

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**КОНОНОВ СТАНИСЛАВ ИГОРЕВИЧ**

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

14.01.05 – КАРДИОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор,  
зав. кафедрой фармакологии Г.С. Маль

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры биологии,  
медицинской генетики и экологии  
А.В. Полоников

КУРСК – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>14</b>
1.1. Клинические формы атеросклероза. Индивидуальные особенности атеросклеротического процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца .....	14
1.2. Современные возможности фармакологической коррекции клинических форм атеросклероза статинами .....	25
1.3. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности статиновой терапии с учетом полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров ....	28
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>48</b>
2.1. Клиническая характеристика пациентов .....	48
2.2. Дизайн исследования и медикаментозная терапия .....	51
2.3. Методы исследования .....	55
2.3.1. Оценка антропометрических и анамнестических данных .....	55
2.3.2. Оценка липидного состава крови .....	56
2.3.3. Общелабораторные методы исследования .....	57
2.3.4. Оценка атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов .....	57
2.3.5. Молекулярно-генетические методы .....	58
2.3.6. Статистическая обработка данных .....	61
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>72</b>
3.1. Динамическая оценка состояния липид-транспортной системы и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ИБС при коррекции розувастатином .....	64
3.2. Характеристика клинического статуса больных ИБС и оценка безопасности лечения розувастатином .....	72
3.3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных	

вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров и оценка их ассоциации с риском развития ИБС у жителей Центральной России .....	76
3.4. Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС .....	81
3.5. 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 .....	120
3.6. Влияние полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров на выбор режима дозирования розувастатина при лечении ИБС.....	132
<b>ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	134
4.1. Итоги выполненного исследования.....	134
4.2. Выводы .....	155
4.3. Перспективы дальнейшей разработки темы .....	156
4.4. Практические рекомендации .....	157
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	158
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	179

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АлТ – аланинаминотрансфераза  
Апо (а) – аполиipoprotein (а)  
АпоВ – аполиipoprotein В  
АпоЕ – аполиipoprotein Е  
АпоС1 – аполиipoprotein С1  
АСБ – атеросклеротическая бляшка  
АсТ – аспартатаминотрансфераза  
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
КФК - креатинфосфокиназа  
ЛВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
ЛП (а) – липопротеин (а)  
ОСА – общая сонная артерия  
ОХС – общий холестерин плазмы крови  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ФК – функциональный класс  
ФР – фактор(ы) риска  
ХС – холестерин  
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
SNP – однонуклеотидный полиморфизм («single nucleotide polymorphism»)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В Российской Федерации порядка 48% смертей связаны с болезнями системы кровообращения, а 53% из них составляют умершие от ишемической болезни сердца (ИБС). От года к году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается. Так, в 2005 г. от болезней системы кровообращения умерло 1299.5 тыс. человек, а в 2016 г. – 904.1 тыс. человек [17], таким образом, данный показатель снизился на 30%. По показателям смертности от ИБС – сходная динамика: 625.5 тыс. человек в 2005 г. и 481.8 тыс. человек в 2016 г. [17] (снижение на 23%). Приведенные демографические данные, с одной стороны, ставят целью дальнейшее совершенствование методов лечения и профилактики, а, с другой, указывают на то, что улучшение результатов лечения данной группы заболеваний потенциально возможно. Таким образом, повышение эффективности и безопасности лечения и профилактики социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой первостепенную задачу для современной кардиологии.

Хорошо известно, что в основе развития атеросклероза сосудов различной локализации, в том числе и коронарных артерий, лежат нарушения липидного обмена, или дислипидемии [3, 8, 11, 23]. Препаратами выбора в терапии дислипидемии и ИБС являются статины – ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), снижающие образование холестерина в печени. В 2010 году Всемирной Федерацией Сердца лечение статинами признано одним из десяти наиболее важных достижений медицины и здравоохранения за последние 10 лет [2]. По данным рандомизированных исследований, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на каждый ммоль/л при лечении статинами обуславливает снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25% (за каждый год) после первого года терапии [121], тем не менее, до трети пациентов с ИБС при применении статиновой терапии не достигают целевых уровней липидов [111], отдельные пациенты испытывают побочные реакции фармакотерапии [16], что объясняется индивидуальными генетическими особенностями распределения, метаболизма и

фармакодинамики лекарственных препаратов [43, 60, 149, 171]. Применение персонализированного подхода к лечению, как одного из ведущих принципов клинической фармакологии, обусловлено достаточно широкой вариабельностью ответа пациентов на терапию, в виде различной динамики изменения уровня липидов плазмы крови, течения атеросклеротического процесса, влияния на риски и смертность [107]. Прогнозирование эффективности и безопасности терапии реализуется, в том числе, на основе анализа фармакогенетических данных – оценке генетических предикторов ответа на лекарственную терапию с последующим выбором или коррекцией препарата и (или) его дозы для достижения максимальной эффективности и безопасности фармакотерапии [60].

**Степень разработанности темы.** Среди лекарственных препаратов группы статинов внимания заслуживает розувастатин ввиду его более выраженного гиполипидемического эффекта по сравнению со статинами предшествующих поколений [35, 69]. Препарат способен снижать толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с дислипидемией [86]. Тем не менее, ответ на лечение розувастатином различается среди пациентов: доза, необходимая для достижения целевых показателей липидного обмена требует индивидуального подбора, кроме того, от 6.4 до 12.7% пациентов не достигает целевых показателей даже по итогам 1 года терапии [130, 137]. Наиболее крупное исследование в области фармакогенетики розувастатина 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 предыдущего поколения, а также ряд новых вариантов генов, таких как *PCSK9*, *ABCG2*, *LPA*, *APOE*, *MYLIP*) [80, 99]. Несмотря на немалое количество данных, полученных исследователями в области фармакогенетики розувастатина [43, 89, 92, 99, 171], для исследованных полиморфных вариантов генов установлены ассоциации только с гиполипидемическим действием розувастатина, не проводилось исследований по анализу их взаимосвязи с динамикой изменения сосудистой стенки. Технологии

внедрения фармакогенетики статинов в клиническую практику до настоящего времени остаются дискуссионными и требуют уточнения и дальнейшего изучения, которое продолжается в настоящее время [59, 180].

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 данного подхода, наряду с отбором генов в группы относительно механизмов их влияния (гены, влияющие на липидный обмен и фармакодинамику розувастатина и гены мембранных переносчиков, вовлеченные в процессы распределения и выведения розувастатина в организме) позволит расширить знания о функциональных эффектах данных полиморфных вариантов генов. Понимание индивидуальных генетических особенностей расширит возможности использования персонализированного подхода к гиполипидемической терапии, при этом прогнозирование эффективности терапии обеспечит более быстрое достижение рекомендуемых параметров липидного обмена. Таким образом, эффект данного медикаментозного вмешательства будет достигнут в более короткие сроки, что будет благоприятно влиять на прогноз больных ишемической болезнью сердца, а также улучшит безопасность проводимой терапии.

**Цель исследования** – провести комплексную фармакогенетическую оценку эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК 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 работы.** 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 подбора режима дозирования препарата.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Работа представляет собой открытое проспективное исследование пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов. Оценивался лекарственный ответ на терапию розувастатином с использованием общеклинических методов обследования больных (субъективный, объективный статус, электрокардиография), биохимических методов исследования липидного спектра крови и оценки безопасности проводимой терапии (аминотрансферазы, креатинфосфокиназа, креатинин крови), ультразвуковые методы исследования (определение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий),

молекулярно-генетические методы (экстракция ДНК, генотипирование по полиморфным вариантам генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров), а также, методы статистического анализа полученных данных.

**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.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов исследования обусловлена анализом большого объема данных, полученных при терапии 117 пациентов с ИБС, а также использованием 1700 образцов ДНК при исследовании связи отобранных полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС.

Обработка полученного материала проводилась с использованием современных и адекватных методов статистического анализа. Для определения значимости изменения уровней липидов и ТИМ в связанных (парных) выборках использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений. Анализ распределения частот генотипов и его соответствие равновесию Харди-Вайнберга проводился с помощью точного теста Фишера. Ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями липидного обмена, толщиной комплекса интима-медиа, динамикой их изменений устанавливались методом линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина. В связи с ненормальным распределением, данные подвергались логарифмической трансформации. Ассоциации генотипов с риском развития ИБС, инфарктом миокарда, атеросклеротическим поражением сонных артерий, режимом дозирования розувастатина оценивались по показателю отношения шансов (OR). Отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95% CI) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела. Для статистического анализа данных применялись программные пакеты SNPStats, Statistica 10, Microsoft Excel 2016. Результаты анализа считались значимыми при  $P < 0.05$ .

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на пленарном заседании 82-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодежная наука и современность» (г. Курск, 19-20 апреля 2017 г.), III международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству» (г. Пятигорск, 16-17 ноября 2017 г.), Международном медицинском социо-культурном форуме «Современные подходы к повышению

эффективности обеспечения национальных систем здравоохранения квалифицированными специалистами» в рамках Декады международной медицинской науки и образования (г. Курск, 8-9 февраля 2018 г.), XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» (г. Тверь, 18 мая 2018 г.).

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 – в изданиях, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 28 февраля 2019 г. на межкафедральном заседании кафедр внутренних болезней № 2, внутренних болезней факультета постдипломного образования, фармакологии, клинической фармакологии, биологии, медицинской генетики и экологии, поликлинической терапии и общей врачебной практики, патофизиологии, биологической химии Курского государственного медицинского университета. Диссертация рекомендована к защите.

**Личный вклад автора.** Автором лично 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 брахиоцефальных артерий с определением ТИМ, 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%.

**Объем и структура диссертации.** Материалы диссертации изложены 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, приложения, а также списка литературы, включающего в себя 186 источников, из них – 36 отечественных и 150 – зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Клинические формы атеросклероза. Индивидуальные особенности атеросклеротического процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца**

Атеросклеротический процесс является главной этиологической причиной ишемической болезни сердца (ИБС) [146] и в своей динамике проходит ряд стадий, от субклинической, когда данный процесс ещё не вызывает формирования развернутой картины заболевания, до той стадии, когда заболевание приобретает явные клинические проявления по мере прогрессирования атеросклероза, и развития его осложнений (например, разрыва атеросклеротической бляшки) [19, 23]. Данный процесс динамичен и отражает современную концепцию о сердечно-сосудистом континууме, при этом диагностические возможности позволяют выявлять как атеросклероз, сопровождающийся клиническими проявлениями заболеваний, вызванных им (особенно при ИБС), и количественно оценивать данный процесс (оценка диаметра и протяженности стенозов коронарных артерий по коронароангиографии или внутрисосудистому ультразвуковому исследованию), так и определить степень выраженности субклинического атеросклероза среди пациентов, имеющих повышенный риск развития ИБС (оценка толщины комплекса интима-медиа) [19, 23].

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, поражающее крупные и средние артерии мышечного типа, при этом, патологический процесс затрагивает все слои артериальной стенки (интима, медиа, адвентиция, внутренняя и наружная эластические мембраны). На начальных этапах атерогенеза развивается первичное повреждение эндотелия с нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей [19], в результате воздействия ряда факторов. Пульсовая волна даже при умеренной артериальной гипертензии вызывает травматизацию сосудистой стенки, а при высокой артериальной гипертензии, данный механизм инициирует атерогенез даже при относительно нормальных показателях липидного состава крови [23]. Экзогенные и эндогенные химические факторы вызывают индукцию атерогенеза, среди которых

метаболиты табачного дыма, катехоламины, продукты перекисного окисления и гликозилирования [19]. Значимым фактором риска является мужской пол, однако, по многочисленным наблюдениям, курящие женщины в странах Европы и Америки заболевают ИБС и переносят инфаркт миокарда (ИМ) в том же возрасте и так же часто, как мужчины [23]. Отказ от курения, который очень часто имеет место после перенесенного ИМ [20, 21], когда пациенты более восприимчивы к рекомендациям, приводил к снижению частоты повторного ИМ в 2 раза, по сравнению с продолжившими курить пациентами [23, 83]. Негативное влияние курения подтверждается участием ряда патогенетических механизмов, среди которых имеет место снижение эндотелий-зависимой вазодилатации [44], которая влияет на процессы воспаления, адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов и механизмы тромбоза [44, 145]. Другими факторами являются: активация воспаления (что подтверждается регистрацией в крови курильщиков повышенного числа лейкоцитов на 20-25%, повышение уровней провоспалительных цитокинов [44]), изменение липидного профиля, который у курящих является в большей степени про-атерогенным, и сопровождается повышенным риском метаболического синдрома [75]. Среди других факторов риска атеросклероза влияние оказывает пожилой возраст, в котором сосудистая стенка утолщается и местами расслаивается, что создает предпосылки к инфильтрации в неё модифицированных липидов. Состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, такие как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром и ожирение повышают не только частоту развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний, но и вызывают нестабильность АСБ; повышается уровень атерогенных липидов (ТГ, ЛОНП, ЛНП), снижается уровень анти-атерогенных ХС ЛВП, возрастает окислительный стресс, гликозилирование белков, накопление окисленных ЛНП в сосудистой стенке [23].

Начальный процесс атерогенеза – первичное повреждение эндотелия, возникшее под воздействием ранее описанных факторов, вызывает выделение эндотелиоцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей-альфа и т.д.), хемокинов (в т.ч. аттрактантов для моноцитов), факторов

роста (фактор роста фибробластов), которые обеспечивают миграцию моноцитов и Т-лимфоцитов в субэндотелиальное пространство, моноциты дифференцируются в макрофаги и фагоцитируют подвергнутые перекисному окислению частицы ЛНП. Локальная воспалительная реакция приводит к гибели клеток эндотелия, дальнейшему возрастанию эндотелиальной дисфункции, нарушению процесса вазодилатации. На данном этапе макрофаги, фагоцитировавшие окисленные ЛНП образуют пенные клетки. Данная морфологическая картина характерна для I типа атеросклеротического поражения сосудистой стенки, при котором пенные клетки рассеянные, а также имеет место повышенное число макрофагов. I тип поражения артерий часто регистрируется в раннем детском возрасте. При II типе отложения пенных клеток образуют «липидные полосы», а также, обнаруживаются гладкомышечные клетки, нагруженные липидами, которые мигрируют в интиму и теряют свои сократительные свойства. При III типе повреждения, сосудистая стенка дополнительно содержит рассеянные внеклеточные включения липидов и нарушения целостности интимы. IV тип повреждения обычно сопровождается клинической симптоматикой и представляет собой атерому, образованную трансформированными в фибробласт-подобные гладкомышечными клетками, которые ограничивают липидное ядро, образовавшееся при объединении рассеянных липидных включений. Бляшка при V типе содержит толстый слой соединительной ткани вокруг липидного ядра, а при VI типе – трещины, гематомы, внутренние тромбы [19].

Дальнейшая судьба АСБ после её формирования проходит по пути стабильной и нестабильной бляшки. Нестабильность бляшки включает высокую вероятность её разрыва с последующим развитием атеротромбоза, предрасполагающими факторами которого является активное воспаление в АСБ, рост липидного ядра, что создает внутреннее напряжение, а также влияние пульсовой волны или резкой вазодилатации – факторов наружного напряжения [19, 23]. Нестабильная бляшка может подвергнуться частичному разрушению, которое может привести к дистальной эмболии содержимым бляшки и мелкими тромбами на её поверхности [23]. Часто нестабильность характерна для желтых

(незрелых) бляшек, которые не вызывают гемодинамически-значимых сужений, однако их высокий риск разрыва связан с тем, что гладкомышечные клетки в зоне бляшки ещё не утратили способности к сокращению, которое могут вызвать выделяемые тромбоцитами факторы. Нестабильность АСБ ассоциирована с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [23, 104]. Большая стабильность характерна для зрелых (белых) АСБ, капсула которых более плотная, а ядро относительно небольшое. Такие бляшки обычно вызывают гемодинамически значимые стенозы. В целом, АСБ, приведшие к ИМ, имеют тонкую фиброзную покрышку, крупное липидное ядро, высокое содержание макрофагов, характеризуются активным процессом воспаления, при котором подавляется деление гладкомышечных клеток, синтез ими коллагена, активирована функция протеаз, разрушающих фиброзную покрышку [19].

Клиническая картина атеросклероза обусловлена его локализацией и характером поражения соответствующей артерии, которое носит очаговый характер; для коронарных артерий наиболее частая локализация – это проксимальный отдел передней межжелудочковой артерии. Особенности локализации связаны с условиями локальной гемодинамики и генетически обусловленными анатомическими особенностями сосудов [19]. В 1974 году Гоулд и Липскомб сформулировали понятие гемодинамически значимого стеноза (уменьшение просвета коронарной артерии на 50% и более, которое ограничивает максимальную способность коронарной артерии к дилатации) и критического стеноза (сужение просвета на 85% и более, которое ограничивает коронарный кровоток в покое), после чего коронарный атеросклероз и вызываемая им обструкция просвета коронарных артерий была широко признана причиной ИБС [108, 146]. Однако, не все случаи ИБС сопровождаются атеросклеротической обструкцией коронарных артерий, подтверждая роль таких (ранее описанных в тексте) значимых факторов, как эндотелиальная дисфункция, воспаление, микрососудистая дисфункция, дисфункция тромбоцитов, тромбоз и вазомоторная дисфункция [146]. То есть, широко используемый за рубежом термин

«коронарная болезнь сердца (КБС)» не является эквивалентом ИБС и применима для пациентов с верифицированной обструкцией коронарных артерий. Вариабельность приведенных патогенетических механизмов атеросклероза достаточно ярко реализуется именно у женщин, страдающих ИБС, и требует принимать во внимание гендерные различия. Среди пациентов, включенных в исследование GUSTO IIb («Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb») с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС), 30.5% женщин с нестабильной стенокардией и 10.2% женщин с ИМ с подъемом сегмента ST имели нормальные ангиограммы [167]. Повышенный СРБ в плазме крови мужчин среднего возраста, не страдающих ИБС, является не только фактором риска развития данного заболевания, но и регистрируется у пациентов со стенокардией как с обструктивным поражением коронарных артерий, так и без таковых. Для женщин характерна меньшая выраженность коронарного атеросклероза (в виде меньшей протяженности поражения коронарного русла и меньшего общего объема АСБ по сравнению с мужчинами, среди пациентов как со стабильной стенокардией, так и с ОКС) [146, 165, 166], манифестация ИБС у женщин чаще связана с необструктивным атеросклерозом, поражение имеет диффузный характер с высокой встречаемостью микроваскулярных форм. У мужчин же, характер поражения коронарных артерий чаще обструктивный [146, 167]. При оценке строения самих атеросклеротических бляшек методом внутрисосудистого УЗИ с виртуальной гистологией и спектроскопией в ближней инфракрасной области у пациентов как со стабильной ИБС, так и с ОКС, АСБ у женщин характеризовались меньшим содержанием фиброзной ткани, меньшим объемом некротического ядра и включений кальция [165]. Метод оптической когерентной томографии показал, что АСБ у женщин чаще имеют эрозии, меньшее содержание кристаллов холестерина и кальция [166]. В обоих приведенных исследованиях женщины имели более высокий рассчитанный риск сердечно-сосудистых осложнений, хотя уровень заболеваемости и смертность от ИБС у мужчин и женщин (не учитывая различные возрастные периоды) в целом не различается [146]. Таким образом,

характер ИБС может быть как обструктивным, так и микрососудистым, последний вариант чаще выявляется у женщин [146]. Женщины до периода менопаузы характеризуются значительно более низкой заболеваемостью ИБС, как и менее выраженным атеросклеротическим процессом в коронарных артериях. Гендерные различия в течении ИБС обусловлены эффектом эстрадиола, который способен повышать экспрессию рецепторов к ЛНП, снижать уровень PCSK9 и активность гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы [91]. Для женщин в менопаузе характерно возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний, что ранее связывалось с падением уровня эстрадиола [142], но в большей степени связано с клеточными эффектами эстрогенов и влиянием на сигнальные пути эстрогеновых рецепторов [94], что подтверждается тем, что в рандомизированных клинических исследованиях с назначением эстрогенов у женщин в постменопаузе имело место возрастание нежелательных событий, связанных с атеросклерозом и тромбозами [61].

*Эпидемиологические исследования и факторы риска атеросклероза.* Расширение и углубление понимания факторов, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса, потребовалось с начала 50-х годов XX века, когда распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы приобрела характер эпидемии. «Исследование 7 стран», инновационное на тот момент популяционное исследование [58], а также Фремингемское исследование выявили ключевые закономерности: прямую связь уровня общего ХС плазмы крови с заболеваемостью и смертностью от ИБС (на примере средних уровней ОХС у жителей Финляндии – 6.6 ммоль/л и Японии – 4.1 ммоль/л, смертность от ИБС в последней была в 15 раз ниже), связь среднего уровня ХС с количеством потребляемых насыщенных жиров, признание роли уровня ОХС ключевым фактором риска. Далее была установлена прямая связь уровней ХС ЛНП и обратная ХС ЛВП с ИБС, роль как систолической, так и диастолической артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) в отношении риска развития ИБС. Установлена роль курения как независимого фактора риска, а также роли таких факторов, как сахарный диабет и

нарушенная толерантность к глюкозе, малоподвижный образ жизни и чрезмерное потребление алкоголя [3, 19, 23, 58, 93, 124, 178]. Семейный анамнез ИБС при условии смерти одного из родителей до 65 лет увеличивает риск на 30% [19].

