров устанавливались с динамикой изменения уровней липидов, выраженной в абсолютных значениях (ммоль/л) и в процентах от исходного уровня.

Ассоциация с динамикой уровня ОХС плазмы крови была характерна для всех исследованных полиморфных вариантов генов. Ослабленный гипополипидемический эффект в отношении ОХС имел место у носителей генотипов G/G и A/G rs10455872 гена *LPA* через 6 (ассоциация с динамикой в ммоль/л и в процентах, $p=0.018$ и 0.022) и 12 месяцев терапии (ассоциация с динамикой в ммоль/л и в процентах, $p=0.0085$ и 0.0052); носителей генотипа A/A rs11672123 гена *LDLR* через 1 месяц терапии (ассоциация с динамикой в абсолютных и относительных значениях, $p=0.0021$ и 0.0024); носителей генотипа T/T rs3757354 гена *MYLIP* по прошествии 1 ($p=0.034$) и 6 месяцев терапии ($p=0.045$, в обоих случаях связь с динамикой в ммоль/л).

Усиленный гипополипидемический эффект розувастатина проявлялся у пациентов с генотипом A/A rs445925 гена *APOC1* по прошествии 6 месяцев терапии ($p=0.022$ и 0.016 для ассоциации с динамикой в абсолютных числах и процентах), и 12 месяцев наблюдения у носителей минорного аллеля A ($p=0.031$ для ассоциации с динамикой в абсолютных числах); T/T rs6511720 гена *LDLR* через 1 месяц терапии ($p=0.0008$ и 0.02 для ассоциации с динамикой в абсолютных и относительных значениях) и 12 месяцев ($p=0.045$ для ассоциации с динамикой в абсолютных числах); T/T rs7412 гена *APOE* по прошествии 1 месяца терапии ($p=0.0022$ и 0.015 для ассоциации с динамикой в абсолютных и относительных значениях) и 12 месяцев ($p=0.037$, связь с динамикой в ммоль/л); A/G и G/G rs6924995 гена *MYLIP* через 12 месяцев терапии ($p=0.032$ для ассоциации с динамикой в абсолютных числах).

Среди генов мембранных транспортеров, усиление гипополипидемического эффекта розувастатина было характерно для всех полиморфных вариантов генов: носителей генотипов A/A и G/A rs2199936 ($p=0.045$ и 0.014 для связи с динамикой в ммоль/л и процентах) и генотипов G/G и A/G rs1481012 гена *ABCG2* по итогам 1 месяца терапии ($p=0.014$ для ассоциации с динамикой в процентах); носителей минорного аллеля G rs12317268 гена *SLCO1B1* по итогам 1 ($p=0.028$ и 0.049 для связи с динамикой в ммоль/л и процентах) и гомозигот G/G по итогам 6 месяцев наблюдения ($p=0.034$, связь с динамикой в ммоль/л); носителей минорного аллеля C rs4149056 гена *SLCO1B1* по итогам 1 ($p=0.03$, связь с динамикой в ммоль/л) и 12 месяцев наблюдения ($p=0.048$ и 0.03 для ассоциации с абсолютной и относительной динамикой).

Связь полиморфных вариантов генов с динамикой изменения уровня ХС ЛНП

Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения ХС ЛНП при лечении розувастатином в виде ослабления эффекта препарата была характерна для носителей: аллеля G rs10455872 гена *LPA* по итогам 6 и 12 месяцев терапии в отношении изменения уровня ХС ЛНП как в абсолютных значениях, так и в относительных (соответственно $p=0.031$ и 0.030 через 6 месяцев, $p=0.030$ и

0.024 – через 12); минорного аллеля А rs11672123 гена *LDLR* по прошествии 1 месяца терапии ($p=0.011$ и 0.026 для связи с динамикой в ммоль/л и процентах).