Фремингемское исследование было положено в основу шкалы расчета риска ИБС – FRS («Framingham Risk Score»), применяемой в Соединенных Штатах Америки, в странах же Европы применяется шкала SCORE («Systematic COronary Risk Evaluation»), составленная с учетом европейской статистики смертности, по которой рассчитывается риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом в ближайшие 10 лет [19]. Для определения степени риска используются следующие показатели: пол, возраст, курение табака, величина систолического АД, уровень ОХС. Пациенты, уже страдающие ИБС и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом (что подтверждено диагностическими методами) имеют а priori очень высокий риск (10% и более) [14]. Несмотря на высокую диагностическую ценность таких шкал, в них невозможно учесть абсолютно все факторы риска, к которым, в том числе, относятся изменения артерий, соответствующие доклиническому атеросклерозу.

*Доклинический атеросклероз и его распознавание.* Доклинический атеросклероз может выступать в качестве предиктора заболеваний, связанных с атеросклерозом (ИБС в том числе), но его определение не входит в традиционные шкалы оценки риска (FRS и SCORE). Ограниченная применимость FRS характерна для женщин и молодых лиц, т.к. большинство попадает в категорию низкого риска, кроме того, данная шкала дает очень широкий спектр лиц категории промежуточного риска, не требующих дальнейшего наблюдения. Более того, значительное количество сердечно-сосудистых событий происходит среди индивидуумов, не отнесенных к категории высокого риска [95]. Суррогатными маркерами субклинического атеросклероза служат: семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (до 55 лет у мужчины, до 65 лет у женщины) у родственников первой степени родства – в особенности инфаркта миокарда, мозгового инсульта, аневризмы аорты, синдрома перемежающейся

хромоты [23], повышение высокочувствительного СРБ, снижение лодыжечно-плечевого индекса систолического АД менее 0.9 или повышение более 1.3 [32, 95]. Чаще всего субклинический атеросклероз можно предполагать у мужчин 35-40 лет, при наличии курения и дислипидемии или АГ, или если они страдают метаболическим синдромом, ожирением и, особенно, сахарным диабетом 2 типа [23].

Подозрение на наличие субклинического атеросклероза предполагает его исключение в коронарном и церебральном бассейнах, и доступным методом в таком случае является дуплексное сканирование сонных артерий с определением не проявляющих себя клинически АСБ и увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ) [23, 95]. В исследованиях используется показатель – средняя ТИМ (полусумма ТИМ правой и левой) [7, 34], также может определяться максимальная ТИМ (максимальное значение из ТИМ правой и левой) в случае значительной разницы в показателе справа и слева [7]. Нормальным значением признается ТИМ менее 0.9 мм [7, 15], хотя ряд исследователей, например, Балахонова и соавт., предлагают принимать различные нормы для данного показателя с учетом пола и возраста [7].

У 38% лиц с низким и промежуточным риском по FRS без симптомов ССЗ регистрируется увеличение ТИМ [62], что заставляет рассматривать их риски как более высокие, до 74.5% случаев ИМ характерно для лиц с риском менее 10% по шкале FRS [7]. Однако, перевод в более высокую категорию риска на основании увеличения ТИМ и использование повсеместного скрининга (в плане риска ИБС) остается дискуссионным по настоящее время, т.к. существуют другие информативные показатели, такие, как наличие АСБ в сонных артериях, а ТИМ зависит и от других факторов, таких как возраст и уровень артериального давления [95]. Тем не менее, ТИМ пациентов с ИБС характеризуется большей толщиной по сравнению с лицами с риском развития ИБС [54], больные с ИБС в сочетании с АГ также характеризуются более высокими показателями ТИМ [56]. ТИМ является более достоверным в выявлении коронарного атеросклероза по сравнению с такими показателями, как скорость распространения пульсовой

волны и лодыжечно-плечевым индексом [158]. ТИМ ОСА не только ассоциирована с ИБС, но и тесно коррелирует с тяжестью и протяженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий [52].

Влияние на показатель ТИМ, кроме наличия ИБС, характерно для нижеперечисленных факторов. Пациенты с АГ, ассоциированной с сахарным диабетом или дислипидемией, имеют более высокую ТИМ. Данный показатель выше у мужчин, к его увеличению приводит АГ и возраст [56]. В отношении фракций липидов, доказанная взаимосвязь имеет место между концентрацией в крови ХС ЛНП и ТИМ – на каждое увеличение ХС ЛНП на 1 ммоль/л ТИМ увеличивается на 0.03-0.04 мм. Данные результаты получены на большой выборке пациентов с риском ИБС по данным генетических шкал: Cardiochip score (выработана на основании исследования около 5 тысяч человек) и Global Lipids Genetic Consortium score (на основании мета-анализа полногеномных ассоциаций у более, чем 100 тыс. человек). Связи между ТИМ и ХС ЛВП, а также ТИМ и ТГ обнаружено не было [63].

Различное влияние факторов риска ССЗ на ТИМ характерно для мужчин и женщин. Так, на ТИМ у мужчин влияют 3 фактора: возраст, АГ и диабет 2 типа, у женщин, кроме возраста и диабета, это индекс массы тела, пульсовое давление, увеличение окружности талии и наличие метаболического синдрома (МС). Однако, если оценивать влияние факторов независимо друг от друга, то у мужчин ТИМ в основном детерминирована возрастом, у женщин – возрастом, пульсовым давлением и окружностью талии [117]. В другом исследовании [97] авторы отмечают, что метаболический синдром ассоциирован с ТИМ (и, соответственно, субклиническим атеросклерозом) именно у женщин среднего возраста, но не у мужчин, и рекомендуют выявление МС и измерение ТИМ для более раннего выявления риска ССЗ именно у этой категории граждан.

*Дислипидемии.* Несмотря на большое количество вышеописанных внешних и внутренних условий, которые способствуют атеросклеротическому процессу, ключевой участник его – липиды плазмы крови [8, 11], которые обеспечивают развитие атеросклероза практически у любого представителя человечества,

однако, широкий спектр нарушений липидного обмена приводит к более быстрому прогрессированию атеросклероза, раннему развитию осложнений и более тяжелому течению.

Роль гиперхолестеринемии как ключевого фактора в генезе атеросклероза была экспериментально установлена Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в 1912 году, созданная на базе данных наблюдений инфильтрационная теория атеросклероза была опубликована в 1913 году [22]. В 50-е годы XX века исследовательская группа Дж. Гофмана впервые выделила в составе липопротеидов атерогенные липопротеиды низкой плотности (установив их связь с риском развития ИБС) и антиатерогенные липопротеиды высокой плотности, и, широкомасштабное подтверждение концепция причинной связи гиперхолестеринемии и ИБС получила по данным Фремингемского исследования и Исследования Семи Стран [3, 22].

Дислипидемии классифицируются по Фредриксону и соавт. на 6 типов с учетом уровней холестерина и основных фракций липидов плазмы: хиломикрон, ЛОНП, ЛНП, ТГ; высокоатерогенными являются типы IIa, IIb и III, IV тип является умеренно атерогенным, V тип – низкоатерогенным, а атерогенность при I типе не доказана [19]. Типы I, III, V встречаются редко, в большинстве случаев в клинической практике проводится оценка уровней ХС ЛНП и ТГ, что возможно с учетом клинической классификации Европейской ассоциации атеросклероза, в которой выделяются типы гиперлипидемий на основании степени повышения уровней ХС ЛНП и ТГ с выделением гиперхолестеринемии, изолированной гипертриглицеридемии и смешанной гиперлипидемии [19]. Упомянутые классификации не учитывают уровень ХС ЛВП, низкий уровень которого (для мужчин  $<1.0$  ммоль/л и для женщин  $<1.2$  ммоль/л) также является фактором риска ИБС [11] на основании популяционных исследований, однако защитная роль ХС ЛВП в отношении ССЗ находится под сомнением и, вероятно, атерогенным являются наличие дисфункциональных ЛВП [9, 31].

Частицы липопротеидов делятся на подклассы с учетом плотности и размера, так ЛНП представлены большими легкими частицами, а также образующимися из них средними и мелкими плотными ЛНП. Средние ЛНП не обладают атерогенными свойствами, т.к. имеют большее сродство к АпоВ,Е-рецепторам и обладают более высокой устойчивостью к окислению в сравнении с наиболее атерогенными мелкими плотными ЛНП, характеризующимися меньшим содержанием антиоксидантов (токоферола и убихинона) [29, 74]. Различная атерогенность характерна для подклассов ЛНП, в частности, высокоатерогенными являются подклассы мелких плотных частиц ЛНП 3 и 4 (ЛНП<sub>3</sub>, ЛНП<sub>4</sub>), которые в большей степени подвержены окислительной модификации. Тяжелая ИБС (в качестве критерия был взят стеноз более 75% диаметра любой крупной коронарной артерии по данным КАГ) связана с более высоким уровнем ЛНП<sub>4</sub> (а также, более высоким уровнем ТГ, и более низким уровнем ХС ЛВП<sub>1</sub>, ЛВП<sub>2</sub> и ЛВП<sub>3</sub>, ЛНП<sub>2</sub>, ЛНП<sub>3</sub>) по сравнению с пациентами без ИБС или с ИБС с минимальными стенозами (менее 20% просвета) [136]. ЛВП также разделяются по размеру частиц на крупные, промежуточные и мелкие, или на 2 класса: крупные неплотные ЛВП<sub>2</sub> и мелкие плотные ЛВП<sub>3</sub>; количество классов может различаться в зависимости от метода их определения [74]. Пациенты с ИБС характеризуются снижением уровней крупных частиц ЛВП, но повышением промежуточных и мелких в сравнении с лицами, не страдающими данным заболеванием; у пациентов с уровнями ХС ЛВП менее 1.04 ммоль/л именно крупные частицы были снижены в наибольшей степени. Представленные данные подтверждают протективную роль крупных частиц ЛВП, а снижение размера частиц повышает риски [74]. В настоящее время широкое использование определения подклассов частиц ЛНП и ЛВП для оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендуется, однако признаётся перспективность данного подхода в ближайшем будущем [31].

Принимая во внимание доказанную роль дислипидемии в формировании атеросклероза, вмешательство в липидный обмен должно обеспечивать снижение атерогенных фракций (ОХС, ХС ЛНП и ТГ) и повышение уровня

антиатерогенных частиц (ХС ЛВП). Данное воздействие имеет целью снизить риски заболеваний, вызванных атеросклеротическим процессом, а также замедлить атерогенез у пациентов, уже страдающих таковыми заболеваниями, что в полной мере характерно для лекарственных средств группы статинов.

## **1.2. Современные возможности фармакологической коррекции клинических форм атеросклероза статинами**

Всемирная Федерация Сердца в 2010 году признала лечение статинами одним из десяти наиболее важных достижений медицины и здравоохранения за последние 10 лет [2]. Ключевой фармакологический эффект статинов – снижение уровня ХС ЛНП в плазме крови связан со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений: каждый ммоль/л, на который снижается уровень ХС ЛНП обуславливает снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25% (за каждый год) после первого года терапии [121]. Гиполипидемический эффект рассматриваемой группы лекарственных средств (рисунок 1.2.1) обусловлен подавлением синтеза холестерина на стадии образования мевалоновой кислоты за счет ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, синтез ХС снижается, но падение уровня ХС ЛНП обусловлено не только данным эффектом, но и компенсаторным повышением экспрессии рецепторов к ЛНП, возникающим в ответ на падение уровня ХС внутри гепатоцита. Падение уровня ХС регистрируется «холестериновым сенсором» SCAP (англ. SREBF cleavage-activating protein), который обеспечивает активацию стерол-регулирующих элементов (транскрипционных факторов SREBF), которые, в свою очередь, активируют транскрипцию более 30 генов, в том числе ген ГМГ-КоА-редуктазы (*HMGCR*) и рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). Увеличение синтеза ГМГ-КоА-редуктазы не приводит к увеличению синтеза холестерина, т.к. фермент продолжает ингибироваться статиновой терапией, а повышение количества рецепторов к ЛНП приводит к усилению захвата частиц ЛНП и транспорту их из крови в клетки печени с последующим падением уровня ХС ЛНП в плазме [13, 82, 84, 171].



Рисунок 1.2.1 – Основные механизмы гипополипидемического действия статинов

Гипополипидемический эффект различных статинов неодинаков, и при сравнении правастатина, симвастатина, аторвастатина и розувастатина, последний препарат обладает наиболее выраженным эффектом [35, 69]. Принимая во внимание наличие не только дислипидемии, множества других факторов в патогенезе ИБС, таких как воспаление, дисфункция эндотелия, приводящих к нестабильности АСБ, развитию гиперкоагуляции с последующим тромбозом [146], оптимальный препарат для терапии ИБС должен снижать влияние всех упомянутых факторов. Статины с успехом оказывают такое действие благодаря плеiotропным эффектам, обеспечивающим восстановление функции эндотелия, противовоспалительное действие, ведущее к стабилизации атеросклеротической бляшки, противосвертывающий эффект [1, 161]. Данные эффекты, как, например, упомянутый противосвертывающий эффект, может реализоваться без непосредственного участия гипополипидемического действия, что было продемонстрировано для розувастатина [160]. Противовоспалительный эффект данного препарата был доказан в исследовании JUPITER, в котором у пациентов с

повышенным уровнем С-реактивного белка снизился риск как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Кроме того, розувастатин способен снижать соотношение аполипопротеин В/аполипопротеин А-1 [70], являющееся одним из самых значимых факторов риска ИМ [131], что, наряду с вышеописанными эффектами (включая противовоспалительный) вносит вклад в снижение смертности. Преимущество розувастатина перед другими препаратами группы статинов реализуется в отношении снижении смертности, в том числе в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе GPRD – исследовательской базы данных врачей общей практики Великобритании, пациенты, получавшие розувастатин характеризовались наименьшим уровнем смертности – 12.6 на 1000 человеко-лет. Для других статинов данный показатель составлял: 28.7 для правастатина, 28.1 (флувастатин), 23.1 (симвастатин), 20.2 (аторвастатин). Сердечно-сосудистая смертность также была наименьшей среди пациентов, получавших розувастатин [183]. Розувастатин превосходит другие статины и по безопасности – случаев рабдомиолиза при применении этого препарата не было, также, как и гепатотоксического эффекта (с повышением аланинаминотрансферазы более трех верхних границ нормы) [16, 183].

Влияние розувастатина на сосудистую стенку и атеросклеротический процесс выражается в возможности розувастатина стабилизировать АСБ, вызывать обратное развитие атеросклеротического процесса по данным современных методов визуализации, что было продемонстрировано в ряде исследований, в числе которых ORION, ASTEROID, METEOR, COSMOS, SATURN [25]. В исследовании ORION розувастатин за 24 месяца терапии у пациентов с гиперхолестеринемией снижал размер некротического ядра АСБ в сонных артериях на 41.4% по данным МРТ, но не изменял общего количества АСБ [87]. Исследование METEOR также длилось 2 года, пациенты характеризовались дислипидемией и утолщением комплекса интима-медиа от 1.2 до 3.5 мм, терапия 40 мг розувастатина привела к достоверному уменьшению ТИМ сонных артерий по сравнению с группой плацебо, продемонстрировавшей

нарастание ТИМ [86]. В исследованиях ASTEROID и SATURN включались пациенты с ИБС, которые получали розувастатин в той же дозе и при том же периоде наблюдения, как в предыдущем исследовании. Терапия розувастатином приводила к уменьшению выраженности стенозов коронарных артерий (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования и коронарной ангиографии в исследовании ASTEROID, внутрисосудистого УЗИ в исследовании SATURN). По данным исследования SATURN, эффект розувастатина зависел от пола, т.к. у женщин степень снижения ХС ЛНП и степень регресса АСБ в объеме были более выражены [88, 135, 168]. Эффективность вторичной профилактики ИБС розувастатином была доказана и в исследовании COSMOS среди японских пациентов, страдающих стабильной стенокардией, у которых исследованный препарат также уменьшал объем АСБ. Пациенты достигали целевого уровня ХС ЛНП < 80 мг/дл путем постепенного повышения дозы с коррекцией 1 раз в 4 недели с 2.5 мг до 20 мг розувастатина [85, 119]. Несмотря на широко изученное влияние розувастатина на липидный обмен, а также на атеросклеротическое поражение сосудов, эффект препарата неодинаков у различных пациентов. Так, до трети больных с ИБС могут не достигать целевых показателей ОХС и ХС ЛНП [111], следовательно, для улучшения результатов лечения необходимо использовать технологии персонализированной медицины, одной из которых является фармакогенетика. Фармакогенетический подход основан на оценке генетических предикторов ответа на лекарственную терапию с последующим выбором или коррекцией препарата и (или) режима дозирования для достижения максимальной эффективности и безопасности фармакотерапии [60].

### **1.3 Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности статиновой терапии с учетом полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров**

Полиморфные варианты генов, способные оказывать влияние на эффективность и безопасность гиполипидемической терапии статинами можно разделить на две группы: гены, влияющие на фармакокинетику статинов и гены,

вовлеченные в регуляцию липидного обмена и контролирующие фармакодинамику статинов.

### **Полиморфные варианты генов, влияющие на фармакокинетику статинов**

А. Гены, связанные с распределением статинов в организме.

1. *Поглощающие белки-транспортеры*. *SLCO1B1* представляет собой трансмембранный белок-переносчик, который экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и обеспечивает  $\text{Na}^+$ -независимый транспорт в клетку органических анионов, как эндогенных субстратов (желчные кислоты, конъюгированные стероиды – дегидроэпиандростерона сульфат, 17-бета-глюкуронил эстрадиол и эстрон сульфат, простагландин E2, тромбоксан B2, лейкотриены C3 и E4, тироксин и трийодтиронин), так и ксенобиотиков, среди которых метотрексат, таурохолат, репаглинид, эзетимиб, а также статины [12, 41, 43, 114, 140]. Розувастатин характеризуется низкой липофильностью, вследствие чего низкой способностью к пассивной диффузии через клеточные мембраны, поэтому преимущественно транспортируется данным переносчиком [171].

Ген *SLCO1B1* является высоко полиморфным и большинство полиморфизмов, влияющих на транспортную функцию, локализованы в участках гена, кодирующих полипептидные цепи трансмембранной области и 5-ю внеклеточную петлю данного переносчика [12]. Функционально значимые полиморфизмы гена *SLCO1B1* привлекательны для прогнозирования лекарственного ответа на статины [43]. Одним из достаточно широко изученных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) является с.521T>C (rs4149056), характеризующийся пониженной транспортной активностью переносчика вследствие снижения его экспрессии на поверхности гепатоцитов [43], в результате чего повышается концентрация статинов в плазме крови и возрастает их системное воздействие на организм, что может способствовать развитию статин-индуцированной миопатии [12, 171]. Показано, что площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для розувастатина у носителей генотипа rs4149056 CC составляет 117% по сравнению с данным показателем у лиц с генотипом TT, тогда как у носителей генотипа CC AUC составляет 221% для

симвастатина и 144% аторвастатина [149, 177]. Носительство минорного аллеля С SNP rs4149056 при применении розувастатина ассоциируется с развитием миопатии у больных ИБС [169]. В то же время для розувастатина, по сравнению с симвастатином и аторвастатином, данный побочный эффект менее выражен у носителей генотипов СС по сравнению с носителями генотипа ТТ [51]. По данным крупнейшего исследования JUPITER, выполненного на выборках 4404 пациентов с гиперлипидемией и повышенным уровнем С-реактивного белка, которые получали 20 мг розувастатина в сутки и 4378 пациентов, получавших плацебо, не было выявлено ассоциаций данного полиморфизма с риском развития миопатии, а также миалгии и мышечной слабости [129]. В соответствии с практическими рекомендациями по внедрению фармакогеномики в клиническую практику [33, 154] для носителей генотипа ТТ рекомендованная максимальная доза розувастатина должна составлять 40 мг/сутки, а аторвастатина 80 мг/сутки. Для гетерозигот СТ максимальная суточная доза должна составлять соответственно 20 мг для розувастатина и 40 мг/сут для аторвастатина, а для гомозигот СС – 20 мг для обоих препаратов. DeGorter et al. предлагают использовать возраст пациентов, а также генотипы *SLCO1B1* с.388А>G (rs2306283), *SLCO1B1* с.521Т>С (rs4149056) для подбора дозы аторвастатина, где наибольшая доза в 80 мг является безопасной для пациентов с генотипами 388GG и 521ТТ независимо от возраста, а для носителей аллелей 521С и 388А требуется снижение дозы препарата с учетом количества прожитых лет [65].

Для клиницистов также представляет интерес влияние полиморфизмов гена *SLCO1B1* на выраженность гиполипидемического эффекта статинов. В мультицентровом исследовании JUPITER, выполненном на выборке численностью 6989 человек была проведена оценка влияния полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* rs4149056, rs4363657 и rs12317268 на гиполипидемический эффект розувастатина. Для всех SNPs носительство вариантных аллелей сопровождалось более слабым гиполипидемическим действием препарата [80, 99], а в китайской популяции носительство аллеля С полиморфизма rs4149056 не ассоциировалось с гиполипидемическим эффектом

розувастатина [89]. Частота минорного аллеля С SNP rs4149056 незначительно различается между популяциями: в восточноазиатской популяции частота аллеля С составляет 12%, а в европейской – 16%, в то время как существуют межэтнические различия в функциональной активности *SLCO1B1*, которые могут быть объяснены тем, что азиаты характеризуются наибольшей концентрацией транспортеров в мембранах печеночных клеток, что обуславливает более высокие концентрации статинов в гепатоцитах [43, 92]. Другой полиморфизм rs4363657, расположенный в интроне гена *SLCO1B1* и находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с SNP rs4149056 [171], оказывает негативное влияние на степень снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) под влиянием розувастатина [99]. Для еще одного SNP rs2900478, также тесно сцепленного с rs4149056, обнаружен сходный эффект в виде снижения гиполипидемического ответа при применении симвастатина [149].

2. *Выводящие белки-транспортеры.* ABCG2 (АТФ-связывающий транспортер G2) относится к семейству АТФ-связывающих белков-транслокаторов и принимает участие в транспорте эндогенных веществ и ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных средств. Данный переносчик важен своей вовлеченностью именно в фармакологическое действие розувастатина, нежели других статиновых препаратов [43, 116]. Экспрессируется ABCG2 в энтероцитах, где активно транспортирует розувастатин в просвет кишечника и, таким образом, снижает всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта, а в гепатоцитах обеспечивает экскрецию розувастатина в желчь [43, 143, 171].

Полиморфный вариант *ABCG2* rs2231142 (с.421С>А, р.Gln141Lys) локализован в участке гена, который кодирует внутриклеточный домен полипептида, и приводит к снижению синтеза белка и, следовательно, к пониженной способности гепатоцитов и энтероцитов к выведению препарата. Данный SNP ассоциируется с повышенным риском развития миопатии при применении розувастатина при носительстве аллеля А [43, 65, 116, 171]. Данный полиморфизм характеризуется расовыми различиями во влиянии на фармакокинетику розувастатина – у носителей аллеля 421А обнаружены более

высокие концентрации препарата среди китайцев и японцев по сравнению с европейцами [65, 116].

Предложены рекомендации по расчету дозы розувастатина с учетом совместного влияния возраста пациентов и полиморфизмов *SLCO1B1* с.521Т>С, *ABCG2* с.421С>А. При этом назначение наиболее высокой дозы (40 мг) показано пациентам с генотипами *SLCO1B1* 521ТТ и *ABCG2* 421СС, а с увеличением возраста и количества минорных аллелей доза препарата должна быть снижена. Наименьшую дозу (5 мг) рекомендуется применять у больных старше 65 лет с генотипами *SLCO1B1* 521СС и *ABCG2* 421АА. Однако, предложенный алгоритм базируется на данных, полученных преимущественно на лицах европеоидной расы, и может не быть эффективным для других рас вследствие межэтнических различий в метаболизме препарата и чувствительности к нему [65].

Полиморфизм с.421С>А гена *ABCG2* ассоциирован не только с безопасностью, но и с более выраженным лекарственным ответом на розувастатин у носителей аллеля 421А [89]. Данный SNP находится в неравновесии по сцеплению с *ABCG2* rs2199936, в отношении которого установлено значимое влияние на снижение ХС ЛНП [99]. Показано, что более выраженное снижение ХС ЛНП наблюдалось у носителей аллеля А и этот эффект усиливался с ростом количества минорных аллелей. В том же исследовании полиморфизм *ABCG2* rs1481012 (g.11393Т>С), находящийся в неравновесии по сцеплению с с.421С>А, был ассоциирован с относительным (в процентах от исходного уровня) снижением ХС ЛНП [99, 171].

#### Б. Гены, связанные с метаболизмом статинов.

Система микросомальных ферментов цитохромов Р450 участвует в метаболизме статинов. СYP3A4 метаболизирует симвастатин, аторвастатин, ловастатин и, в меньшей степени, правастатин. СYP2C9 принимает участие в метаболизме флувастатина. В отличие от приведенных препаратов, метаболизм розувастатина крайне незначительно (около 10%) зависит от активности цитохромов Р450 [43, 113]. Основным изоферментом, участвующим в

метаболизме розувастатина, является *CYP2C9*, переводящий его в N-десметилрозувастатин [171].

Полиморфные варианты *CYP2C9\*2* (rs1799853) и *CYP2C9\*3* (rs1057910, Pe359Leu) способны снижать активность данного цитохрома (аллель *CYP2C9\*1* кодирует фермент с нормальной функцией) и, вследствие чего, влиять на биодоступность розувастатина [171]. Изучалось влияние розувастатина на снижение общего холестерина плазмы крови (ОХС) и ХС ЛНП, в зависимости от наличия вариантных аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* у 218 пациентов с гиперлипидемией из Китая [76]. Среди обследованных, только 21 пациент характеризовался наличием генотипа с вариантными аллелями (*CYP2C9\*1/\*3* или *CYP2C9\*3/\*3*), ни одного пациента, носителя вариантного аллеля *CYP2C9\*2*, не было обнаружено. Носители аллеля *CYP2C9\*3* показали более выраженное снижение уровней ОХС и ХС ЛНП. В противоположность этому, в другом исследовании, выполненном на 291 пациенте с гиперлипидемией (также китайского происхождения) не было установлено влияние аллеля *CYP2C9\*3*, как на концентрацию розувастатина в плазме крови, так и на его гиполипидемический эффект [89]. В другом исследовании, проведенном с привлечением европейцев, перенесших инфаркт миокарда, не было установлено влияния полиморфных вариантов *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP3A5\*1* на уровень ХС ЛНП [110]. Данных о влиянии полиморфизмов *CYP2C9* (rs4244285, rs10509678, rs61886805, rs11188124) на гиполипидемический эффект розувастатина (в виде снижения холестерина липопротеидов низкой плотности) получено не было и в исследовании JUPITER [99]. Также и для других статинов, влияние полиморфных вариантов генов цитохромов P450 оказалось незначительным [43].

### **Полиморфные варианты генов, вовлеченные в регуляцию липидного обмена и фармакодинамику статинов.**

А. Гены, продукты которых вовлечены в регуляцию внутриклеточного уровня холестерина в печени.

*Гены SREBP и SCAP.* Уровень холестерина в гепатоцитах определяется, с одной стороны, биосинтезом холестерина с участием ферментов мевалонатного

пути (ГМГ-КоА-синтетаза, ГМГ-КоА-редуктаза, фарнезил-дифосфат-синтетаза, сквален-синтетаза), а с другой – поступлением в клетку липопротеинов низкой плотности, опосредованным через ЛНП-рецептор [13].

Транскрипционный фактор SREBP (SREBF, стерол-регулирующий элемент) является ключевым регулятором экспрессии генов, контролирующего внутриклеточное содержание ХС. Данный транскрипционный фактор образуется из предшественника - preSREBP [13, 82, 84, 90, 172]. При падении уровня ХС (при высоком внутриклеточном уровне ХС транскрипционный фактор не образуется), данный фактор в комплексе с белком SCAP (англ. SREBF cleavage-activating protein, который играет роль «холестеринового сенсора») из эндоплазматической сети транспортируется в аппарат Гольджи. В аппарате Гольджи из неактивного preSREBP образуется активный SREBP, который проникает в ядро и активирует транскрипцию более 30 генов, среди которых главными мишенями являются гены ГМГ-КоА-редуктазы (*HMGCR*) и рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). В результате, внутриклеточный уровень холестерина нормализуется за счет увеличения его биосинтеза и захвата из внеклеточного пространства. В случае повышения уровня ХС в гепатоците меняется конформация SCAP, он образует устойчивый комплекс с мембранным белком INSIG, что препятствует транспортировке SCAP/SREBF в аппарат Гольджи и запуску вышеописанных процессов повышения уровня ХС в клетке [13, 55, 78, 82, 84, 112]. При лечении статинами ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению синтеза ХС в печени, что активирует многоступенчатый сигнальный путь SREBF-SCAP, повышая экспрессию рецепторов ЛНП и снижая уровень холестерина в плазме крови [84].

Полиморфные варианты *SCAP* 2386A>G (rs12487736), *SREBF-1a* и *1c* –36del/G (изоформы 1a и 1c являются продуктами одного гена в результате альтернативного сплайсинга в области экзона 1 [78]) и *SREBF-2* 1784A>G были исследованы в отношении оценки гиполипидемического эффекта различных статинов. Для симвастатина значимую роль в снижении ОХС среди пациентов с гиперхолестеринемией (включались пациенты как с ИБС, так и без таковой) играл

полиморфизм *SCAP* 2386A>G, который был связан с лучшим ответом на терапию у носителей аллеля G и худшим для гомозигот 2386AA. Сходный эффект имел место в отношении уровня триглицеридов, однако различия во влиянии на уровни ХС ЛНП не достигли статистической значимости. Ассоциации генотипов со стартовыми уровнями липидов не наблюдалось. Среди носителей аллеля 2386G, доля лиц, достигших снижения уровня ОХС ниже среднего уровня, была наибольшей [78].

Фармакогенетика аторвастатина изучалась на пациентах европейского происхождения с гиперхолестеринемией (ГХС) с учетом тех же полиморфизмов *SREBF1* -36delG и *SCAP* 2386A>G. Ассоциации генотипов со стартовыми уровнями липидов также не было получено. Пациенты с генотипом *SCAP* 2386AA продемонстрировали 5-кратное снижение транскриптов *SCAP* на терапии аторвастатином, однако лекарственный ответ в виде регресса уровней липидов не зависел от генетических вариантов *SREBF1* и *SCAP* [55].

Взаимосвязь между генетическими вариантами *SCAP* 2386A>G и гиполипидемическим ответом на розувастатин исследовалась среди 95 индийских пациентов с метаболическим синдромом с уровнями ХС ЛНП  $\geq 130$  мг/дл (3.36 ммоль/л). Как и в исследованиях со статинами предыдущих поколений, ассоциаций генотипов со стартовыми уровнями липидов обнаружено не было, однако, при лечении розувастатином гиполипидемическое действие препарата лучше проявлялось у носителей аллеля G, чем у пациентов с генотипом AA [82]. Данный факт подтверждает доминантное, а не аддитивное действие аллеля G, что ранее также было продемонстрировано для симвастатина [78]. Таким образом, для розувастатина было характерно влияние генотипа *SCAP* на снижение как ОХС, так и ХС ЛНП, для симвастатина – на ОХС и ТГ [78, 82]. Кроме того, полиморфизмы генов *SCAP* 2386A>G (rs12487736), *SREBF-1a* -36delG (rs192087293) и *SREBF-2* G1784C (rs2228314) исследовались среди 153 пациентов из Саудовской Аравии с метаболическим синдромом для установления фармакогенетического влияния на гиполипидемический эффект розувастатина [84]. Так же, как и в предыдущих исследованиях, носители аллеля G генов *SCAP* и

*SREBF-1a* характеризовались лучшим ответом на терапию по уровням снижения ОХС, полиморфизмы *SREBF-2* не влияли на гипополипдемический эффект. Ассоциация полиморфизма *SCAP* 2386A>G с динамикой не только ОХС, но и ХС ЛНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС-нелВП) и липопротеина (а) также была статистически значимой, что нельзя сказать в отношении двух других исследованных полиморфизмов. Носители *SCAP* 2386G составили более 80% пациентов, которые характеризовались снижением уровня ОХС ниже среднего уровня [84].

Полиморфные варианты вышеописанных генов *SREBF-2* G1784C, *SCAP* с.1403 T>C (p.Val468Ala) кроме фармакогенетических ассоциаций, предрасполагают к развитию раннего инфаркта миокарда [81, 173].

*Ген индуктора деградации рецептора к липопротеидам низкой плотности (IDOL, MYLIP)*. Белок, взаимодействующий с регуляторными лёгкими цепями миозина (*MYLIP*), также известный как индуктор деградации рецептора ЛНП (*IDOL*), включен в цепь регуляции внутриклеточного уровня холестерина и ингибирует его поглощение гепатоцитами, вследствие взаимодействия *IDOL* с убиквитином, что ведёт в последующем к разрушению ЛНП-рецептора. Транскрипционную индукцию *IDOL* обеспечивает стерол-зависимый ядерный печеночный рецептор X (*LXR*). Ось *LXR-IDOL-ЛНП-рецептор* представляет собой дополнительный путь регуляции уровня ХС в клетке наряду со *SREBP* [139].

Полиморфный вариант rs6924995, расположенный в пределах 10 kb после гена *MYLIP (IDOL)* изменяет некодирующую последовательность экзона в некодирующем транскрипте, и увеличивает степень снижения ХС ЛНП при терапии розувастатином за счет гиперэкспрессии некодирующей РНК *RP1-13D10.2*, что повышает количество транскриптов и уровень экспрессии ЛНП-рецептора [99, 162]. Другой полиморфизм rs3757354 ассоциирован со снижением ХС ЛНП на терапии розувастатином [80], с уровнями общего холестерина плазмы

[181]. Данный SNP включен в генетическую шкалу GLGC («Global Lipid Genetics Consortium»), куда включены локусы, ассоциированные с повышением уровней липидов [57, 63]. Обнаружено, что чем выше было количество баллов по шкале, тем более высокие уровни ХС ЛНП и более низкие ХС ЛВП отмечены у участников исследования, более того, лица с большей концентрацией ХС ЛНП и меньшей ХС ЛВП характеризовались большей ТИМ сонных артерий. При этом на каждый 1 ммоль/л ХС ЛНП толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий возрастала на 0.04 мм [63].

Б. Ген гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (*HMGCR*).

ГМГ-КоА-редуктаза представляет собой фермент клеток печени, участвующий в синтезе холестерина, ингибирование которого статинами за счет связывания с активным центром фермента, приводит к нарушению важнейшего этапа биосинтеза холестерина – образования мевалоновой кислоты [171].

Ген *HMGCR* исследовался в отношении фармакогенетики различных препаратов группы статинов. Показано, что носительство полиморфных вариантов rs17244841 и rs17238540 гена *HMGCR* ассоциировано с менее выраженным гиполипидемическим эффектом в отношении уровня ОХС у гетерозигот по мутантному аллелю при терапии правастатином [150]. Сходные данные были получены для симвастатина [186]. В более поздних работах по правастатину у носителей минорного аллеля *HMGCR* rs17238540 (или тесно сцепленного с ним rs16872523) отмечалось возрастание частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий, что подтверждало сниженную эффективность препарата у данных лиц [43, 107]. Не обнаружена ассоциация полиморфизмов rs17244841, rs17238540 с эффективностью аторвастатина в исследовании TNT (Treating to New Targets) [73], причем данное исследование подтвердило отрицательный результат более раннего [45]. Однако данные недавнего исследования по терапии аторвастатином пациентов с ИБС не согласуются с вышеописанными результатами, т.к. установлена более высокая частота встречаемости вариантных аллелей полиморфизмов rs17244841, rs17238540 среди пациентов, которые показали наилучший ответ на гиполипидемическую терапию

[111]. Попытка международного исследования JUPITER подтвердить ассоциации полиморфизмов *HMGCR* (ранее упоминавшихся rs17238540 и rs17244841, rs12916, rs698912, rs10474433) с гиполипидемическим действием розувастатина не увенчалась успехом [99]. Таким образом, полиморфизмы *HMGCR* не ассоциированы с гиполипидемическим эффектом розувастатина в отличие от других статинов.

#### В. Ген аполипопротеина Е (*APOE*).

Аполипопротеин Е (апоЕ, апо-Е) представляет собой сывороточный гликопротеин, обнаруживаемый преимущественно в циркулирующих хиломикронах и остатках хиломикронов, таких как ЛОНП, образующихся из них ЛНП, ЛВП. АпоЕ необходим для катаболизма частиц, богатых триглицеридами, в качестве лиганда для рецептор-опосредованного клиренса хиломикронов и остатков ЛОНП. Терминальная аминокислота белка отвечает за связывание апоЕ с рецептором ЛНП, а карбоксильная – за присоединение апоЕ к поверхности липопротеинов [43, 171].

Продукты гена апоЕ характеризуется существованием трех белков Е2, Е3 и Е4, которые детерминированы гаплотипами  $\epsilon 2$  (сочетание аллеля rs7412Т и аллеля rs429358Т),  $\epsilon 3$  (rs7412С-rs429358Т) и  $\epsilon 4$  (rs7412С-rs429358С) [43, 171, 185]. Наличие белка  $\epsilon 2$  апоЕ определяет усиленный синтез холестерина гепатоцитами, и это, в том числе, может предрасполагать к более выраженному ингибированию синтеза холестерина при терапии статинами [73, 105, 149]. Носители изоформы  $\epsilon 2$ , т.е. носители минорного аллеля полиморфизма rs7412 (*APOE* с.526С>Т р:Arg176Cys), демонстрируют более выраженное снижение уровня ХС ЛНП при терапии статинами, в частности, розувастатином, по сравнению с лицами с генотипом  $\epsilon 3$  (носителями «дикого типа» rs7412С). Однако для данного варианта различия в степени снижения ХС ЛНП были менее выражены по сравнению с rs71352238, где, наоборот, «дикий» генотип ТТ был связан с лучшим гиполипидемическим эффектом розувастатина [99]. Для симвастатина, носители rs7412Т ( $\epsilon 2$ ) характеризовались более низкими стартовыми уровнями ХС ЛНП и лучшим гиполипидемическим ответом, а носители rs4420638G (сцепленного с  $\epsilon 4$

(rs429358) характеризовались более высокими стартовыми уровнями и на 1% более слабым снижением ХС ЛНП на терапии [118]. Влияние аллеля T rs7412 на более выраженное снижение ХС ЛНП справедливо также и для аторвастатина [73]. Примечательно, что пациенты с аллелем *APOE* ε3 (rs7412G), получавшие правастатин, характеризовались более выраженным снижением сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими генотипами [107], но в то же время худшим гиполипидемическим эффектом в исследованиях с симвастатином и аторвастатином [43, 73, 118]. Среди популяции чилийских индейцев лица с генотипом ε3/ε4 характеризовались менее выраженным гиполипидемическим эффектом аторвастатина по сравнению с ε3/ε3 [46].

#### Г. Ген липопротеина (а) (*LPA*).

Липопротеин (а) (ЛП (а)) представляет собой сериновую протеазу, которая ингибирует активатор плазминогена тканевого типа I, и включает в себя три полипептида, одну молекулу аполипидпротеина apo-B100, липопротеин низкой плотности и высокомолекулярный гликопротеин (а). ЛП (а) подвергается протеолизу с образованием липопротеиновых фрагментов, которые стимулируют тромбообразование за счет взаимодействия с эндотелием и атеросклеротическими бляшками [171].

Вариабельность ЛП (а) среди различных индивидов определяется наличием в гене *LPA* разного количества фрагментов ДНК, кодирующих аполипидпротеин (а) – копий домена «kringle» - типа, что влияет на молекулярную массу ЛП (а). Чем меньше размер апо (а), тем меньше в нем доменов «kringle IV», но тем выше уровень ЛП (а) в плазме крови, т.к. меньшие по массе изоформы апо (а) секретируются быстрее [10, 40, 127, 184]. Повышенные уровни ЛП (а) увеличивают сердечно-сосудистый риск, ЛП (а) ассоциирован с атеросклеротическим процессом [128, 132, 133, 171], при этом уровни данного липопротеина не поддаются значительной коррекции при изменении диеты и образа жизни, а определяются генетически с учетом скорости биосинтеза апо (а) [10].

Полиморфизм гена *LPA* rs10455872 (g.161010118A>G) у пациентов со стабильной стенокардией ассоциируется с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии (в случае наличия аллеля G) [138]. Носительство аллеля G сопряжено с ослабленным гиполипидемическим ответом на терапию аторвастатином в исследованиях CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), правастатином – PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), симвастатином – в исследовании Heart Protection Study [43, 105, 118]. Данный SNP ассоциирован с количеством копий домена kringle IV-2 (KIV-2 вариант), таким образом, он кодирует вариабельность размера апо (a) и 30%-ную вариабельность уровней ЛП (a) в плазме крови, более того, rs10455872 непосредственно ассоциирован уровнем ЛП (a) плазмы крови [72, 102, 105, 149]. Стандартные методы определения ХС ЛНП и формула Фридвальда включают ХС, который находится в составе ЛП (a) [105, 118, 149]. Носители представленного аллельного варианта характеризуются более высокими уровнями ЛП (a), и большей долей ХС ЛНП в составе частиц ЛП(a) [73, 101, 105, 149], а т.к. статины не снижают количества частиц ЛП(a) [163], то в результате имеет место более слабое снижение ХС ЛНП у данных пациентов [149].