Усиление действия розувастатина было характерно для лиц, гомозиготных по вариантному аллелю Т rs6511720 гена *LDLR* по итогам 1 месяца терапии (рис. 1) ($p=0.0014$ и 0.013 в отношении динамики в абсолютных числах и процентах). Вариант rs445925 гена *APOC1* был ассоциирован с гиполипидемическим эффектом розувастатина и усиливал его на всех контрольных точках исследования: по итогам 1 месяца терапии (рис. 1) у гомозигот по минорному аллелю А ($p=0.026$ и 0.030 для связи с динамикой в ммоль/л и процентах), а по итогам 6 и 12 месяцев терапии (соответственно $p=0.032$ и 0.050) – у носителей аллеля А в отношении снижения уровня ХС ЛНП, выраженного в процентах от исходного уровня. Также, более выраженное гиполипидемическое действие препарата демонстрировали пациенты, гомозиготные по минорному аллелю Т rs7412 гена *APOE* по итогам 1 месяца терапии как в абсолютных, так и в относительных значениях (соответственно $p=0.0018$ и 0.027) и 6 месяцев (абсолютная динамика, $p=0.043$); носители аллельного варианта G rs6924995 гена *MYLIP* по итогам 6 и 12 месяцев наблюдения ($p=0.026$ и 0.028 , абсолютная динамика).

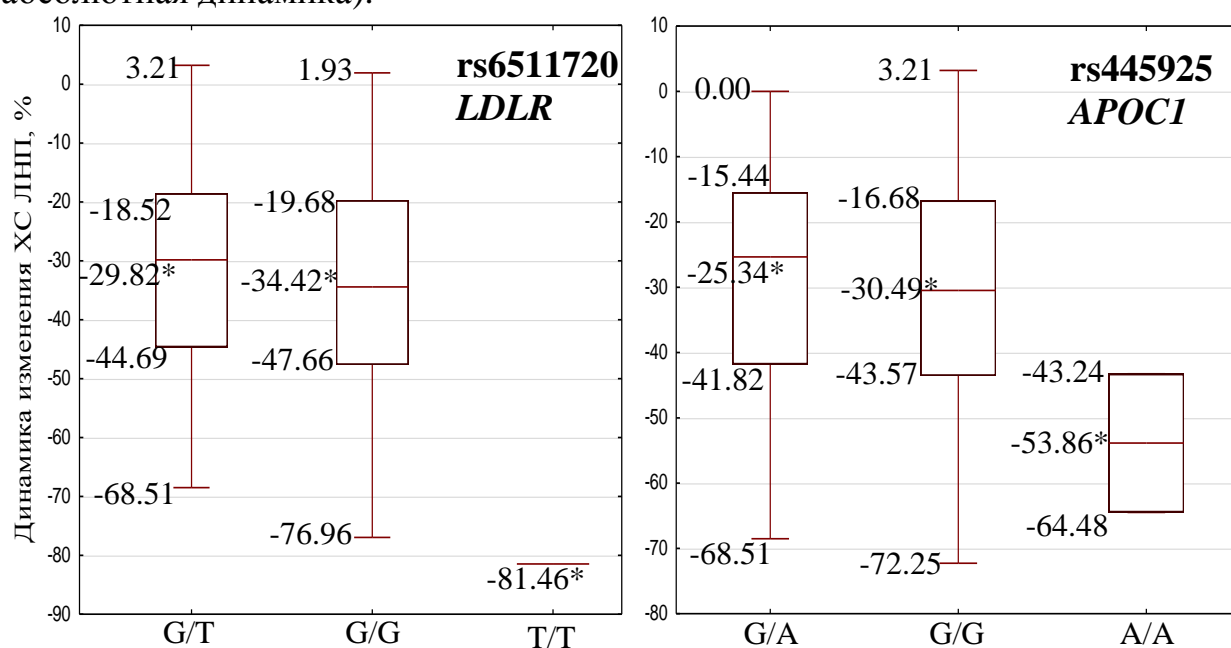


Рисунок 1 – Динамика изменения уровня ХС ЛНП у пациентов с ИБС по итогам 1 месяца терапии розувастатином в зависимости от генотипа по полиморфным вариантам rs6511720 гена *LDLR* и rs445925 гена *APOC1*.

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого-третьего квартилей, минимума-максимума значений; * - ассоциация в рамках рецессивной модели значима при $p < 0.05$ по данным линейного регрессионного анализа трансформированных переменных.

В отношении генов мембранных транспортеров, усиление гиполипидемического действия розувастатина регистрировалось у носителей

вариантного аллеля G rs12317268 гена *SLCO1B1* по итогам 1 месяца терапии ($p=0.018$, 0.0021 в отношении динамики в абсолютных числах и процентах); по прошествии 6 и 12 месяцев усиленный гиполипидемический эффект регистрировался у носителей генотипа G/G ($p=0.0021$ и 0.03 в отношении абсолютной и относительной динамики через 6 месяцев, $p=0.0092$ в отношении абсолютной динамики через 12 месяцев наблюдения). Другой полиморфный вариант rs4149056 гена *SLCO1B1* был связан с усилением гиполипидемического действия препарата на всех контрольных точках наблюдения ($p=0.016$ для абсолютной динамики через 1 месяц, $p=0.0041$ и 0.019 для абсолютной и относительной динамики через 6 месяцев, $p=0.015$ и 0.027 для абсолютной и относительной динамики через 12 месяцев терапии) у носителей аллельного варианта С.