Вариант rs10455872 ассоциирован и с гиполипидемическим эффектом розувастатина, а носительство аллеля G, также как и для других статинов, ослабляет гиполипидемическое действие препарата [99]. Показано, что у лиц с генотипом AA ХС ЛНП снижается на 55 мг/дл (на 52.2 %), с генотипом AG – на 48 мг/дл (на 45%), а с генотипом GG – на 46 мг/дл (45.4%). Таким образом, данный полиморфизм связан как с абсолютным, так и с относительным снижением ХС ЛНП, что было подтверждено в мета-анализе исследований с полногеномным поиском ассоциаций [149]. Также показано, что снижение ХС ЛНП при использовании розувастатина, связанное с вышеописанным полиморфизмом *LPA*, сопровождается снижением активности и концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), которая является

провоспалительным ферментом и связана с повышенным сердечно-сосудистым риском [104]. Другим полиморфным вариантом гена LPA является rs3798220, носительство минорного аллеля которого определяет менее выраженный гиполипидемический ответ при терапии симвастатином [118].

#### Д. Ген аполипопротеина С1.

Аполипопротеин С1 является ингибитором связывания липопротеинов с рецептором ЛНП и рецептором ЛОНП. Связан с ЛВП и богатыми триглицеридами липопротеинами плазмы крови и составляет около 10% белков ЛОНП и 2% белков ЛВП. Непосредственно влияет на захват жирных кислот, является основным плазменным ингибитором белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР). Связывается со свободными жирными кислотами и снижает их внутриклеточную этерификацию. Модулирует взаимодействие аполипопротеина Е с бета-ЛОНП и ингибирует связывание последних с белком, связанным с рецептором ЛНП [47].

В качестве целевого SNP для генотипирования в рамках настоящей работы был выбран rs445925 в локусе APOC1, который характеризуется ассоциацией с толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий [141], затем J. Pott et al. показали его связь с суммарным объемом атеросклеротического поражения общих сонных артерий и луковицы общей сонной артерии (параметр «carotid plaque score»), определявшегося с помощью УЗИ, на двух выборках пациентов: LIFE-Adult, включавшей жителей г. Лейпциг, Германия, характеризовавшихся наличием клинически-выраженного, а также субклинического атеросклероза, в том числе, с диагностированной ИБС или с факторами риска развития ИБС, а также когорты пациентов LIFE-Heart, часть из которых страдали стабильной ИБС, а также ИМ, как первой манифестацией ИБС [106]. Данный полиморфизм также ассоциируется с ишемической болезнью сердца и распространенностью атеросклеротического процесса [38, 106, 141].

Фармакогенетически данный вариант не исследовался в отношении влияния на эффективность розувастатина, однако был связан с эффектом другого статина

– аторвастатина. Носительство редкого аллеля А было ассоциировано с более сильным гиполипидемическим эффектом препарата [105].

Таким образом, ассоциация данного SNP одновременно с ИБС, атеросклерозом, ТИМ общей сонной артерии и её атеросклеротическим поражением, а также, участие ApoC1 в метаболизме холестерина, а, в частности, ЛНП и ЛОНП, их рецепции и захвате клетками, кроме того, учитывая наличие связи с эффективностью другого препарата группы статинов, делает актуальным установление влияния данного полиморфизма на липид-транспортную систему и ТИМ при использовании гиполипидемической терапии розувастатином.

Е. Ген рецептора к липопротеидам низкой плотности (*LDLR*).

Рецептор к ЛНП представляет собой гликопротеин, экспрессируемый на поверхности клеток печени и способный связываться с аполипипотеинами В и Е, находящимися в составе липопротеинов. После связывания частиц ЛНП происходит их транспорт в клетку, в результате чего ингибируется активность ГМГ-КоА-редуктазы и, соответственно, снижается синтез холестерина в клетке. При применении статинов, вследствие ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, происходит повышение экспрессии ЛНП-рецепторов, что увеличивает захват частиц ЛНП и снижает их концентрацию в плазме крови [171].

Полиморфные варианты гена *LDLR* включают С44857Т (rs1433099) и А44964G (rs2738466), связь между их носительством и уровнями липидов плазмы до лечения, после терапии правастатином, а также влияние на сердечно-сосудистый риск и сердечно-сосудистые осложнения изучалась в исследовании PROSPER. Оба SNPs тесно сцеплены друг с другом. При оценки связи гаплотипов *LDLR* со стартовыми уровнями липидов, пациенты с гаплотипом С44857Т[Т]-А44964G[А] имели на 2.2% более низкий уровень ТГ, и на 3% более низкий уровень ХС ЛНП, а носители С44857Т[С]-А44964G[Г] – уровень ТГ на 1.74% ниже и уровень ХС ЛНП на 3,1% ниже по сравнению с пациентами с гаплотипом С44857Т[С]- А44964G[А]. Под влиянием гиполипидемической терапии правастатином уровень ХС ЛНП в большей степени снизился у носителей минорного аллеля полиморфизма С44857Т, однако, различия не превышали 1.3%

у мужчин и 1.7% у женщин. Примечательно, что пониженный риск сердечно-сосудистой смерти имеет место у лиц с генотипом ТТ С44857Т, причем, в большей степени, у лиц мужского пола. Гаплотип С44857Т[Т]-А44964G[А] связан с более низким риском смерти и сердечно-сосудистых осложнений [103].

По данным исследования CAP (Cholesterol and Pharmacogenetics) ни один из пяти полиморфизмов (rs14148, rs1433099, rs7254521, rs5742911, и rs2738467) гена *LDLR* не ассоциировался с гиполипидемическим действием симвастатина, однако, гаплотип L5, включающий аллели «дикого типа» указанных SNPs, был связан с ослабленным гиполипидемическим эффектом препарата (в отношении динамики ОХС, апо-В, и ХС-нЛВП). При этом ассоциация наблюдалась у пациентов негроидной расы, у которых частота гаплотипа L5 была 21%, тогда как у европейцев – лишь 3% [68, 171].

Полиморфизмы *LDLR*, связанные с гиполипидемическим действием розувастатина, включают 2 частых SNPs rs6511720 и rs11672123. В исследовании JUPITER установлено, что полиморфизм rs6511720 ассоциирован с более выраженным снижением ХС ЛНП (на 2.6% на аллель), а полиморфизм rs11672123 связан менее выраженным гиполипидемическим действием препарата (различие в абсолютном снижении уровня ХС ЛНП составляет 0.1 ммоль/л) [80, 99]. Кроме того, гиполипидемический эффект розувастатина проявлялся в зависимости от полиморфного варианта rs11668477, который был ассоциирован с более выраженным ответом на применение розувастатина [99].

Ж. Ген пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*).

Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*) представляет собой протеазу, экспрессируемую в гепатоцитах и обеспечивающую посттранскрипционную регуляцию функции рецепторов к липопротеинам низкой плотности. *PCSK9* взаимодействует с рецептором ЛНП, рецептором ЛОНП, рецептором к аполипопротеину Е и способствует их последующему расщеплению внутри клетки [171, 182]. *PCSK9* предотвращает возврат ЛНП-рецепторов из эндосом на поверхность клеток, а также ингибирует внутриклеточный распад

аполипопротеина В в аутофагосомах/лизосомах по механизму, не связанному с ЛНП-рецептором [123, 176].

Среди вариантов с утратой функции *PCSK9* заслуживает внимания полиморфизм rs11591147 (R46L), который в случае наличия аллеля Т проявляется протективным эффектом в отношении развития ИБС (снижает риск на 23%), что связано с более низким уровнем ХС ЛНП [147, 79]. Данный аллельный вариант ассоциирован с лучшим гиполипидемическим ответом на терапию статинами: аторвастатином в исследовании Treating to New Targets (TNT) и розувастатином в исследовании JUPITER [73, 99]. Полиморфизм также влияет на гиполипидемическое действие правастатина, что продемонстрировано в исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) – аллельный вариант был ассоциирован с 10% снижением уровня ХС ЛНП и 9% снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний [149]. Наличие аллеля Т (мутация по типу утраты функции, или loss-of-function) связано с меньшими уровнями ХС ЛНП как до начала терапии статинами, так и при гиполипидемическом действии розувастатина [99]. Частота встречаемости вариантного аллеля данного полиморфизма составляет всего 2% у лиц европейского происхождения [171]. Другой полиморфизм *PCSK9* rs17111584 определяет, наоборот, более слабый гиполипидемический ответ на розувастатин у носителей мутантного аллеля С [80, 99].

### **Другие полиморфные варианты генов, влияющих на эффективность и безопасность применения статинов**

*Ген митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD, SOD2).* SOD2 представляет собой антиоксидантный фермент, разрушающий супероксид, который образуется в норме в клетках организма, с образованием кислорода и пероксида водорода.

В гене *SOD2* обнаружен частый и функционально значимый полиморфизм rs4880 (Ala16Val), который ассоциирован с ИБС [4], метаболическим синдромом, а у пациентов с гиперхолестеринемией при наличии аллеля 16Ala обнаружено

значительно большее снижение уровня как ОХС, так и ХС ЛНП при терапии розувастатином [179].

*Ген COQ2.* COQ2 представляет собой фермент 4-гидроксибензоатполипренил трансферазу, которая катализирует одну из последних стадий образования коэнзима Q. Полиморфные варианты rs6535454 и rs4693075 данного гена ассоциированы с риском развития миопатии при лечении статинами. Что касается полиморфизма rs6535454, с развитием миопатии связано носительство аллеля A, а в отношении SNP rs4693075 – аллеля G. Причем среди 133 лиц с миопатией (28% которых получали аторвастатин, 26% – розувастатин, 46% – другие статины) и 158 лиц в группе контроля (получавшие аторвастатин в 45% случаев, розувастатин в 36% и другие статины в 19% случаев), для гомозигот по редкому аллелю обоих SNP риск миопатии был выше в 2.5 раза [98]. Полученные данные о повышенном риске миопатии воспроизведены для полиморфизма rs4693075 относительно терапии розувастатином и аторвастатином [156].

*Ген эритроцитарного мембранного белка цитоскелета Band 4.1-like protein 2 (EPB41L2).* Эритроцитарный мембранный белок цитоскелета Band 4.1-like protein 2 широко экспрессируется в различных тканях, участвует в клеточном цикле (анафаза), организации актомиозина, формировании цитоскелета [66, 125]. Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs7769153 с гипополипидемическим действием розувастатина, носители вариантного аллеля характеризовались ослаблением действия препарата, однако частота встречаемости минорного аллеля низкая [99].

*Ген бета-цепи главного комплекса гистосовместимости человека DRB1.* Носители HLA-DRB1\*11:01 характеризовались развитием статиновой миопатии с образованием антител к ГМГ-КоА-редуктазе [64, 120].

*Полиморфизмы генов, влияющие на клинические исходы (смертность, частоту сердечно-сосудистых осложнений).*

Минорные аллели полиморфизмов HMGCR rs17238540 и rs16872523, определяют более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

ввиду более слабого гиполипидемического действия правастатина [43, 107]. Правастатин в большей степени снижал сердечно-сосудистый риск у пациентов: носителей гаплотипа  $\epsilon 3$  (rs7412G) гена *APOE* [107], у лиц с генотипом TT SNP rs1433099 (C44857T), но, в большей степени, у мужчин, и гаплотипом C44857T[T]-A44964G[A] гена *LDLR* [103], а также, у носителей аллеля T SNP rs11591147 гена *PCSK9* (что в данном случае сопровождалось более выраженным снижением уровня ХС ЛНП на 10%) [149]. У пациентов, принимавших аторвастатин, снижение сердечно-сосудистого риска было более выражено при носительстве аллеля 719Arg гена *KIF6* rs20455 (Trp719Arg) [152].

Обращающей на себя внимание особенностью, которая, в том числе, способна мотивировать пациентов к статиновой терапии, является более выраженный эффект статинов в профилактике смерти и ССО именно у тех лиц, которые генетически имеют более высокий риск. Например, симвастатин в большей степени снижает смертность от инфаркта миокарда у носителей аллеля  $\epsilon 4$  гена *APOE*, которые, по сравнению с лицами, не имеющими данного аллельного варианта, характеризуются значительно большими (почти в 2 раза) рисками инфаркта миокарда и смерти [174], а у лиц с высоким риском ИБС, который оценивался с использованием генетической шкалы риска (включавшей 57 наиболее изученных генетических вариантов), и более выраженными показателями субклинического атеросклероза, польза от статиновой терапии выше, чем у лиц с низким риском [151].

Сводные данные об основных полиморфизмах генов, ассоциированных с фармакологическим ответом на статиновую терапию, приведены в приложении 1.

На основании данных из рассмотренных в обзоре источников литературы, можно выделить основные положения:

1. Ключевой элемент патогенеза ИБС – атеросклероз коронарных артерий, вызванный рядом факторов, в числе которых ведущим является дислипидемия, что доказано в крупных популяционных исследованиях.

2. Атеросклеротический процесс проявляется как развитием атеросклеротических бляшек, так и утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий. Данный показатель коррелирует как с наличием ИБС (коронарным атеросклерозом), так и с тяжестью и протяженностью стенозов коронарных артерий.
3. Назначение статинов, в частности, розувастатина, превосходящего по силе гиполипидемического эффекта статины предыдущих поколений, способно скорректировать дислипидемию, а также обеспечить регресс атеросклеротических бляшек и ТИМ.
4. Эффективность розувастатина различна у отдельно взятого пациента, что связано с индивидуальными особенностями генов-регуляторов липидного обмена, а также генов мембранных транспортеров розувастатина.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика пациентов

Включение больных в исследование и набор стартового материала был выполнен на базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», генетические исследования – на базе НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дальнейшее наблюдение проводилось в условиях поликлиник г. Курска. Под наблюдением находилось 117 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) с наличием дислипидемии. Пациенты проходили стационарное лечение в ОБУЗ КГКБ СМП. Выборка пациентов включала мужчин и женщин в соотношении 73% и 27%, женщины были в состоянии менопаузы. Средний возраст больных на момент включения в исследование составлял  $61.0 \pm 7.25$  года ( $M \pm$  стандартное отклонение), средний возраст мужчин –  $60.07 \pm 7.63$  года, средний возраст женщин –  $63.61 \pm 5.36$  лет ( $P=0.066$  при сравнении по показателю среди мужчин и женщин). Индекс массы тела пациентов составлял  $28.77 \pm 4.18$ , для мужчин –  $28.21 \pm 4.1$ , для женщин –  $30.33 \pm 4.06$  ( $P=0.005$ ). Диагноз ИБС и функциональный класс стабильной стенокардии был подтвержден клинически (согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [155]), а также по данным суточного мониторирования ЭКГ [19]. По ФК стабильной стенокардии пациенты распределились в соотношении: 22.2% пациентов с II ФК и 77.8% – с III ФК. Постинфарктный кардиосклероз имели 57.6% пациентов. Диагноз дислипидемии верифицировался по состоянию биохимического статуса липид-транспортной системы согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра [14]. В исследование не включались пациенты со вторичными нарушениями липидного обмена. Сопутствующим заболеванием среди подавляющего большинства пациентов ( $n=115$ , 97.5%) была артериальная гипертензия 1-2 степени, III стадии с медикаментозно достигнутой

нормотензией. Систолическое давление составило  $132.1 \pm 8.1$  мм рт. ст., диастолическое –  $75.9 \pm 4.4$  мм рт. ст. Также спектр сопутствующей патологии включал хроническую обструктивную болезнь лёгких у 12% пациентов, остеохондроз в 38% случаев, хронический гастродуоденит в 19% случаев, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей в 7% случаев, остеоартроз коленных суставов у 8.5% пациентов. В исследование включались пациенты, которые ранее регулярно не получали статины.

Анкетирование пациентов с целью анализа факторов риска проводилось с использованием анкеты по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, разработанной и апробированной в исследованиях на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО КГМУ (см. приложение 2).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- мужчины и женщины (в постменопаузе) 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

Критериями исключения из исследования были:

- индивидуальная непереносимость статинов
- побочные эффекты от проводимой терапии, а также состояния, способствующие их развитию: повышение уровня АсТ и АлТ выше 3-х верхних границ нормы; алкоголизм; наличие миопатии, а также данные анамнеза о развитии миопатии, как побочного эффекта терапии статинами, или вызванной применением других групп лекарственных препаратов, в том числе сопровождающееся повышением уровня КФК  $> 5$  верхних границ нормы, семейный анамнез миопатии (для дозы более 30 мг/сутки); 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
- выраженная патология со стороны дыхательной, пищеварительной и гепато-ренальной систем
- сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения
- отказ пациента от проводимого лечения

Для установления ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров 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 КГМУ.

#### *Характеристика материала генетико-эпидемиологического исследования ИБС*

Для исследования ассоциаций полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с риском развития ишемической болезни сердца использовались образцы ДНК и фенотипические данные биобанка Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, накопленные в рамках выполнения генетико-эпидемиологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний за период с 2003 по 2018 год [5, 26, 27, 28, 37, 42, 153, 175]. Формирование выборок пациентов с ССЗ осуществлялось сплошным методом на базах лечебно-профилактических учреждений г. Курска и Курской области: региональных сосудистых центров, кардиологических отделений областной клинической больницы (БМУ КОКБ) и больницы скорой медицинской помощи (ОБУЗ КГКБ СМП), а также отделениях сосудистой

хирургии и рентгенохирургических методов диагностики ОКБ. Всего в генетико-эпидемиологическое исследование было включено 1700 неродственных индивидов славянского происхождения (самоидентификация) – уроженцев Центрального района России. Группа больных ИБС была представлена 991 пациентами (таблица 2.1.1), сформированная на основании следующих критериев включения: 1) наличие диагноза ишемической болезни сердца, подтвержденного клиническими и инструментальными методами; 2) славянское происхождение; 3) наличие подписанного добровольного согласия участия в настоящем исследовании. В контрольную группу (таблица 2.1.1) были включено 709 относительно здоровых добровольцев без клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, которая формировалась во время проведения профессиональных медицинских осмотров, из числа доноров областной станции переливания крови, медперсонала и сотрудников различных учреждений г. Курска. Критериями включения в контрольную группу были: 1) отсутствие любых хронических заболеваний (исключались на основании отсутствия жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и медицинской карты); 2) славянское происхождение, 3) наличие подписанного добровольного согласия участия в исследовании.

В таблице 2.1.1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в генетико-эпидемиологическое исследование. Как видно из таблицы 2.1.1, группы больных ИБС и здоровых не отличались ни по полу, ни возрасту ( $P > 0.05$ ). У больных ИБС имел место более высокий показатель индекса массы тела.

Таблица 2.1.1 – Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в генетико-эпидемиологическое исследование

Характеристики		Здоровые (N=709)	Больные ИБС (N=991)	<i>P</i>
Возраст, М ± SD		60.4 ± 8.1	59.9 ± 8.8	0.23
Пол	мужчины	452 (63.8)	633 (63.9)	0.96

	женщины	257 (36.2)	358 (36.1)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), М ± SD		27.0 ± 4.5	29.8 ± 5.4	< 0.0001
Наличие гипертонической болезни		-	935 (96.5)	-
М, среднее значение; SD, стандартное отклонение; ИМТ, индекс массы тела.				

## 2.2. Дизайн исследования и медикаментозная терапия

Скрининг пациентов проходил с июня 2015 г. по сентябрь 2017 г. Дизайн работы представлял собой открытое проспективное исследование (рис. 2), дизайн одобрен Региональным этическим комитетом (выписка из протокола заседания этического комитета при КГМУ № 5 от 11.05.2015 г.). Больные включались в исследование согласно вышеописанным критериям. На момент включения проводилось анкетирование, забор крови для генетического исследования, биохимическое исследование крови с оценкой липидного состава плазмы крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), уровней аминотрансфераз (АсТ, АлТ), уровня креатинина, УЗИ брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа. Всем пациентам назначался статин IV поколения розувастатин (дженерик одной из фармацевтических компаний, представленных на российском рынке) в стартовой дозе 5 мг для достижения целевых уровней липидного обмена (ОХС < 4.0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л) для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет жизни, которыми являлись все включенные в настоящее исследование больные ИБС. Стартовая доза препарата, равная 5 мг была использована для создания возможности обнаружения пациентов, высокочувствительных к розувастатину. По прошествии 1 месяца гиполипидемической терапии всем пациентам выполнялось исследование липидного спектра плазмы крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), контроль безопасности лечения (на основании жалоб, биохимического анализа крови с определением АсТ, АлТ, креатинина, КФК при наличии жалоб на мышечные боли и дискомфорт). Оценивалось достижение целевых уровней липидов, если они достигнуты не были, то пациенты получали более высокую

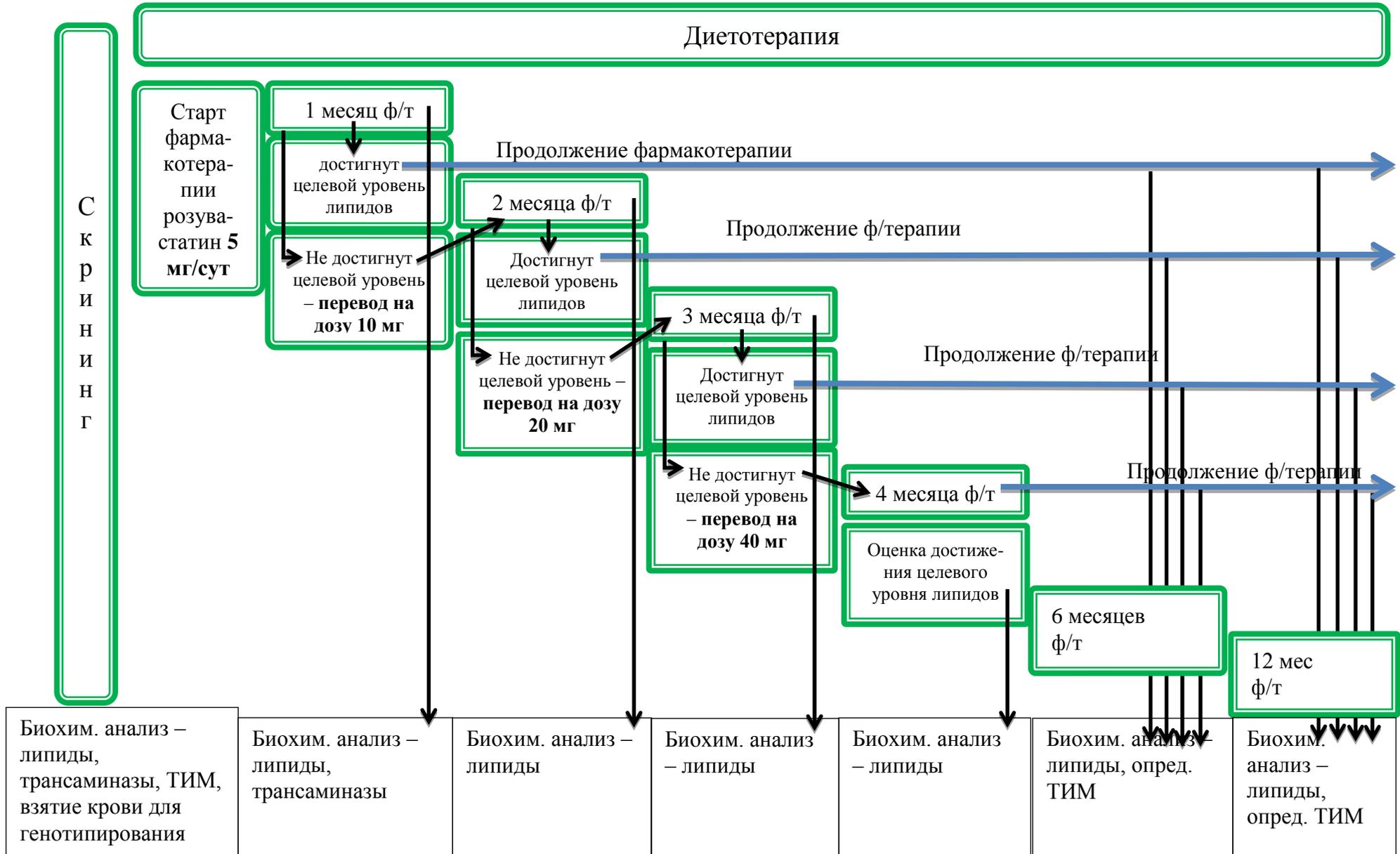


Рисунок 2 – Дизайн исследования

дозу. После повышения дозы контроль достижения целевых уровней липидов проводился 1 раз в месяц для каждого пациента. Использовался метод последовательной титрации дозы: 5-10-20-40 мг. Критерием эффективности служило достижение целевого уровня ХС ЛНП. При достижении целевых уровней липидов больные продолжали получать препарат в дозе, которая обеспечила достижение уровней. У больных, не достигших целевого уровня, после окончания исследования был рекомендован перевод на комплексную гиполипидемическую терапию, включающую эзетимиб и другие гиполипидемические препараты. В качестве контрольных точек уровней липидов, использованных при статистической обработке, использовались показатели ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев терапии. Толщина комплекса интима-медиа определялась, кроме момента включения в исследование, по прошествии 6 месяцев, а также 12 месяцев наблюдения. Общее время наблюдения составило 12 месяцев.

Всем больным была рекомендована диета с ограничением жиров <30%, насыщенных жиров <7% общего калоража, снижение потребления трансжиров с пищей, с долей углеводов 45-55%, и замена простых углеводов на сложные (овощи, фрукты, зерновые злаки). Все пациенты получали базисную терапию в соответствии со стандартом лечения, включавшую, кроме исследованного гиполипидемического препарата, антиагрегант (ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сутки), бета1-селективный адреноблокатор (бисопролол 2.5-5 мг/сутки), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 5-10 мг/сутки), блокатор медленных кальциевых каналов (амлодипин 2.5-5 мг/сутки). По требованию применялись органические нитраты (нитроглицерин 0.5 мг, изосорбида динитрат 10 мг, изосорбида мононитрат 40-60 мг). Дозы препаратов корректировались с учетом показателей гемодинамики (АД, ЧСС) и антиангинального эффекта. Динамика клинического статуса оценивалась по числу и времени дестабилизаций состояния (прогрессирования стенокардии), оценки объективного, субъективного статуса, использованием

электрокардиографических методов, контроля липидных параметров на момент дестабилизации состояния.

## 2.3 Методы исследования

Лабораторно-функциональные и клинические исследования проводились до начала фармакологического вмешательства, через 1 месяц терапии, через 2-4 месяца терапии при подборе дозы препарата, через 6 и 12 месяцев терапии и включали в себя:

- исследование антропометрических данных, анкетирование для сбора данных анамнеза (на момент включения в исследование)
- оценка субъективного и объективного статуса пациентов
- определение липидного состава крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ)
- определение уровня печеночных аминотрансфераз (АсТ, АлТ), КФК (до начала терапии, затем при подозрении на миопатию), креатинина крови
- УЗИ брахиоцефальных сосудов для оценки ТИМ ОСА
- генотипирование полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (*LPA*, *LDLR*, *APOE*, *APOC1*, *MYLIP*) и генов мембранных транспортеров розувастатина (*ABCG2*, *SLCO1B1*).

### 2.3.1 Оценка антропометрических и анамнестических данных

В качестве антропометрических показателей определялась масса тела (с точностью до 1 кг), рост (с точностью до 1 см) на момент включения пациентов в исследование. С учетом данных параметров рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения, пациенты по ИМТ делились на лиц с нормальной массой тела, избытком веса, и ожирением I, II, III степеней [36]. По данным анкетирования определялся социальный статус пациентов, возраст манифестации ИБС, курение на момент проведения исследования, курение в прошлом, пассивное курение, частота приема алкогольных напитков, психоэмоциональная обстановка в семье и

рабочем коллективе, уровень физической активности, пищевые предпочтения (в отношении растительной пищи), семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ГБ, мозговой инсульт) и нарушений обмена (сахарный диабет, ожирение).

### 2.3.2 Оценка липидного состава крови

Для оценки липидного состава крови использовалась кровь из кубитальной вены, забор производился утром натощак после 12 часового голодания, а также приема легкого ужина (с ограничением жиров) в день, предшествующий взятию крови.

Оценка липидных параметров крови включала определение содержания в сыворотке ОХС, ТГ на автоматическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) прямым ферментативным методом (метод CHOD-PAP) при длине волны  $D_{500-550 \text{ нм}}$  с использованием реагентов производства «Analiticon» (Германия). Использованный ферментативный, колориметрический метод CHOD-PAP, соответствующий международным требованиям, с определением ХС ферментативным гидролизом и окислением [49] в диапазоне концентраций от 0.08 до 19.4 ммоль/л. ТГ определяли ферментативным методом с глицерол-3-фосфатоксидазой. Диапазон измерений от 0.1 до 11.3 ммоль/л, метод высокоспецифичен и воспроизводим [67]. Содержание ХС ЛПВП определялось прямым иммунотурбидиметрическим методом без предварительного осаждения (Direct-метод прямой элиминации) при длине волны  $D_{600-650 \text{ нм}}$  с использованием реагентов производства «Roche Diagnostics» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas c 311» (Германия).

Значения ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ выражались в ммоль/л. Уровень ХС ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда [14, 96] при концентрации ТГ не более 4.5 ммоль/л:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ}/2.2) \text{ (в ммоль/л)}$$

Критериями оптимальных значений липидных параметров были значения, указанные в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений

липидного обмена V пересмотра (2012 г.) [14] для пациентов очень высокого риска: ОХС  $\leq 4.0$  ммоль/л, ХС ЛНП  $\leq 1.8$  ммоль/л, ХС ЛВП для мужчин  $> 1.0$  ммоль/л, для женщин  $> 1.2$  ммоль/л, ТГ  $< 1.7$  ммоль/л.

### 2.3.3. Общелабораторные методы обследования

На момент включения в исследование, а также для контроля безопасности гиполипидемической терапии проводилось определение уровней АсТ, АлТ, КФК, креатинина крови. Для определения активности ферментов АлТ, АсТ, КФК применялся кинетический метод при  $D_{340 \text{ нм}}$  с использованием наборов реагентов производства «Analiticon» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды). Референтные значения АлТ для мужчин составляли 0-40 Ед/л, для женщин – 0-32 Ед/л; АсТ 0-31 Ед/л. Нормальные значения КФК для мужчин – 0-190 Ед/л, для женщин – 0-167 Ед/л. Концентрация креатинина определялась с использованием реагентов фирмы «Analiticon» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) при  $D_{520 \text{ нм}}$  [18]. Референтные значения креатинина в сыворотке крови для мужчин составляли 44-115 мкмоль/л; для женщин – 44-97 мкмоль/л.

### 2.3.4 Оценка атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов

Дуплексное ультразвуковое исследование сонных артерий<sup>1</sup> выполнялось в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения с использованием ультразвуковой системы MyLab™40 («Esaote», Голландия). ТИМ измерялась в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. ТИМ задней стенки измерялась как расстояние между первой и второй эхопозитивными линиями по методике, предложенной Pignoli et al. [7, 34,

---

Выражаю благодарность:

<sup>1</sup>Уколовой Л.А. – врачу отделения ультразвуковой диагностики ОБУЗ КГКБ СМП

122]. Первая линия представляла собой границу между стенкой сосуда и его просветом (*tunica intima*), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (*tunica adventicia*). Для обеих сонных артерий определялась ТИМ правая и ТИМ левая. В статистической обработке данных использовался параметр ТИМ средняя, представляющий собой среднее арифметическое ТИМ правой и левой, а также ТИМ максимальная, представляющая собой максимальное значение из ТИМ правой и левой, изменение описанных параметров затем оценивалось в динамике. Применение параметра максимальной ТИМ обусловлено её большей информативностью при значительных различиях в ТИМ справа и слева [7]. Критерием атеросклеротической бляшки при ультразвуковом исследовании было фокальное утолщение стенки сосуда на >50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа на >1.5 мм, выступающее в просвет сосуда [6].

### **2.3.5 Молекулярно-генетические методы**

Для молекулярно-генетических исследований использовались образцы крови объемом 5 мл (в пробирки с 0.5М ЭДТА) больных, участников настоящего исследования, а также образцы ДНК пациентов НИИ ГМЭ КГМУ, полученные от пациентов с ИБС, включенных в фармакогенетическое исследование в период с 2000 по 2017 гг. После забора кровь замораживали и при температуре -20°C для последующего выделения геномной ДНК, которая осуществлялась стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом [24]. На первом этапе проводился лизис лейкоцитов: полученная двукратным центрифугированием с Na-фосфатным буфером (pH=7.8) из цельной крови лейкоцитарная масса подвергалась лизису в течение 12 часов при температуре 42°C в растворе следующего состава: ТЕ-буфер, протеиназа К и 0.4% додецилсульфат натрия. На втором этапе клеточный лизат пипетировали и центрифугировали трижды: сначала с фенолом и 10 мМ Трис-HCl (pH=8.0), затем фенолом и хлороформом в соотношении 1:1 и на заключительном этапе – хлороформом, каждый раз отбирая верхний слой надосадочной жидкости.

Геномную ДНК осаждали раствором ледяного 96% этанола, высушивали на воздухе, растворяли в TE-буфере. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США), после чего ДНК разводили, аликвотировали и замораживали при температуре -20°C до этапа генотипирования ДНК-маркеров.

#### *Отбор генов и SNP маркеров для исследования*

Для поиска и отбора генов и их полиморфных вариантов для исследования использовались информационные ресурсы сети интернет: PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), ScienceDirect ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), HuGE Literature Finder (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePubLit.action>), PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>), Ensembl genome browser (<http://www.ensembl.org>) и GWAS Catalog ([www.ebi.ac.uk/gwas](http://www.ebi.ac.uk/gwas)).

Всего было отобрано 2 группы полиморфных вариантов генов: 7 SNP-маркеров генов-регуляторов липидного обмена, а именно *LPA* (rs10455872), *LDLR* (rs11672123 и rs6511720), *APOC1* (rs445925), *APOE* (rs7412), *MYLIP* (rs3757354), вариант, находящийся на расстоянии 10 тыс. пар оснований вниз от гена *MYLIP* – rs6924995, и 4 SNP-маркера генов мембранных транспортеров *SLCO1B1* (rs12317268 и rs4149056) и *ABCG2* (rs1481012 и rs2199936), участвующих в транспорте розувастатина. В отношении всех отобранных ДНК-маркеров были установлены взаимосвязи с гиполипидемическим эффектом розувастатина в рамках крупных международных фармакогенетических исследований [43, 80, 89, 99, 149, 162], кроме варианта rs445925, который в отношении исследования влияния на эффективность розувастатина был отобран нами впервые.

#### *Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов*

Детекция полиморфных вариантов генов липидного обмена и мембранных транспортеров проводилось с использованием технологии iPLEX мультиплексным генотипированием на генетическом анализаторе MassARRAY 4

(Agena Bioscience, США). Для подготовки образцов использовался амплификатор в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad, США). Для подбора набора праймеров и дизайна мультиплексной панели для генотипирования SNPs использовали программное обеспечение MassARRAY Assay Design Suite (<https://agenasx.com>). Праймеры для генотипирования синтезировались в ЗАО Евроген (г. Москва). Структура праймеров для генотипирования представлена в таблице 2.3.5.2.

Оценка качества генотипирования проводилась путем повторной детекции SNPs случайным образом отобранных 95 образцов. Результаты повторного генотипирования полностью соответствовали первоначальным данным генотипирования.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории геномных исследований НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета<sup>1</sup>.

Таблица 2.3.5.2 – Структура последовательностей праймеров, использованных для генотипирования полиморфных вариантов генов, включенных в исследование

Ген (SNP ID)	Последовательности прямых (F) праймеров
	Последовательности обратных (R) праймеров
	Последовательности Extended праймеров
1	2
<i>LPA</i> A>G rs10455872	ACGTTGGATGCTCCGATCACTTTCTCCTC
	ACGTTGGATGCACATAGCTTTTCAGACACC
	aCTTGTTCCTCAGAACCCA
<i>LDLR</i> G>A rs11672123	ACGTTGGATGTGGATTGATGGGCTTAAGGC
	ACGTTGGATGCAGTCCGGAATAGGTCTCTG
	agcctGAATAGGTCTCTGCCCAA
<i>LDLR</i> G>T rs6511720	ACGTTGGATGCTCACTCACCAATCAACCTC
	ACGTTGGATGAACAAGGCCTTGCCTAAGAC
	ccaTTGCCTAAGACTTCCTTAACATTTT
<i>APOC1</i> G>A rs445925	ACGTTGGATGAACCATCCACAGAGACATCC
	ACGTTGGATGGAGACTCCGTCTCAAAAACAT

	aaaGGAAGGAGAAGGACAAA
<i>APOE</i> C>T rs7412	ACGTTGGATGTCCGCGATGCCGATGACCTG
	ACGTTGGATGACGCGGCCCTGTTCCACCA
	CGATGACCTGCAGAAG
<i>MYLIP</i> A>G rs6924995	ACGTTGGATGCAAGCGCTTGTCTTCGTAGG
	ACGTTGGATGACGGGTGTATTACCAGAAGG
	atatCTTGTCTTCGTAGGAGTGACT
<i>MYLIP</i> C>T rs3757354	ACGTTGGATGTATCGTACCTGGTTGTTCGG
	ACGTTGGATGTGACTTTTCCTGTCCCTACC
	GGTTGTTCGGAAATAAAGG
<i>ABCG2</i> G>A rs2199936	ACGTTGGATGCTGCCTTTCAAGAGTTCCTC
	ACGTTGGATGTGGTATGTTTTTGCAGTCAC
	GTCACTGGTACCAGTTTTTC
<i>ABCG2</i> A>G rs1481012	ACGTTGGATGACACACATGCATGCACATTG
	ACGTTGGATGGTGTTTGTTCCATTTGGTGC
	gAAGACAAGAAAGATACCTAAATAACA
<i>SLCO1B1</i> A>G rs12317268	ACGTTGGATGAGAGAAACAGGAGGTCTGAG
	ACGTTGGATGCAGAAATAAGACCATTGAGG
	cattAGGTCTGAGTCCTCAT
<i>SLCO1B1</i> T>C rs4149056	ACGTTGGATGAATCTGGGTCATACATGTGG
	ACGTTGGATGTATGGGAGTCTCCCCTATTC
	agGGGTCATACATGTGGATATATG

### 2.3.6 Статистическая обработка данных

Показатели липидного обмена и ТИМ в большинстве контрольных точек измерения имели отличное от нормального распределение, определенное по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные параметры выражались как Me(Q1-Q3) – медиана и первый – третий квантили. Для определения значимости изменения показателя в связанных выборках использован критерий Вилкоксона

---

Выражаю благодарность: <sup>1</sup>Азаровой Ю.Э. – к.м.н., заведующей лабораторией биохимической генетики и метабомики, Быкановой М.А. – младшему научному сотруднику и Клёсовой Е.Ю. – инженеру НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ.

для парных сравнений. Для установления различия по исследуемому признаку в двух несвязанных выборках использовался U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Сила корреляции оценивалась следующим образом:  $|r| \leq 0.25$  – слабая корреляция,  $0.25 < |r| < 0.75$  – умеренная корреляция,  $|r| \geq 0.75$  – сильная корреляция [30].

Анализ распределения частот генотипов и его соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) проводился с помощью точного теста Фишера. Ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями липидного обмена, ТИМ, динамикой их изменений ( $\Delta$  в абсолютных числах и %) устанавливались методом линейного регрессионного анализа. В связи с ненормальным распределением, данные были подвергнуты логарифмической трансформации. Оценены генетические модели: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная, аддитивная. Эффект генотипов указан в виде нетрансформированных переменных, расчет уровня значимости  $P$  производился для трансформированных переменных. Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ИБС оценивались по показателю отношения шансов (OR), показывающему, во сколько раз вероятность попасть в группу «случай» (больные ИБС) отличается от вероятности попасть в группу контроля (здоровые индивиды) для носителя определённого генотипа [148].  $OR=1$  интерпретировалось как отсутствие ассоциации генотипа с риском развития ИБС;  $OR>1$  свидетельствовало о повышенном риске болезни, тогда как  $OR<1$  – о пониженном риске развития патологии. Отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95% CI) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на пол, возраст, индекс массы тела с помощью статистического пакета SNPStats [170]. Логистический регрессионный анализ также использовался для оценки ассоциаций ДНК-маркеров с риском развития инфаркта миокарда, атеросклеротическими бляшками в общей сонной артерии и режимами дозирования розувастатина. Статистическая обработка данных проводилась в лаборатории статистической генетики и биоинформатики НИИ генетической и

молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (заведующий, профессор, д.м.н. Полоников А.В.).

Критический уровень статистической значимости для всех расчетов принимался равным 0.05.

Программные пакеты, использованные для обработки данных: Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), SNPStats (<https://www.snpstats.net>; Испания), Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Динамическая оценка состояния липид-транспортной системы и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ИБС при коррекции розувастатином

#### *Оценка состояния липид-транспортной системы в динамике*

Оценивался стартовый уровень показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) до назначения гиполипидемической терапии, уровни данных параметров через 1 месяц терапии, 6 месяцев терапии, 12 месяцев терапии, а также изменение параметров ( $\Delta$  в абсолютных числах – выраженное в ммоль/л и  $\Delta$  в процентах от исходного уровня). Результаты представлены в таблице 3.1.1.