Связь полиморфных вариантов генов с динамикой уровней ХС ЛВП

Среди полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена ассоциация с более выраженным ростом концентрации ХС ЛВП при лечении розувастатином была характерна для носителей генотипов A/G и G/G rs6924995 гена *MYLIP* по итогам 1 месяца терапии ($p=0.036$, динамика в процентах), генотипов C/T и T/T rs3757354 гена *MYLIP* по итогам 1 ($p=0.012$ и 0.045 для абсолютной и относительной динамики), 6 ($p=0.024$ и 0.042 для абсолютной и относительной динамики) и 12 ($p=0.043$ для абсолютной динамики) месяцев терапии. Среди вариантов генов мембранных транспортеров более выраженный рост уровня ХС ЛВП был характерен для носителей генотипа G/G rs12317268 гена *SLCO1B1* по итогам 1 месяца терапии ($p=0.04$ и 0.0096 для абсолютной и относительной динамики), генотипа C/C гена *SLCO1B1* также по итогам 1 месяца терапии ($p=0.021$ и 0.0033 для абсолютной и относительной динамики). Снижение уровня ХС ЛВП было характерно для носителей минорных аллелей rs2199936 ($p=0.0081$ и 0.0045 для абсолютной и относительной динамики) и rs1481012 ($p=0.035$ и 0.022 для абсолютной и относительной динамики) гена *ABCG2* по итогам 1 месяца наблюдения; по итогам 12 месяцев недостаточный рост уровня ХС ЛВП был ассоциирован с носительством гетерозиготного генотипа G/A rs2199936 ($p=0.012$ и 0.0092 для абсолютной и относительной динамики) и A/G rs1481012 ($p=0.0046$ и 0.0039 для абсолютной и относительной динамики) гена *ABCG2*.

Связь полиморфных вариантов генов с динамикой уровней ТГ

Более выраженное снижение уровня ТГ (в абсолютных числах) было ассоциировано с полиморфным вариантом rs6511720 гена *LDLR*: у носителей минорного аллеля Т по итогам 1 и 6 месяцев терапии ($p=0.035$ и 0.05 соответственно), у гомозигот по аллелю Т по итогам 12 месяцев терапии ($p=0.043$); вариантом rs10455872 гена *LPA* в виде более выраженного снижения у носителей генотипа G/G по итогам 1 месяца терапии ($p=0.0091$ и 0.038 для абсолютной и относительной динамики). Среди полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров, более выраженное снижение уровня ТГ (выраженное в процентах) наблюдалось по итогам 12 месяцев

терапии у носителей гетерозиготных генотипов rs12317268 и rs4149056 гена *SLCO1B1* ($p=0.021$ и 0.028 соответственно).

С учетом результатов анализа связи полиморфных вариантов генов с гипополипидемическим эффектом розувастатина, в настоящем исследовании были подтверждены ассоциации с ослабленным гипополипидемическим эффектом препарата вариантов rs10455872 гена *LPA* (преимущественно в отношении ОХС и ХС ЛНП), rs11672123 гена *LDLR*, rs3757354 гена *MYLIP*, rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2* (Chasman D.I., 2012, Postmus I., 2014, Chu A.Y., 2015). В отношении усиления гипополипидемического эффекта подтверждены ассоциации полиморфных вариантов rs6511720 гена *LDLR* (Chasman D.I., 2012), rs7412 гена *APOE* (Soko N.D., 2016, Alfonsi J.E., 2016), rs6924995 гена *MYLIP* (Chasman D.I., 2012, Mitchel K., 2016). Впервые установлена ассоциация rs445925 гена *APOC1* с эффективностью розувастатина, ранее исследованная в отношении статинов предыдущих поколений (Postmus I., 2014).