За время наблюдения имело место значимое снижение уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ на всех контрольных точках наблюдения, уровень ХС ЛВП за время терапии не изменился. Уровень ОХС в среднем достиг целевого уровня через 1 месяц терапии и сохранился на данном уровне по прошествии 6 и 12 месяцев наблюдения. Достижение целевого уровня ХС ЛНП потребовало более длительного периода времени – средний уровень  $< 1.8$  ммоль/л был зарегистрирован к 6 месяцам терапии и сохранился по прошествии 12 месяцев. Средний уровень триглицеридов стал ниже целевого после 1 месяца терапии и сохранялся по прошествии 6 и 12 месяцев терапии, кроме того, уровень ТГ характеризовался значительным размахом среди участников исследования. За время наблюдения уровень ОХС снизился на (соответственно через 1, 6, 12 месяцев терапии): 28.57%, 36.8%, 35.87%; уровень ХС ЛНП – на 41.45%, 52.53% и 50%; уровень ТГ – на 14.71%, 17.41% и 24.15%. Динамика изменения вышеописанных показателей представлена на рисунках 3.1.1 – 3.1.3.

В использованном диапазоне доз от 5 до 40 мг/сутки наибольшее количество больных достигло целевого уровня ОХС и ХС ЛНП при применении розувастатина в дозах 10 и 20 мг.

Таблица 3.1.1 – Стартовые уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ у пациентов с ИБС и динамика их изменения через 1, 6 и 12 месяцев терапии розувастатином (Ме (Q1-Q3))

Показатель	Стартовый уровень, ммоль/л n=117	1 месяц терапии, n=116				6 месяцев терапии, n=115				12 месяцев терапии, n=113			
		Уровень, ммоль/л	Δ (по отношению к стартовому уровню)		P*	Уровень, ммоль/л	Δ (по отношению к стартовому уровню)		P*	Уровень, ммоль/л	Δ (по отношению к стартовому уровню)		P*
			ммоль/л	%			ммоль/л	%			ммоль/л	%	
ОХС	5.28 (4.61-6.03)	3.77 (3.32-4.11)	-1.57 (-2.21-0.94)	-28.57 (-38.48-19.84)	<0.0001	3.34 (3.05-3.6)	-1.92 (-2.56-1.3)	-36.8 (-44.84-27.8)	<0.0001	3.31 (3.1-3.57)	-1.93 (-2.49-1.38)	-35.87 (-43.17-29.47)	<0.0001
ХС ЛНП	3.27 (2.7-4.08)	1.90 (1.58-2.33)	-1.34 (-1.96-0.85)	-41.45 (-53.53-29.06)	<0.0001	1.62 (1.35-1.74)	-1.69 (-2.4-1.15)	-52.53 (-60.38-40.62)	<0.0001	1.65 (1.45-1.75)	-1.62 (-2.29-1.12)	-50.0 (-60.26-40.09)	<0.0001
ХС ЛВП	1.06 (0.97-1.28)	1.09 (0.92-1.27)	-0.015 (-0.15-0.13)	-1.17 (-13.16-12.5)	0.42	1.08 (0.95-1.21)	0 (-0.16-0.08)	0 (-15.15-7.27)	0.16	1.12 (0.97-1.24)	0.02 (-0.15-0.14)	1.85 (-12.83-13.32)	0.87
ТГ	1.68 (1.22-2.37)	1.36 (1.03-1.84)	-0.3 (-0.66-0.015)	-14.71 (-38.25-0.69)	<0.0001	1.25 (1.07-1.84)	-0.24 (-0.83-0.05)	-17.41 (-37.13-2.78)	<0.0001	1.27 (1.00-1.62)	-0.42 (-0.91-0.07)	-24.15 (-39.26-5.62)	<0.0001

\*-уровень значимости изменения показателя в сравнении со стартовым значением согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений

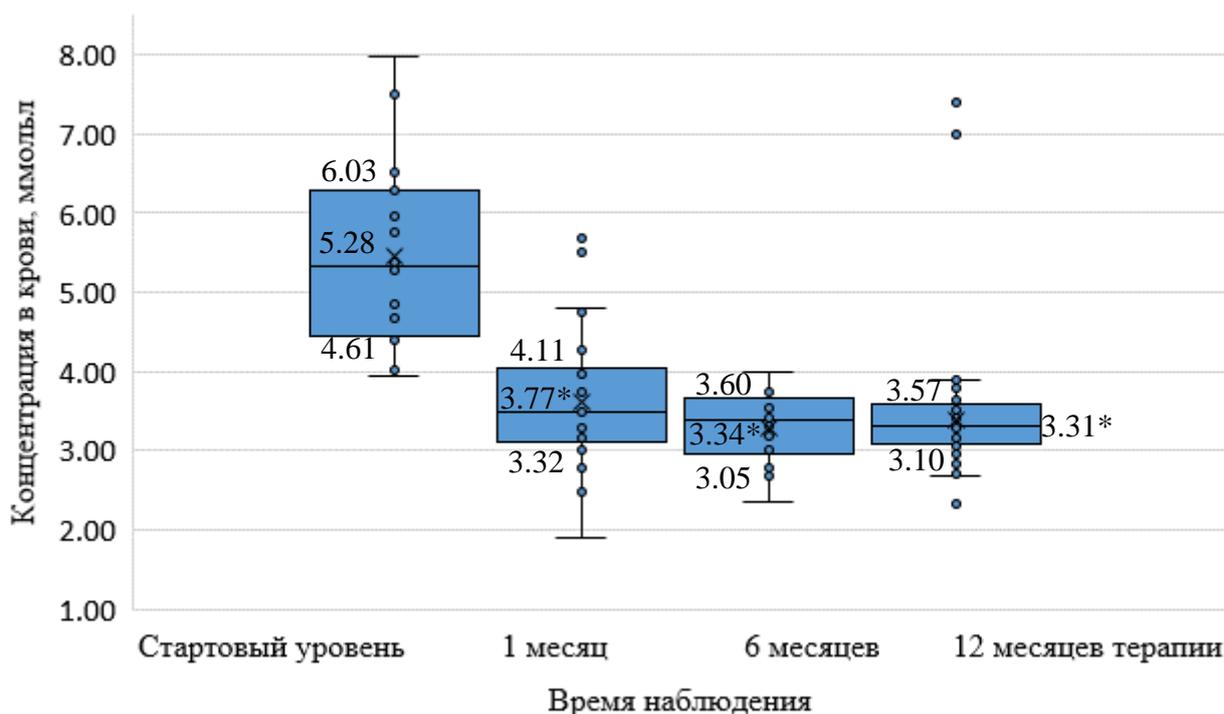


Рисунок 3.1.1 – Динамика изменения уровня ОХС у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

Примечание: подписи данных указаны в виде Me(Q1-Q3); различия статистически значимы по сравнению с исходными данными: \* -  $P < 0.0001$

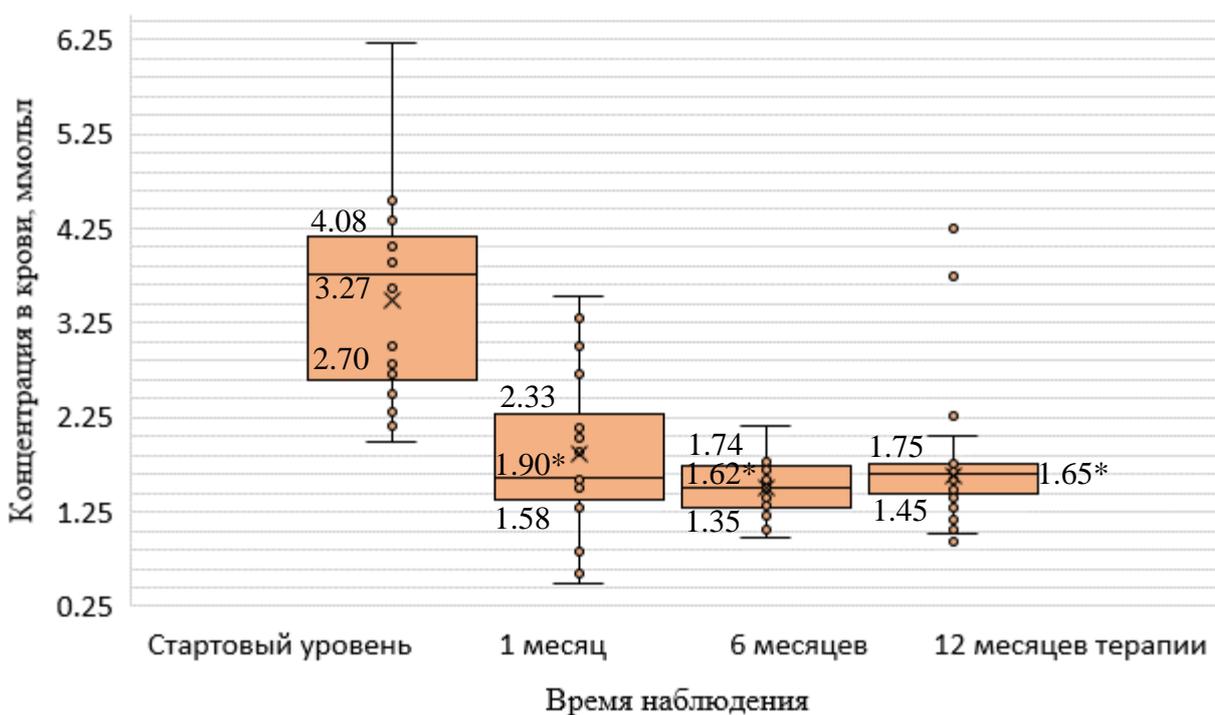


Рисунок 3.1.2 – Динамика изменения уровня ХС ЛНП у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

Примечание: подписи данных указаны в виде Me(Q1-Q3); различия статистически значимы по сравнению с исходными данными: \* -  $P < 0.0001$

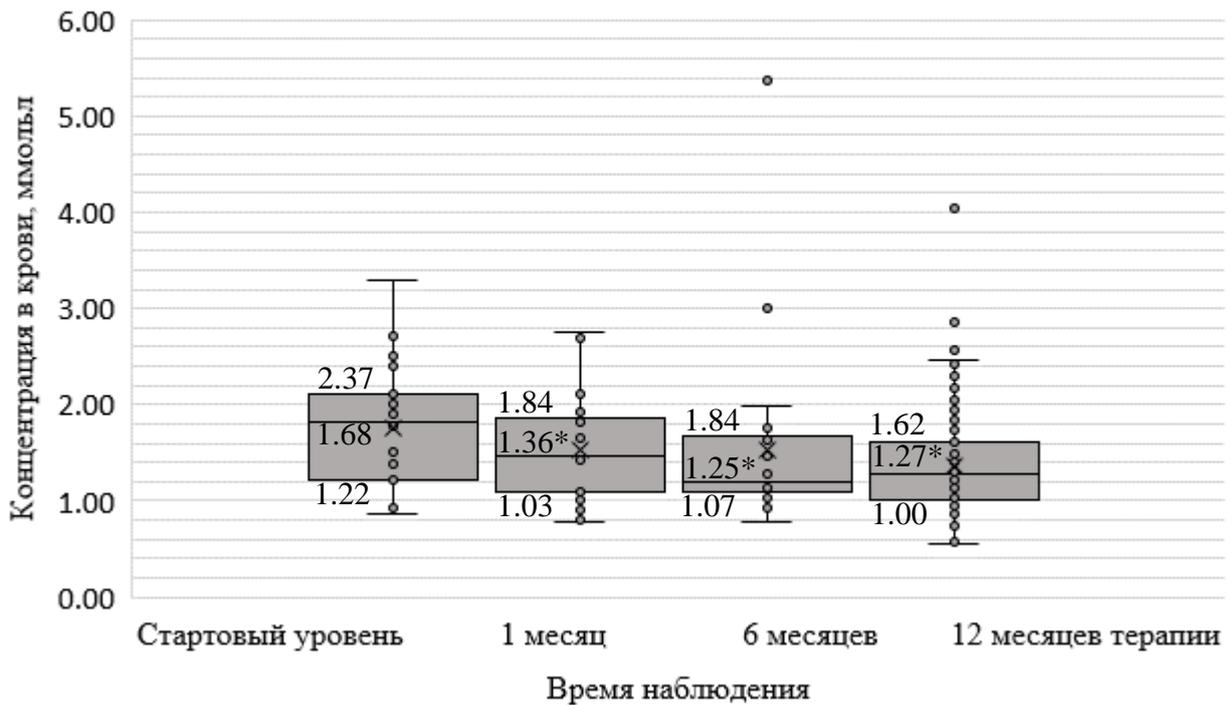


Рисунок 3.1.3 – Динамика изменения уровня ТГ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

Примечание: подписи данных указаны в виде Me(Q1-Q3); различия статистически значимы по сравнению с исходными данными: \* -  $P < 0.0001$

Распределение пациентов по дозам, которые позволили достичь целевых показателей липидного спектра на индивидуальном сроке, ассоциированном с окончанием титрования дозы, и оставшихся до завершения исследования, представлено в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Достижение целевых показателей липидного обмена за время наблюдения пациентами с ИБС в зависимости от дозы розувастатина, n=117

Доза розувастатина, мг	Количество пациентов, достигших целевых уровней, n (%)	
	ОХС	ХС ЛНП
5	12 (10.3%)	12 (10.3%)
10	43 (36.75%)	43 (36.75%)
20	42 (35.9%)	42 (35.9%)
40	15 (12.8%)	13 (11.1%)
Всего достигли	112 (95.7%)	110 (94%)

При использовании максимальной дозы 1 пациент достиг только целевого уровня ОХС, но не ХС ЛНП. Сходная ситуация была характерна ещё для 1 пациента, которому не проводилось повышение дозы в связи с жалобами на мышечную слабость и дискомфорт, однако, при дополнительном расспросе при завершении исследования отметил связь данных жалоб не с приемом гиполипидемических препаратов, а с физической нагрузкой. При контроле уровня КФК у данного пациента, уровень фермента соответствовал нормальному уровню.

4 пациента (3.4% от общего числа участников исследования) не достигли целевых показателей ОХС несмотря на использование максимальной дозы розувастатина. 1 пациент прекратил участие в исследовании после 6 месяцев терапии в связи с жалобами на боли и ощущение дискомфорта в мышцах. Проведенный контроль уровня КФК не показал отличия от нормы (181 Ед/л), снижение дозы препарата привело к исчезновению жалоб, однако, пациент отказался от участия в исследовании и был исключен из дальнейшего протокола наблюдения после полугода от начала исследования.

Медиана (Q1-Q3) дозы, позволившей достичь целевого уровня ОХС составила 20 (10-20) мг (средняя доза  $16.4 \pm 0.84$  мг), целевого уровня ХС ЛНП – 15 (10-20) мг (средняя доза  $16.09 \pm 0.82$  мг) на индивидуальных сроках, ассоциированных с завершением титрования дозы розувастатина. Таким же дозовый режим оставался до конца исследования (12 месяцев).

#### *Оценка толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в динамике*

ТИМ ОСА претерпела статистически значимое изменение на протяжении как 6, так и 12 месяцев наблюдения (таблица 3.1.3, рисунок 3.1.4). Под действием гиполипидемической терапии розувастатином, ТИМ уменьшалась к 6 месяцам терапии и продолжала уменьшаться к 12 месяцам ( $P=0.048$  и  $P=0.033$  при сравнении ТИМ через 6 с ТИМ через 12 месяцев терапии, соответственно для ТИМ макс. и ТИМ средней).

Таблица 3.1.3 – Стартовые показатели ТИМ ОСА у пациентов с ИБС и динамика их изменения через 6 и 12 месяцев терапии розувастатином (Me (Q1-Q3)), n=117

Показатель	Стартовое значение, мм	6 месяцев терапии		
		Абсолютное значение, мм	$\Delta$ (по отношению к стартовому уровню), мм	$P^*$
ТИМ макс.	0.80 (0.60-1.00)	0.70 (0.50-0.80)	-0.10 (-0.20-0)	<b>&lt;0.0001</b>
ТИМ средняя	0.70 (0.55-0.85)	0.65 (0.52-0.80)	-0.05 (-0.15-0.07)	<b>0.025</b>
		12 месяцев терапии		
ТИМ макс.	0.80 (0.60-1.00)	0.60 (0.50-0.80)	-0.10 (-0.25-0)	<b>&lt;0.0001</b>
ТИМ средняя	0.70 (0.55-0.85)	0.60 (0.52-0.75)	-0.07 (-0.15-0.02)	<b>&lt;0.0001</b>

\* - уровень значимости изменения показателя согласно критерию Вилкоксона для парных выборок

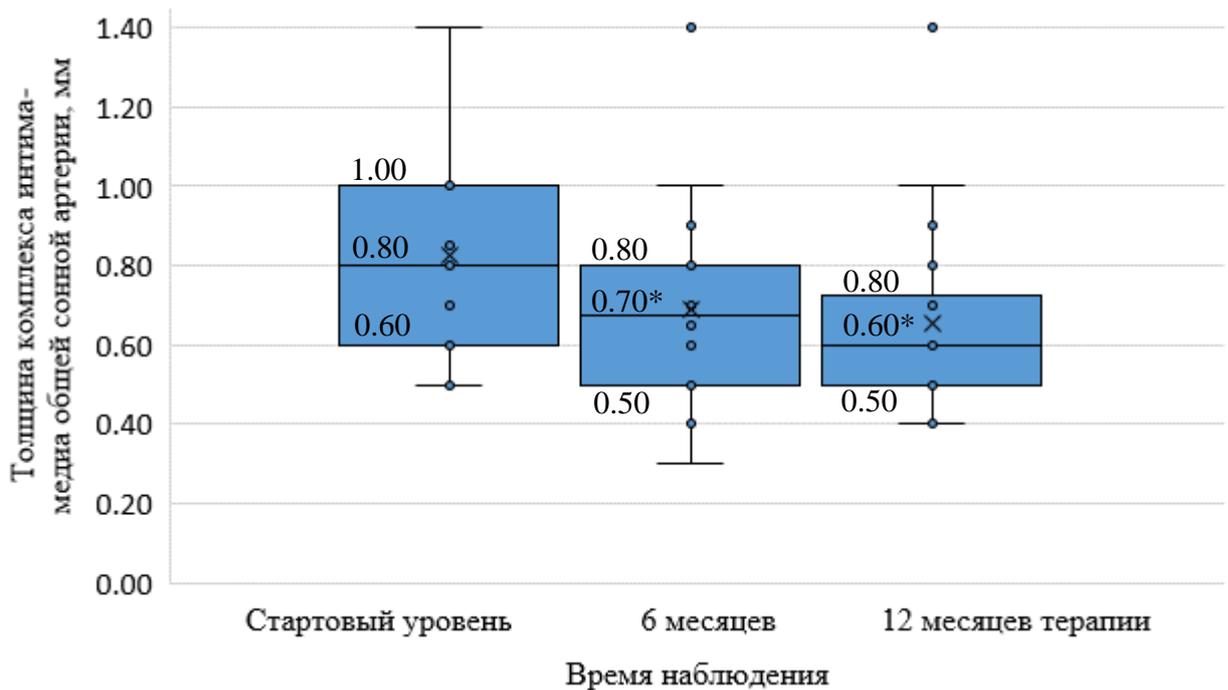


Рисунок 3.1.4 – Динамика изменения максимальной ТИМ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

Примечание: подписи данных указаны в виде Me(Q1-Q3); различия статистически значимы по сравнению с исходными данными: \* -  $P < 0.0001$

*Корреляционная взаимосвязь между показателями липидного обмена и ТИМ  
ОСА*

Принимая во внимание известную взаимосвязь таких показателей липидного обмена, как ОХС и ХС ЛНП с ТИМ ОСА (регресс ТИМ пропорционален степени снижения уровня ХС ЛНП, что приводит к снижению количества осложнений ИБС [63]), был проведен анализ для установления корреляционной взаимосвязи между стартовыми уровнями и  $\Delta$  показателей липидного обмена (ОХС и ХС ЛНП) и ТИМ.

При оценке корреляционной взаимосвязи между изменением показателей липидного обмена и ТИМ ( $\Delta$ ) за время наблюдения (см. табл. 3.1.4), прямая корреляционная взаимосвязь слабой силы была выявлена между изменением уровня ОХС за 12 месяцев терапии и изменением ТИМ за 6 месяцев терапии, а также, изменением ХС ЛНП за 1 месяц терапии и вышеописанными показателями ТИМ.

Таблица 3.1.4 – Корреляционная взаимосвязь между изменением показателей ( $\Delta$ ) ОХС, ХС ЛНП и ТИМ у пациентов с ИБС при коррекции розувастатином

Показатель	$\Delta$ ТИМ макс. 6 мес терапии, мм	$\Delta$ ТИМ средняя 6 мес терапии, мм
$\Delta$ ОХС (ммоль/л) 12 месяцев	R=0.18 P=0.051	<b>R=0.19</b> <b>P=0.044</b>
$\Delta$ ОХС (%) 12 месяцев	<b>R=0.19</b> <b>P=0.046</b>	R=0.16 P=0.083
$\Delta$ ХС ЛНП (ммоль/л) 1 месяц	<b>R=0.20</b> <b>P=0.029</b>	R=0.16 P=0.098
$\Delta$ ХС ЛНП (%) 1 месяц	<b>R=0.19</b> <b>P=0.041</b>	<b>R=0.23</b> <b>P=0.012</b>
Условные обозначения: ОХС – общий холестерин плазмы крови, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, макс. – максимальная, R – коэффициент корреляции Спирмена.		