Оценка влияния розувастатина на динамику толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров

Ассоциация с динамикой толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с ИБС в виде более выраженного ее снижения при лечении розувастатином была характерна для лиц: гомозиготных по минорному аллелю Т rs6511720 гена *LDLR* по сравнению с носителями аллеля G «дикого» типа по прошествии 6 месяцев терапии ($p=0.016$ для ТИМ средней); носителей генотипа G/A rs445925 гена *APOC1* по прошествии 6 и 12 месяцев наблюдения (рис. 1) как в отношении средней ТИМ ($p=0.031$ и 0.039 соответственно), так и в отношении максимальной ТИМ ($p=0.005$ и 0.047 соответственно по прошествии 6 и 12 месяцев); носителей генотипов A/G и G/G rs6924995 гена *MYLIP* по истечении 12 месяцев терапии в отношении максимальной и средней ТИМ ($p=0.05$ во обоих случаях); носителей генотипа A/G rs12317268 гена *SLCO1B1* в отношении максимальной ТИМ через 6 ($p=0.031$) и 12 месяцев терапии ($p=0.044$); носителей генотипа T/C в отношении ТИМ средней по прошествии 12 месяцев наблюдения ($p=0.047$) и максимальной ТИМ через 6 ($p=0.030$) и 12 месяцев ($p=0.016$).

Ассоциация с ослабленным регрессом ТИМ была характерна для носителей минорного аллеля Т rs7412 гена *APOE* в отношении максимальной ТИМ по прошествии 6 месяцев наблюдения ($p=0.0065$); носителей минорного аллеля Т rs3757354 гена *MYLIP* в отношении средней ТИМ также по истечении 6 месяцев терапии ($p=0.039$). Динамика ТИМ ОСА в зависимости от носительства приведенных полиморфных вариантов генов у больных ИБС при лечении розувастатином по данным литературы ранее не изучалась.

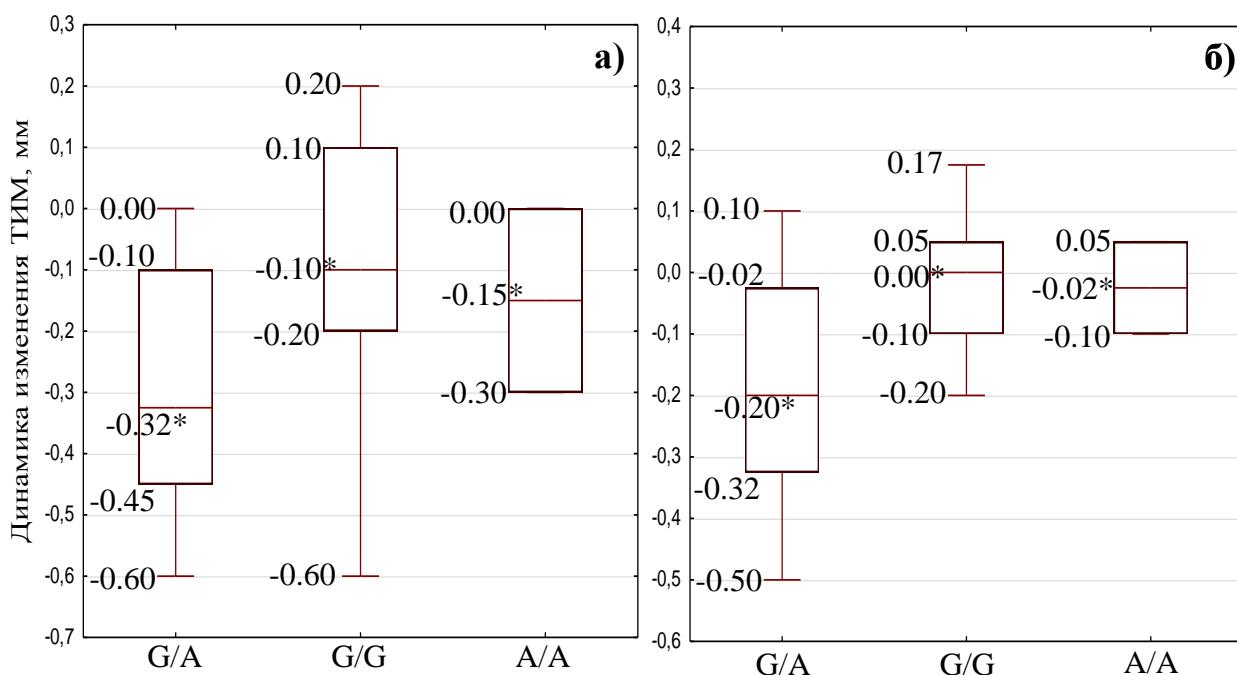


Рисунок 2 – Динамика изменения максимальной (а) и средней (б) толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии у пациентов с ИБС за 12 месяцев терапии розувастатином в зависимости от генотипа по полиморфному варианту rs445925 гена *APOC1*.