Таким образом, чем сильнее был гиполипидемический эффект розувастатина (в отношении ОХС) по итогам 12 месяцев терапии, тем лучше снижалась ТИМ за 6 месяцев наблюдения. Чем лучше проявлялся гиполипидемический эффект (в отношении ХС ЛНП) за первый месяц терапии, тем лучше ТИМ снижалась в последующие полгода наблюдения.

### **3.2. Характеристика клинического статуса больных ИБС и оценка безопасности лечения розувастатином**

За время наблюдения (по итогам 1, 6 и 12 месяцев) исследования оценивалось течение заболевания в отношении развития прогрессирования стабильной стенокардии, а также других сердечно-сосудистых осложнений.

По прошествии 1 месяца наблюдения у одного пациента (0.85% от общего числа пациентов) имела место дестабилизация состояния в виде прогрессирования стенокардии. К моменту развития данного осложнения пациент достиг целевого уровня ОХС, но не достиг целевого уровня ХС ЛНП. По данным анамнеза, пациент перенес инфаркт миокарда пять лет назад. Стартовые показатели липидного спектра пациента не превышали медианы (Q1-Q3) данных показателей в выборке.

В течение периода от 1 до 6 месяцев наблюдения, дестабилизация состояния развилась у 5 пациентов (4.3% от общего числа пациентов) в виде прогрессирования стенокардии, что проявлялось учащением приступов при прежнем уровне физической активности и, соответственно, повышением потребности в органических нитратах короткого действия (нитроглицерин, изосорбида динитрат). При оценке динамики показателей липидов плазмы до, а также на момент развития прогрессирования заболевания, 3 пациентов достигли целевых уровней ОХС и ХС ЛНП, среди них обращает на себя внимание 1 пациент, который, наряду с достижением целевых уровней как ОХС, так и ХС ЛНП, характеризовался значительным ответом на гиполипидемическую терапию в виде выраженного снижения ХС ЛНП ниже 1.3 ммоль/л. Однако, дополнительным фактором риска было наличие у больного гипертриглицеридемии. По данным анамнеза, пациент дважды перенес ИМ, а также аорто-коронарное шунтирование. 2 пациентов с дестабилизацией состояния к моменту прогрессирования заболевания не достигли целевых показателей липидов плазмы, среди них один пациент не достиг целевого уровня показателей липидного обмена за всё время наблюдения, несмотря на применение

максимальной дозы розувастатина 40 мг, и по окончании исследования был переведен на комбинированную терапию с присоединением ингибитора абсорбции холестерина. Другая пациентка из не достигших целевых уровней липидов на момент дестабилизации, достигла данных параметров в дальнейшем при назначении максимальной дозы розувастатина.

В течение периода от 6 до 12 месяцев наблюдения развитие осложнений было зафиксировано у 2-х пациентов (1.7% общего количества больных). У одного пациента развилась полная атриовентрикулярная блокада, потребовавшая имплантации электрокардиостимулятора. Пациент характеризовался достижением целевых уровней как ОХС, так и ХС ЛНП. В отношении второго пациента, было отмечено прогрессирование стенокардии. По данным анамнеза, пациент в прошлом (4 года до включения в настоящее исследование) перенес инфаркт миокарда. По данным настоящего исследования, данный больной характеризовался хорошим ответом на гиполипидемическую терапию и достиг целевых уровней ОХС и ХС ЛНП уже после 1 месяца наблюдения на минимальной дозе розувастатина – 5 мг.

Таким образом, 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. В связи с описанными осложнениями, пациенты проходили стационарное лечение. Пациенты с прогрессирующей стенокардией получали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг и клопидогрел 300 мг однократно, затем 75 мг/сутки), антикоагулянтную терапию (гепарин 20000 ЕД/сут в/в, затем подкожно), нитраты (инфузии нитроглицерина с переходом на применение изосорбида мононитрата 40-60 мг 1 р/сутки), продолжили лечение розувастатином, ингибиторами АПФ, бета1-адреноблокаторами. Пациенты были

выписаны с улучшением, со стабилизацией стенокардии на уровне тех ФК, которые имели место до развития прогрессирующей стенокардии. У описанных пациентов за последующее время наблюдения дестабилизации состояния не развилось.

Устанавливалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с развитием вышеописанных осложнений за время наблюдения. Использовался метод оценки отношения шансов, где в группу риска попадали лица с развитием осложнений во время наблюдения, в группу контроля – лица, не продемонстрировавшие дестабилизации состояния. Связи между развитием осложнений у пациентов с ИБС при лечении розувастатином и полиморфными вариантами генов установлено не было (результаты анализа представлены в приложении 3).

Безопасность проводимой терапии оценивалась в отношении возможного развития гепатотоксического и миотоксического эффекта и включала сбор жалоб и оценку ферментов плазмы крови – АсТ, АлТ, и при наличии жалоб – КФК. Гепатотоксического эффекта, проявляющегося в виде повышения уровней печеночных трансаминаз выше 3-х верхних границ нормы, за время наблюдения не отмечалось ни у одного пациента. Медианы уровней трансаминаз приведены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Уровни аминотрансфераз у пациентов, включенных в исследование, на старте исследования, через 6 и 12 месяцев наблюдения (Me(Q1-Q3))

Фермент	Время наблюдения		
	Старт исследования	6 месяцев	12 месяцев
АсТ	23 (19.8-30.0)	25 (20.75-33.0)	25.5 (18.5-32.0)
АлТ	23 (17.0-33.5)	24 (18.0-32.9)	26 (19.0-35.0)

Развития миопатии с повышением уровня КФК более 5 верхних границ нормы у пациентов за время исследования не было. Жалобы на дискомфорт в

мышцах за время наблюдения предъявили 2 пациента, при этом указали на предшествующую физическую нагрузку с трудностью точно связать указанные жалобы с приемом препарата. В первом случае у пациента жалобы возникли после полугода терапии, это не сопровождалось повышением КФК (12 Ед/л), доза препарата была снижена, в дальнейшем таковых жалоб и повышения уровня КФК (повторно 12 Ед/л) не было. Во втором случае имели место жалобы на боли и дискомфорт в мышцах, контроль уровня КФК показал отсутствие повышения уровня фермента выше нормы (181 Ед/л), снижение дозы препарата привело к исчезновению жалоб, однако, пациент отказался от участия в исследовании и был исключен после полугода наблюдения.

### **3.3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров и оценка их ассоциации с риском развития ИБС у жителей Центральной России**

#### **3.2.1 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. Выбор популяций для сравнения был продиктован тем, что на данных популяциях проводились фармакогенетические исследования розувастатина [65, 80, 89, 92, 99, 149]. Сравнение частот аллелей проводилось с данными, представленными в проекте «1000 геномов» (1000 Genomes Project, Phase 3) [39].

В таблице 3.2.1.1 представлены сравнительные данные по частотам аллелей исследуемой популяции с популяциями Европы и Восточной Азии. Частоты минорных аллелей жителей ЦР отличались от частот жителей Европы только по следующим полиморфным вариантам: rs445925 гена *APOC1*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP* и rs4149056 гена *SLCO1B1*.

Частоты минорных аллелей жителей ЦР отличались от частот жителей Восточной Азии по всем полиморфным вариантам, кроме: rs11672123 гена *LDLR* и rs7412 гена *APOE*.

В таблице 3.2.1.2 отражены результаты тестирования представленных полиморфизмов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ).

Таблица 3.2.1.1 – Частоты аллелей полиморфных вариантов генов – регуляторов липидного обмена и генов мембранных транспортеров у жителей Центральной России (ЦР) и их сравнение с другими популяциями

Ген (SNP ID)	Локализация SNP в гене	Ал- лель	Частоты минорных аллелей (MAF) в популяциях			$P(1-2)^3$	$P(1-3)^4$
			1	2	3		
			Жители ЦР (N) <sup>1</sup>	Жители Европы <sup>2</sup> (N=503)	Жители Восточ- ной Азии <sup>2</sup> (N=504)		
<i>LPA</i> A>G rs10455872	Инtron	G	0.046 (217)	0.074	0.005	0.1637	<b>0.0001</b>
<i>LDLR</i> G>A rs11672123	Дистальная область промотора	A	0.076 (217)	0.052	0.074	0.2106	0.9253
<i>LDLR</i> G>T rs6511720	Инtron	T	0.063 (207)	0.110	0.012	0.0537	<b>0.0001</b>
<i>APOC1</i> G>A rs445925	Экзон	A	0.266 (111)	0.094	0.114	<b>&lt;0.00001</b>	<b>&lt;0.00001</b>
<i>APOE</i> C>T rs7412	Миссенс- вариант	T	0.094 (144)	0.063	0.100	0.1983	0.8314
<i>MYLIP</i> A>G rs6924995	Экзон	G	0.304 (217)	0.213	0.715	<b>0.0087</b>	<b>&lt;0.00001</b>
<i>MYLIP</i> C>T rs3757354	Регуля- торный участок	T	0.320 (217)	0.214	0.402	<b>0.0024</b>	<b>0.0372</b>
<i>ABCG2</i> G>A rs2199936	Инtron	A	0.083 (217)	0.094	0.291	0.6372	<b>&lt;0.00001</b>
<i>ABCG2</i> A>G rs1481012	Инtron	G	0.088 (217)	0.089	0.291	0.9655	<b>&lt;0.00001</b>

<i>SLCO1B1</i> A>G rs12317268	Интрон	G	0.233 (212)	0.178	0.447	0.0896	< <b>0.00001</b>
<i>SLCO1B1</i> T>C rs4149056	Миссенс- вариант	C	0.226 (217)	0.161	0.123	<b>0.0375</b>	<b>0.0004</b>

<sup>1</sup>Количество образцов пациентов, успешно прогенотипированных по SNP;  
<sup>2</sup>Данные проекта “1000 геномов” (1000 Genomes Project, Phase 3): A global reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium, Nature 526, 68-74 (01 October 2015) doi:10.1038/nature15393;  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_viewTable.cgi?pop=1409](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_viewTable.cgi?pop=1409)

Таблица 3.2.1.2 – Частоты генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров у жителей Центральной России (ЦР) и их тестирование на равновесие Харди-Вайнберга

Ген (SNP ID)	Генотипы	Частоты генотипов		Уровень гетерозиготности <sup>1</sup>		<i>p</i> <sup>2</sup>
		N	%	<i>H</i> <sub>obs</sub>	<i>H</i> <sub>exp</sub>	
<i>LPA</i> A>G rs10455872	A/A	200	92.2	0.0645	0.0879	<b>0.0004</b>
	A/G	14	6.5			
	G/G	3	1.4			
<i>LDLR</i> G>A rs11672123	A/A	1	0.5	0.1429	0.1405	0.9626
	G/A	31	14.3			
	G/G	185	85.3			
<i>LDLR</i> G>T rs6511720	G/G	182	83.9	0.1567	0.1521	0.8124
	G/T	34	15.7			
	T/T	1	0.5			
<i>APOC1</i> G>A rs445925	A/A	3	2.7	0.4775	0.3903	<b>0.0240</b>
	G/A	53	47.7			
	G/G	55	49.5			
<i>APOE</i> C>T rs7412	C/C	120	83.3	0.1458	0.1699	0.1395
	C/T	21	14.6			
	T/T	3	2.1			
<i>MYLIP</i> A>G rs6924995	A/A	109	50.2	0.3871	0.4233	0.2316
	A/G	84	38.7			
	G/G	24	11.1			
<i>MYLIP</i> C>T rs3757354	C/C	102	47.0	0.4194	0.4354	0.6297
	C/T	91	41.9			
	T/T	24	11.1			
<i>ABCG2</i>	A/A	2	0.9	0.1475	0.1521	0.8030

G>A rs2199936	G/A	32	14.7			
	G/G	183	84.3			
ABCG2 A>G rs1481012	A/A	181	83.4	0.1567	0.1598	0.9215
	A/G	34	15.7			
	G/G	2	0.9			
SLCO1B1 A>G rs12317268	A/A	125	59.0	0.3538	0.3579	0.9253
	A/G	75	35.4			
	G/G	12	5.7			
SLCO1B1 T>C rs4149056	C/C	10	4.6	0.3594	0.3496	0.7383
	T/C	78	35.9			
	T/T	129	59.4			
<sup>1</sup> $H_{obs}$ – наблюдаемый уровень, $H_{exp}$ – ожидаемый уровень гетерозиготности; <sup>2</sup> уровень значимости для тестирования соответствия Харди-Вайнберга (ПХВ). Жирным шрифтом обозначены $P$ -уровни значимости для SNPs, показавшими отклонения частот генотипов от ПХВ.						

Отклонение от ПХВ выявлено для полиморфного варианта rs10455872 гена *LPA*, что связано со снижением уровня наблюдаемой гетерозиготности. Для варианта rs445925 гена *APOC1* отклонение от ПХВ вызвано повышением наблюдаемого уровня гетерозиготности по сравнению с ожидаемым уровнем.

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

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с риском развития ИБС. Результаты представлены в таблице 3.2.2.1. Связь с риском развития ИБС продемонстрировали следующие полиморфные варианты генов-регуляторов липидного обмена: rs6511720 гена *LDLR*, rs445925 гена *APOC1*, rs7412 гена *APOE*, rs6924995 гена *MYLIP* и rs3757354 гена *MYLIP*. Повышение риска ИБС было характерно для гетерозигот по полиморфным 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 выраженное 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*.

Наиболее выраженное влияние на риск ИБС оказали полиморфные варианты гена *ABCG2*, повышая риск заболевания в 5-9 раз.

Таблица 3.2.2.1 – 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 (%) <sup>1</sup>	Больные (n=991), n (%)	OR (95% CI) <sup>2</sup>	P
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%)	н/д (0.00-н/д)	
<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%)	<b>2.22 (1.58-3.11)</b>	
	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%)	<b>2.27 (1.64-3.13)</b>	
	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	<b>0.013</b>
	C/T	25 (23.1%)	74 (13.2%)	<b>0.51 (0.30-0.87)</b>	
	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	<b>0.016</b>
	A/G	315 (44.5%)	382 (38.7%)	<b>0.80 (0.66-0.98)</b>	
	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	<b>0.0003</b>
	C/T	309 (43.7%)	430 (43.5%)	1.09 (0.89-1.34)	
	T/T	41 (5.8%)	106 (10.7%)	<b>2.04 (1.39-3.00)</b>	
Гены мембранных транспортеров					

<i>ABCG2</i> rs2199936	G/G	609 (86.1%)	819 (84%)	1.00	<b>0.016</b>
	G/A	96 (13.6%)	143 (14.7%)	1.11 (0.84-1.47)	
	A/A	2 (0.3%)	13 (1.3%)	<b>4.78 (1.07-21.26)</b>	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	575 (81.4%)	809 (81.9%)	1.00	<b>0.0035</b>
	A/G	130 (18.4%)	166 (16.8%)	0.91 (0.71-1.17)	
	G/G	1 (0.1%)	13 (1.3%)	<b>9.14 (1.20-69.92)</b>	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	387 (60.9%)	569 (57.8%)	1.00	<b>0.0019</b>
	A/G	233 (36.6%)	360 (36.6%)	1.06 (0.86-1.31)	
	G/G	16 (2.5%)	55 (5.6%)	<b>2.38 (1.34-4.22)</b>	
<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)	
<sup>1</sup> Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами					
<sup>2</sup> Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст					

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

*Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена со стартовыми уровнями липидов плазмы крови*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *LPA*, *LDLR*, *APOC1*, *APOE*, *MYLIP* со стартовыми уровнями ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ плазмы крови у пациентов с ИБС. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.1.

Установлено, что полиморфный вариант rs10455872 гена *LPA* был ассоциирован со стартовыми уровнями ОХС, ХС ЛНП и ТГ (модели соответственно: сверхдоминирование, сверхдоминирование, рецессивная модель).

Таблица 3.3.1 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена со стартовыми уровнями липидов плазмы крови у пациентов с ИБС

Ген	Генотип	Частоты генотипов		ОХС		ХС ЛНП		ХС ЛВП		ТГ	
		N	%	Me (Q1-Q3)	$P_{\text{кор}}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{\text{кор}}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{\text{кор}}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{\text{кор}}^*$
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	200	92.2	5.9 (5.19-6.3)	<b>0.007</b>	3.95 (3.1-4.45)	<b>0.015</b>	1.05 (0.95-1.2)	0.44	1.73 (1.5-1.98)	<b>0.012</b>
	A/G	14	6.5	5.16 (4.23-5.87)		3.38 (2.47-3.92)		1.03 (0.98-1.22)		1.36 (0.98-1.53)	
	G/G	3	1.4	6.0 (5.8- 7.69)		4.27 (4.03-5.8)		0.95 (0.93-1.19)		1.63 (1.59-6.59)	
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	1	0.5	5.8 (5.8-5.8)	<b>0.038</b>	3.52 (3.52-3.52)	<b>0.043</b>	1.4 (1.4-1.4)	0.26	1.76 (1.76-1.76)	0.97
	G/A	31	14.3	5.39 (4.57-6.0)		3.22 (2.7-4.33)		1.1 (1.0-1.2)		1.72 (1.55-2.41)	
	G/G	185	85.3	5.9 (5.28-6.3)		3.96 (3.24-4.49)		1.04 (0.95-1.2)		1.68 (1.45-1.91)	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	182	83.9	5.9 (5.15-6.3)	0.079	3.92 (3.04-4.41)	0.31	1.06 (0.95-1.2)	0.49	1.68 (1.44-1.96)	<b>0.0013</b>
	G/T	34	15.7	5.9 (4.64-6.27)		4.01 (3.1-4.42)		1.0 (0.99-1.2)		1.72 (1.55-1.890)	
	T/T	1	0.5	7.5 (7.5-7.5)		4.8 (4.8-4.8)		0.98 (0.98-0.98)		4.81 (4.81-4.81)	
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	3	2.7	5.9 (5.03-7.6)	0.093	4.58 (2.22-5.63)	0.089	1.03 (0.42-1.06)	0.13	2.03 (1.79-3.95)	<b>0.0011</b>
	G/A	53	47.7	6.00 (5.76-6.5)		4.03 (3.73-4.55)		1.09 (1.0-1.2)		1.76 (1.58-1.9)	
	G/G	55	49.5	5.9 (5.7-6.22)		4.08 (3.46-4.36)		1.01 (0.92-1.1)		1.68 (1.57-1/82)	
<i>APOE</i> rs7412	C/C	120	83.3	5.9 (5.65-6.31)	<b>0.049</b>	4.02 (3.2-4.47)	0.064	1.04 (0.95-1.15)	0.3	1.74 (1.59-1.9)	0.19

	C/T	21	14.6	6.1 (5.7-6.4)		4.29 (4.08-4.58)		1.01 (0.93-1.2)		1.6 (1.36-1.85)	
	T/T	3	2.1	6.52 (5.15-7.6)		4.61 (2.99-5.63)		1.1 (1.06-1.32)		1.87 (1.81-2.03)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	109	50.2	5.8 (4.99-6.1)	<b>0.0086</b>	3.67 (2.93-4.2)	<b>0.0083</b>	1.04 (0.99-1.23)	0.17	1.67 (1.38-1.92)	0.34
	A/G	84	38.7	6.1 (5.43-6.52)		4.1 (3.3-4.58)		1.06 (0.95-1.2)		1.78 (1.57-2.0)	
	G/G	24	11.1	5.84 (5.03-6.5)		3.99 (3.15-4.56)		1.04 (0.92-1.2)		1.61 (1.41-1.93)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	102	47.0	5.9 (5.15-6.36)	<b>0.011</b>	3.94 (3.2-4.55)	0.14	1.1 (0.98-1.3)	0.21	1.68 (1.41-1.92)	0.21
	C/T	91	41.9	5.9 (5.29-6.3)		3.96 (3.07-4.43)		1.03 (0.95-1.13)		1.74 (1.53-2.0)	
	T/T	24	11.1	5.6 (4.41-6.1)		3.67 (2.82-4.33)		1.0 (0.9-1.2)		1.68 (1.31-1.83)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела											

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, а все носители минорного аллеля А – более низкие уровни ХС ЛНП (модели соответственно: сверхдоминантная, доминантная). Полиморфный вариант rs6511720 гена *LDLR* был связан только со стартовыми уровнями ТГ в виде более высоких уровней у гомозигот по вариантному аллелю Т (рецессивная модель). Сходный результат в виде более высоких уровней ТГ у гомозигот по вариантному аллелю А получен для rs445925 гена *APOC1*. Полиморфный вариант гена *MYLIP* rs6924995 был связан со стартовыми уровнями ОХС и ХС ЛНП, которые были выше у носителей минорного аллеля G (доминантная модель в обоих случаях). Другой полиморфный вариант гена *MYLIP* rs3757354 был ассоциирован только со стартовым уровнем ОХС, который был ниже у гомозигот по аллельному варианту Т (рецессивная модель).