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого-третьего квартилей, минимума-максимума значений; * - ассоциация в рамках сверхдоминантной модели значима при $p < 0.05$ по данным линейного регрессионного анализа трансформированных переменных.

Влияние полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров на выбор режима дозирования розувастатина при лечении ИБС

Оценивалась связь между дозой розувастатина, при использовании которой был достигнут целевой уровень ОХС и ХС ЛНП и носительством полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров. Диапазон доз розувастатина был разделён на 2 группы – низкая доза (5 мг/сутки и 10 мг/сутки) и высокая доза (20-40 мг/сутки). Статистически значимую ассоциацию с дозой препарата продемонстрировали только варианты гена *ABCG2* – пациенты-носители гетерозиготного генотипа по rs2199936 и rs1481012 характеризовались достаточностью низких доз розувастатина для достижения целевых показателей липидного спектра (таблица 2).

Таблица 2 – Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *ABCG2* у пациентов, получавших высокие и низкие дозы розувастатина

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Низкая доза, n (%) ¹	Высокая доза, n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P^3
<i>ABCG2</i> G>A	G/G	39 (69.6)	53 (89.8)	1.00	0.0029
	G/A	16 (28.6)	5 (8.5)	0.20 (0.06-0.62)	

rs2199936	A/A	1 (1.8)	1 (1.7)	0.72 (0.03-15.43)	
	A	18 (16.1)	7 (5.9)	0.33 (0.13-0.82)	0.014
ABCG2 A>G rs1481012	A/A	39 (69.6)	50 (84.7)	1.00	0.042
	A/G	16 (28.6)	8 (13.6)	0.36 (0.13-0.99)	
	G/G	1 (1.8)	1 (1.7)	0.75 (0.04-15.82)	
	G	18 (16.1)	10 (8.5)	0.48 (0.21-1.10)	0.078
¹ Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами/частота вариантного аллеля					
² Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела					
³ Уровень статистической значимости по данным логистического регрессионного анализа					

Полиморфный вариант rs2199936 гена *ABCG2*, продемонстрировавший связь с дозой препарата в настоящем исследовании, характеризовался наиболее высоким уровнем статистической значимости при полногеномном анализе в отношении связи с динамикой ХС ЛНП в наиболее крупном фармакогенетическом исследовании розувастатина JUPITER (Chasman D.I., 2012).

ВЫВОДЫ

1. Применение розувастатина при лечении пациентов с ИБС сопровождалось статистически значимым снижением уровня атерогенных фракций липидов плазмы крови (ОХС, ХС ЛНП, ТГ), однако, данные изменения среди пациентов носили неравнозначный характер. Усиление гиполипидемического действия розувастатина наблюдалось у носителей вариантных аллелей: rs6511720 гена *LDLR* (влияние на ОХС, ХС ЛНП, ТГ), rs445925 гена *APOC1* (влияние на ОХС, ХС ЛНП), rs7412 гена *APOE* (влияние на ОХС, ХС ЛНП), rs6924995 гена *MYLIP* (влияние на ОХС, ХС ЛНП), а также всех изученных вариантов генов мембранных транспортеров: rs2199936 (влияние на ОХС) и rs1481012 гена *ABCG2* (влияние на ОХС), rs12317268 (влияние на ОХС, ХС ЛНП, ТГ) и rs4149056 (влияние на ОХС, ХС ЛНП, ТГ) гена *SLCO1B1*. Ослабление гиполипидемического эффекта имело место у носителей вариантных аллелей: rs10455872 гена *LPA* (влияние на ОХС, ХС ЛНП), rs11672123 гена *LDLR* (влияние на ОХС, ХС ЛНП), rs3757354 гена *MYLIP* (влияние на ОХС).

2. Включение розувастатина в терапию пациентов с ИБС сопровождалось статистически значимым регрессом толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, однако, данный эффект среди пациентов различался в зависимости от носительства полиморфных вариантов исследованных генов. Носительство вариантных аллелей rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs6924995 гена *MYLIP*, rs12317268 и rs4149056 гена *SLCO1B1* было ассоциировано с высокой эффективностью розувастатина в отношении регресса толщины комплекса интима-медиа. Резистентность комплекса интима-медиа к действию розувастатина была ассоциирована с носительством вариантных аллелей: rs7412 гена *APOE*, rs3757354 гена *MYLIP*.

3. Из 11 исследованных полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров, частоты аллелей 5 SNPs (rs445925 гена *APOC1*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP* и rs4149056 гена *SLCO1B1*) отличались у жителей Центральной России от европейских популяций, и 9 полиморфных вариантов генов (rs10455872 гена *LPA*, rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP*, rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*, rs12317268 и rs4149056 гена *SLCO1B1*) – от популяций Восточной Азии – популяций, в которых проводились фармакогенетические исследования розувастатина.

4. Установлена ассоциация риска развития ИБС у жителей Центральной России с носительством полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs7412 гена *APOE*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP*) и мембранных транспортеров (rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*, rs12317268 гена *SLCO1B1*). Полиморфные варианты генов rs11672123 гена *LDLR*, rs12317268 и rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциировались с развитием атеросклеротических бляшек в сонных артериях; SNPs rs11672123 гена *LDLR* и rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциировались с риском развития инфаркта миокарда.

5. Установлено, что у больных ИБС полиморфные варианты гена *ABCG2* могут использоваться в качестве прогностических маркеров для выбора дозового режима розувастатина. Генотип G/G rs2199936 и генотип A/A rs1481012 гена *ABCG2* ассоциированы с необходимостью назначения более высоких доз розувастатина (20 мг и более) для достижения целевого уровня ОХС и ХС ЛНП, тогда как генотип G/A по rs2199936 и генотип A/G по rs1481012 гена *ABCG2* ассоциированы с эффективностью розувастатина в низкой дозе (5-10 мг).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования высокой эффективности гиполипидемического эффекта розувастатина у пациентов с ИБС целесообразно проведение генетического тестирования с целью выявления генотипов: T/T rs6511720 гена *LDLR*, G/A и A/A rs445925 гена *APOC1*, T/T rs7412 гена *APOE*, A/G и G/G rs6924995 гена *MYLIP*, G/A и A/A rs2199936 и A/G и G/G rs1481012 гена *ABCG2*, A/G и G/G rs12317268 и T/C и C/C rs4149056 гена *SLCO1B1*. Носительство указанных полиморфных вариантов генов *LDLR*, *APOC1*, *MYLIP* и *SLCO1B1* будет также сопровождаться более выраженным регрессом толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

2. У больных ИБС с целью прогнозирования низкой эффективности розувастатина и необходимости последующей коррекции дозы, использования комбинации гиполипидемических средств или замены препарата, необходимо генетическое тестирование с целью выявления генотипов: A/G и G/G rs10455872 гена *LPA*, A/A и G/A rs11672123 гена *LDLR*, генотипа T/T rs3757354 гена *MYLIP*. Носительство генотипа G/A rs11672123 гена *LDLR*, наряду со сниженной эффективностью препарата,

будет свидетельствовать о повышенном риске развития инфаркта миокарда и каротидного атеросклероза у больных ИБС.

3. Для прогнозирования эффективности розувастатина у пациентов с ИБС в отношении достижения целевых показателей ОХС и ХС ЛНП рекомендовано генотипирование по полиморфным вариантам rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*. Генотипы G/A rs2199936 и A/G rs1481012 являются предикторами эффективности низких доз розувастатина (5-10 мг), тогда как генотип G/G rs2199936 и генотип A/A rs1481012 являются предикторами необходимости назначения более высоких доз препарата (20 мг и более).

4. При оценке риска развития ИБС, вклад генетических факторов целесообразно оценивать с помощью генотипирования по следующим полиморфным вариантам: в случае выявления генотипов G/A rs445925 гена *APOC1*, T/T rs3757354 гена *MYLIP*, A/A rs2199936 гена *ABCG2*, G/G rs1481012 гена *ABCG2*, G/G rs12317268 гена *SLCO1B1* возрастает риск развития ИБС. В случае выявления генотипов: C/T и T/T rs7412 гена *APOE*, A/G rs6924995 гена *MYLIP* имеет место снижение риска ИБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные нами данные в отношении фармакогенетики розувастатина требуют дальнейшего раскрытия функциональных эффектов полиморфизмов, для чего перспективными являются омиксные технологии – интеграция данных геномики, транскриптомики, метаболомики, протеомики для фармакогенетических исследований. Полученные нами данные в области влияния терапии розувастатином на толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с ИБС могут быть расширены данными по фармакогенетике препарата в отношении артерий других локализаций (в особенности, коронарных) с применением методов визуализации, таких, как оптическая когерентная томография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кононов, С.И. Гендерные и возрастные особенности статиновой терапии у больных ишемической болезнью сердца / С.И. Кононов, Г.С. Маль // *Modern Science*. – 2016. – № 6. – С. 112-115.
2. Кононов, С.И. Особенности статиновой терапии у больных ишемической болезнью сердца при наличии постинфарктного кардиосклероза / С.И. Кононов, Г.С. Маль // *Современные тенденции развития науки и технологий : периодический научный сборник по материалам XV Международной научно-практической конференции (30 июня 2016 г.)*. – Белгород, 2016. – № 6-4. – С. 92–95.
3. **Кононов, С.И. Особенности статиновой терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом динамики течения и особенностей лечения / С.И. Кононов, Г.С. Маль // *Врач-аспирант*. – 2016. – Т. 76, № 3.2. – С. 249-256.**
4. Кононов, С.И. Влияние факторов риска на особенности гиполипидемического эффекта статинов у больных ишемической болезнью сердца / С.И. Кононов, Г.С. Маль // *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика*

- : сб. науч. трудов по материалам международной науч.-практ. конф. – Воронеж, 2016. – Т. 4, № 4(24). – С. 18-22.
5. Кононов, С.И. Оценка эффективности статиновой терапии в зависимости от числа факторов риска у пациентов с ишемической болезнью сердца / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ (г. Курск, 20-21 октября 2016 г.) / под ред. В.А. Лазаренко [и др.]. – Курск : ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2016. – С. 560-563.
 6. Кононов, С.И. Гиполипидемический эффект розувастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца различного возраста и пола / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тезисы докладов / гл. ред. А.Г. Чучалин. – М. : Видокс, 2017. – С. 76-77.
 7. Кононов, С.И. Динамика толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ИБС, получающих минимальные дозы статинов / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Молодежная наука и современность : материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвящённой 82-летию КГМУ (19-20 апреля 2017 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2017. – С. 399.
 8. **Кононов, С.И. Изучение взаимосвязей дезадаптивного процесса в липид-транспортной системе у пациентов с ишемической болезнью сердца / С.И. Кононов, Г.С. Маль, Л.А. Уколова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 2. – С. 29-35.**
 9. Динамика липид-транспортных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца при лечении розувастатином / С.И. Кононов, Л.А. Уколова, А.А. Кузнеченкова, А.В. Тарасова // Биотехнология и биомедицинская инженерия : сборник научных трудов по материалам X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию биотехнологического факультета и 20-летию кафедры биологической и химической технологии (10-11 ноября 2017 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2017. – С. 196-197.
 10. Кононов, С.И. Оценка лекарственного ответа статинов с учетом морфометрических маркеров / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству : материалы III международной научно-практической конференции, г. Пятигорск, 16-17 ноября 2017 г. – Пятигорск : Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2017. – С. 43-45.
 11. **Кононов, С.И. Влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно-сосудистого риска / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 182-196.**
 12. Динамика морфометрических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с различными типами дислипидемий на фоне терапии розувастатином / С.И. Кононов, Г.С. Маль, И.Н. Кононова, Л.А. Уколова // Молодежь – практическому здравоохранению : материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков / Твер. гос. мед. ун-т ; редкол.: М. Н. Калинин [и др.]. – Тверь : Твер. гос. мед. ун-т, 2018. – С. 498-501.
 13. **Полиморфный вариант rs7412 гена APOE как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином / С.И. Кононов, Г.С. Маль, М.И. Чурилин, Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клёсова, М.А. Быканова, А.В. Полоников // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 1. – С. 5-13.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлТ – аланинаминотрансфераза

АсТ – аспаргатаминотрансфераза
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КФК – креатинфосфокиназа
ОСА – общая сонная артерия
ОХС – общий холестерин плазмы крови
ТГ – триглицериды
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФК – функциональный класс
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭКГ – электрокардиограмма
SNP – однонуклеотидный полиморфизм (англ. «single nucleotide polymorphism»)