Влияние генотипа для всех вышеописанных SNP не зависело от пола, возраста и ИМТ пациентов. Вариант гена *APOE* rs7412 был ассоциирован со стартовым уровнем ОХС в зависимости от возраста и ИМТ – более высокий уровень ОХС у гомозигот Т/Т имел место среди пациентов от 60 лет и старше и у лиц с ожирением 1 степени (рецессивная модель).

*Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров со стартовыми уровнями липидов плазмы крови*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ABCG2* и *SLCO1B1* со стартовыми уровнями ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ плазмы крови у пациентов с ИБС. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.2.

Установлено, что полиморфный вариант rs2199936 гена *ABCG2* был связан со стартовым уровнем ХС ЛВП в виде более высоких уровней у гомозигот по минорному аллелю А (рецессивная модель).

Таблица 3.3.2 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров со стартовыми уровнями липидов плазмы крови у пациентов с ИБС

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		ОХС		ХС ЛНП		ХС ЛВП		ТГ	
		N	%	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$						
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	0.9	5.84 (5.18-6.5)	0.43	3.66 (3.1-4.21)	0.16	1.62 (1.36-187)	<b>0.04</b>	1.27 (0.93-1.6)	0.47
	G/A	32	14.7	5.67 (4.75-6.14)		3.51 (2.73-4.16)		1.1 (1.02-1.23)		1.54 (1.26-2.1)	
	G/G	183	84.3	5.9 (5.28-6.3)		3.95 (3.22-4.49)		1.04 (0.95-1.2)		1.73 (1.51-1.92)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	181	83.4	5.9 (5.29-6.31)	0.21	3.96 (3.23-4.49)	0.072	1.04 (0.95-1.2)	<b>0.04</b>	1.74 (1.53-1.93)	0.36
	A/G	34	15.7	5.55 (4.69-6.0)		3.44 (2.75-4.1)		1.1 (1.02-1.23)		1.5 (1.22-2.02)	
	G/G	2	0.9	5.84 (5.18-6.5)		3.1 (0.56-3.66)		1.62 (1.36-1.87)		1.27 (0.93-1.6)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	125	59.0	5.9 (5.0-6.3)	0.071	3.96 (3.07-4.46)	<b>0.01</b>	1.04 (0.94-1.2)	0.15	1.67 (1.41-1.92)	0.4
	A/G	75	35.4	5.8 (5.1-6.2)		3.78 (2.84-4.33)		1.06 (0.99-1.23)		1.79 (1.5-2.15)	

	G/G	12	5.7	6.1 (5.8-6.6)		4.17 (4.05-4.43)		1.0 (0.93-1.1)		1.72 (1.61-1.85)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	10	4.6	6.1 (5.8-6.5)	0.083	4.17 (4.06-4.27)	<b>0.0095</b>	0.98 (0.93-11.07)	0.1	1.72 (1.59-1.84)	0.41
	C/T	78	35.9	5.83 (5.19-6.22)		3.88 (3.01-4.42)		1.06 (0.99-1.21)		1.78 (1.55-2.04)	
	T/T	129	59.4	5.9 (4.99-6.31)		3.93 (3.04-4.42)		1.05 (0.94-1.21)		1.67 (1.4-1.92)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела											

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 (рецессивная модель), а также с уровнем ХС ЛНП ( $P = 0.024$ ). Связь генотипа со стартовым уровнем ХС ЛНП зависела от ИМТ пациентов и имела место только в группе пациентов с избытком веса, таким образом, связь стала незначимой при внесении поправки на ИМТ. 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 (рецессивная модель).

Ассоциации всех рассмотренных SNP не зависели от пола, возраста, ИМТ пациентов, кроме вышеописанной связи rs1481012 с уровнем ХС ЛНП.

Подводя итог анализу связи полиморфных вариантов генов со стартовыми уровнями липидов, необходимо отметить большее количество ассоциаций для генов липидного обмена, а также наличие связи вариантов одновременно с уровнями нескольких липидных фракций, что не характерно для генетических ассоциаций генов мембранных транспортеров.

*Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с изменением уровня общего холестерина плазмы крови под действием терапии розувастатином*

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена с динамикой изменения уровня ОХС по результатам 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.3.

Установлено, что rs10455872 гена *LPA* оказывал влияние на гиполипидемический эффект через 6 месяцев терапии (как в абсолютных значениях, так и в процентах) и данное влияние сохранялось к 12 месяце терапии (аддитивная модель). Носительство аллельного варианта G было связано с более слабым регрессом уровня ОХС.

Таблица 3.3.3 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения уровня общего холестерина (ОХС) плазмы крови у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген (SNP)	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ОХС, 1 месяц терапии				Изменение ОХС, 6 месяцев терапии				Изменение ОХС, 12 месяцев терапии			
		N	%	ММОЛЬ/Л		%		ММОЛЬ/Л		%		ММОЛЬ/Л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	200	92.2	-1.27 (-1.92- -0.7)	0.56	-23.85 (- 32.47- - 12.28)	0.8	-2.18 (-2.72- -1.6)	0.018	-38.05 (- 43.84-- 31.57)	0.022	-2.2 (- 2.87-- 1.63)	0.0085	-38.31 (- 45.16-- 33.22)	0.0052
	A/G	14	6.5	-1.05 (-1.72- -0.73)		-25.3 (- 30.15- - 14.78)		-2.0 (- 2.37-- 0.97)		-36.14 (-39.6- -23.26)		-1.9 (- 2.1-- 1.35)		-34.46 (- 39.71-- 30.82)	
	G/G	3	1.4	-0.95 (-1.52- -0.37)		-15.07 (- 25.33- -4.81)		-1.56 (-2.8-- 0.31)		-25.35 (- 46.67-- 4.03)		-1.54 (-2.8-- 0.28)		-25.15 (- 46.67-- 3.64)	
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	1	0.5	-0.68 (-0.68- -0.68)	0.0021	-11.72 (- 11.72- - 11.72)	0.0024	-2.12 (-2.12- -2.12)	0.26	-36.55 (- 36.55-- 36.55)	0.59	-2.1 (- 2.1-- 2.1)	0.2	-36.21 (- 36.21-- 36.21)	0.45
	G/A	31	14.3	-0.98 (-1.49- -0.60)		-18.93 (- 27.14- -)		-2.0 (- 2.39-- 1.34)		-35.15 (- 44.34-- 28.07)		-1.98 (-2.23- -1.38)		-36.71 (- 40.19-- 31.56)	

						11.08)									
	G/G	185	85.3	-1.44 (-1.97- -0.73)		-25.33 (- 33.56- - 14.42)		-2.2 (- 2.78-- 1.67)		-38.31 (- 43.82-- 31.03)		-2.26 (-2.93- -1.6)		-38.61 (- 45.59-- 32.71)	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	182	83.9	-1.38 (-1.97- -0.7)		-25.06 (- 32.86- - 13.11)		-2.2 (- 2.72-- 1.6)		-38.33 (- 44.39-- 32.16)		-2.2 (- 2.91-- 1.64)		-38.51 (- 45.28-- 32.92)	
	G/T	34	15.7	-1.07 (-1.6-- 0.51)	<b>0.0008</b>	-16.09 (- 27.43- - 11.14)	<b>0.02</b>	-1.83 (-2.42- -1.29)	0.057	-35.33 (- 39.25-- 29.14)	0.078	-2.0 (- 2.49-- 1.39)	<b>0.045</b>	-34.48 (- 40.15-- 29.96)	0.17
	T/T	1	0.5	-4.3 (- 4.3-- 4.3)		-57.33 (- 57.33- - 57.33)		-3.79 (-3.79- -3.79)		-50.53 (- 50.53-- 50.53)		-4.01 (-4.01- -4.01)		-53.47 (- 53.47-- 53.47)	
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	3	2.7	-2.05 (-3.00- -1.10)		-30.67 (- 39.47- - 21.87)		-3.22 (-3.94- -2.49)		-50.67 (- 51.84-- 49.50)		-3.12 (-4.49- -1.75)		-46.93 (- 59.07-- 34.79)	
	G/A	53	47.7	-1.01 (-1.63- -0.60)	0.083	-17.86 (-27.4- - 10.53)	0.2	-2.37 (-2.78- -1.83)	<b>0.022</b>	-39.43 (- 42.88-- 33.33)	<b>0.016</b>	-2.48 (-3.1-- 1.64)	<b>0.031</b>	-40.65 (- 48.35-- 31.6)	0.068
	G/G	55	49.5	-0.96 (-1.68- -0.52)		-20.66 (- 28.21- -9.02)		-2.12 (-2.53- -1.54)		-36.53 (- 41.96-- 29.74)		-2.13 (-2.59- -1.61)		-36.78 (- 42.07-- 32.45)	

<i>APOE</i> rs7412	C/C	120	83.3	-0.93 (-1.59- -0.53)	<b>0.0022</b>	-16.32 (- 26.87- -8.89)	<b>0.015</b>	-2.12 (-2.55- -1.6)	0.06	-37.2 (- 41.82-- 30.36)	0.14	-2.28 (-2.8-- 1.92)	<b>0.037</b>	-38.78 (- 45.28-- 33.33)	0.073
	C/T	21	14.6	-1.06 (-1.74- -0.85)		-20.1 (- 28.99- - 14.62)		-2.37 (-2.79- -1.56)		-40.37 (- 43.59-- 33.73)		-2.6 (- 2.76-- 1.45)		-41.27 (- 44.38-- 30.72)	
	T/T	3	2.1	-3.0 (- 3.29-- 1.54)		-39.47 (- 50.46- -29.9)		-3.31 (-3.94- -1.85)		-50.77 (- 51.84-- 35.92)		-3.1 (- 4.49-- 1.88)		-47.55 (- 59.08-- 36.5)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	109	50.2	-1.37 (-1.92- -0.7)	0.77	-25.64 (- 32.86- - 12.28)	0.47	-2.1 (- 2.5-- 1.52)	0.076	-37.08 (- 42.87-- 30.86)	0.31	-2.07 (-2.49- -1.59)	<b>0.032</b>	-36.91 (-42.0- -32.20)	0.14
	A/G	84	38.7	-1.17 (-1.81- -0.69)		-21.20 (- 30.27- - 11.86)		-2.38 (-2.85- -1.68)		-39.13 (- 44.01-- 33.0)		-2.42 (-3.10- -1.62)		-39.9 (- 47.69-- 32.60)	
	G/G	24	11.1	-1.19 (-2.04- -0.75)		-20.12 (- 34.62- - 14.90)		-2.28 (-3.02- -1.58)		-38.89 (- 44.22-- 31.53)		-2.14 (-2.88- -1.38)		-36.93 (-45.4- -30.8)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	102	47.0	-1.35 (-1.84- -0.70)	<b>0.034</b>	-24.64 (- 30.82- - 12.28)	0.14	-2.19 (-2.78- -1.68)	<b>0.045</b>	-38.31 (- 44.34-- 31.68)	0.1	-2.22 (-2.95- -1.63)	0.07	-39.62 (- 45.56-- 32.46)	0.21
	C/T	91	41.9	-1.45		-24.83		-2.2 (-		-38.01		-2.13		-37.78	

				(-2.0-- 0.80)		(- 34.47- - 15.40)		2.7-- 1.58)		(- 42.58-- 31.77)		(-2.9-- 1.67)		(- 45.25-- 33.33)	
	T/T	24	11.1	-0.91 (-1.36- -0.47)		-15.66 (- 25.97- -8.41)		-1.85 (-2.35- -1.13)		-34.05 (- 41.59-- 23.28)		-1.86 (-2.37- -1.36)		-34.13 (- 41.14-- 31.58)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

Полиморфный вариант rs11672123 гена *LDLR* был ассоциирован со снижением уровня ОХС на протяжении 1 месяца терапии (доминантная модель), которое было более слабым у носителей минорного аллеля А. Влияние варианта rs6511720 гена *LDLR* на снижение уровня ОХС реализовалось по итогам 1 месяца терапии (рецессивная модель), затем к 6 месяцам становилось незначимым, и восстанавливалось к 12 месяцам терапии (абсолютное снижение, рецессивная модель). Снижение уровня общего холестерина было более выраженным у гомозигот по вариантному аллелю Т.

Для всех вышеописанных SNP ассоциации не зависели от пола, возраста, ИМТ и дозы исследованного препарата. Полиморфный вариант rs445925 гена *APOC1* был связан с гиполипидемическим эффектом розувастатина по истечении 6 месяцев терапии (рецессивная модель) в виде более выраженного снижения уровня ОХС у гомозигот по минорному аллелю А. Эффект сохранялся и по истечении 12 месяцев наблюдения в отношении абсолютного снижения ОХС для носителей варианта (аддитивная модель). Данный SNP влиял на эффект по истечении 6 месяцев терапии в зависимости от пола пациентов: среди женщин гетерозиготный генотип был связан с лучшим эффектом, а среди мужчин лучший эффект регистрировался у гомозигот по вариантному аллелю. Связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с динамикой изменений ОХС проявлялось по прошествии 1 месяца терапии (рецессивная модель) в виде более выраженного гиполипидемического эффекта у вариантных гомозигот Т/Т в отношении ОХС. Данная ассоциация не зависела от пола, возраста, ИМТ и дозы препарата. Также эффект у лиц с генотипом Т/Т был более сильным по истечении 12 месяцев, но был связан с ИМТ и дозой и проявлялся в группе пациентов с ожирением 1 степени и среди больных, получавших розувастатин в дозе 20 мг. Полиморфные варианты гена *MYLIP* были связаны только с абсолютной динамикой ОХС. SNP rs6924995 гена *MYLIP* был ассоциирован с более выраженным снижением уровня ОХС по прошествии 12 месяцев терапии у носителей аллельного варианта G (доминантная модель). Полиморфизм rs3757354 того же гена был связан с более слабым гиполипидемическим эффектом в

отношении ОХС по истечении 1 и 6 месяцев терапии у гомозигот по вариантному аллелю (Т/Т) вне зависимости от пола, возраста, ИМТ и дозы препарата. Данный эффект наблюдался и по прошествии 12 месяцев наблюдения, но не достиг уровня статистической значимости вследствие влияния фактора риска – пола (связь с генотипом проявлялась только среди мужчин).

*Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с изменением уровня общего холестерина плазмы крови под действием терапии розувастатином*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ABCG2* и *SLCO1B1* с динамикой изменений ОХС по истечении 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.4.

Установлено, что полиморфный вариант rs2199936 гена *ABCG2* обеспечивал более выраженное снижение ОХС только по прошествии 1 месяца терапии с ростом числа копий минорного аллеля А (аддитивная модель). Другой полиморфный вариант гена *ABCG2* – rs1481012 обеспечивал более выраженное снижение ОХС также по итогам 1 месяца терапии с ростом числа копий минорного аллеля G (аддитивная модель). Влияние полиморфного варианта rs12317268 гена *SLCO1B1* проявлялось по прошествии 1 месяца терапии в виде более выраженного снижения ОХС у носителей минорного аллеля G (доминантная модель). Ассоциация с абсолютным снижением ОХС сохранялась и по истечении 6 месяцев терапии в виде более выраженного эффекта у гомозигот по минорному аллелю G (рецессивная модель). Другой полиморфный вариант гена *SLCO1B1* – rs4149056 был связан со снижением ОХС по прошествии 1, а также 12 месяцев терапии в рамках аддитивной модели. Влияние данного варианта проявлялось также и по прошествии 6 месяцев терапии ( $P = 0.036$ ), однако, теряло статистическую значимость в зависимости от пола – эффект имел место только у женщин (связь генотипа

Таблица 3.3.4 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения уровня общего холестерина (ОХС) плазмы крови у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген (SNP)	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ОХС, 1 месяц терапии				Изменение ОХС, 6 месяцев терапии				Изменение ОХС, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	0.9	-2.12 (-2.40- -1.83)	<b>0.045</b>	-36.12 (- 36.92- - 35.33)	<b>0.014</b>	-2.45 (-3.07- -1.83)	0.54	-41.28 (- 47.23-- 35.33)	0.47	-2.54 (-2.99- -2.08)	0.42	-43.08 (-46.0- -40.15)	0.23
	G/A	32	14.7	-1.56 (-2.34- -0.94)		-27.13 (- 42.40- - 16.67)		-2.09 (-2.55- -2.21)		-38.35 (- 43.82-- 29.6)		-2.01 (-2.60- -1.47)		-38.47 (- 44.12-- 33.68)	
	G/G	183	84.3	-1.18 (-1.84- -0.68)		-21.89 (- 30.82- - 11.86)		-2.17 (-2.69- -1.58)		-37.93 (- 43.59-- 31.05)		-2.19 (-2.8-- 1.59)		-37.29 (- 44.61-- 31.94)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	181	83.4	-1.17 (-1.84- -0.65)	0.058	-21,87 (- 31.03- - 11.72)	<b>0.014</b>	-2.18 (-2.70- -1.58)	0.57	-37.97 (- 44.01-- 31.03)	0.47	-2.20 (-2.82- -1.60)	0.57	-37.73 (- 44.95-- 31.96)	0.32
	A/G	34	15.7	-1.52 (-2.12- -1.05)		-27.18 (- 40.34-		-2.08 (-2.55- -1.47)		-38.31 (- 42.86--		-2.0 (- 2.4-- 1.47)		-38.15 (- 43.88--	

						- 18.24)				30.0)				33.68)	
	G/G	2	0.9	-2.12 (-2.40- -1.83)		-36.13 (- 36.92- - 35.33)		-2.45 (-3.07- -1.83)		-41.28 (- 47.23-- 35.33)		-2.54 (-2.99- -2.08)		-43.08 (-46.0- -40.15)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	125	59.0	-1.18 (-1.72- -0.69)	<b>0.028</b>	-21.74 (- 29.90- - 11.86)	<b>0.049</b>	-2.12 (-2.60- -1.57)	<b>0.034</b>	-37.24 (- 42.78-- 31.14)	0.073	-2.12 (-2.7-- 1.53)	0.072	-37.10 (- 43.88-- 31.63)	0.13
	A/G	75	35.4	-1.45 (-1.97- -0.80)		-25.41 (- 34.77- - 15.16)		-2.09 (-2.60- -1.48)		-36.51 (- 44.01-- 29.60)		-2.08 (-2.84- -1.53)		-37.2 (- 44.61-- 33.10)	
	G/G	12	5.7	-1.79 (-2.36- -1.04)		-28.01 (- 38.38- - 17.41)		-2.61 (-3.2-- 2.41)		-42.58 (- 49.09-- 40.13)		-2.6 (- 3.09-- 2.3)		-40.64 (- 47.50-- 40.04)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	10	4.6	-1.87 (-2.57- -0.55)	<b>0.03</b>	-30,66 (- 39.89- -9.48)	0.064	-2.49 (-3.59- -2.39)	0.058	-44.34 (- 51.51-- 39.67)	0.096	-2.5 (- 3.37-- 2.16)	<b>0.048</b>	-40.98 (- 48.35-- 40.0)	<b>0.03</b>
	T/C	78	35.9	-1.48 (-1.99- -0.83)		-25.39 (- 35.05- - 14.95)		-2.27 (-2.67- -1.66)		-38.36 (- 44.20-- 30.86)		-2.19 (-2.91- -1.75)		-38,55 (- 46.60-- 33.76)	
	T/T	129	59.4	-1.20 (-1.81- -0.69)		-22.35 (- 30.24-		-2.1 (- 2.62-- 1.50)		-37,16 (- 42.70--		-2.1 (- 2.69-- 1.44)		-36.88 (- 43.75--	

						- 11.86)				31.03)				31.19)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

с полом была значимой на всех контрольных точках исследования). Кроме того, взаимосвязь зависела от дозы препарата – ассоциация была значимой у пациентов, получивших розувастатин в дозе 20 мг и более.

Таким образом, наиболее статистически значимые ассоциации со снижением ОХС под действием гиполипидемической терапии демонстрируют носители вариантных аллелей генов-регуляторов липидного обмена, а среди вариантов генов мембранных транспортеров – это SNPs гена *ABCG2*.

*Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с изменением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) под действием терапии розувастатином*

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена с динамикой изменения уровня ОХС по результатам 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.5.

Установлено, что полиморфный вариант rs10455872 гена *LPA* связан с гиполипидемическим действием розувастатина по прошествии 6 месяцев и сохранялся до 12 месяцев терапии. По истечении 6 месяцев носители аллельного варианта G (доминантная модель) имели более слабое снижение ХС ЛНП (имела место зависимость от возраста больных – эффект проявлялся среди лиц от 60 лет). По истечении 12 месяцев носители вариантного аллеля G также характеризовались более слабым снижением ХС ЛНП (сверхдоминирование и доминирование соответственно для динамики в абсолютных числах и в процентах). Полиморфный вариант rs11672123 гена *LDLR* был ассоциирован с более слабым ответом в виде снижения ХС ЛНП у носителей редкого аллеля A только за 1 месяц терапии (доминантная модель).

Другой вариант rs6511720 того же гена *LDLR* характеризовался ассоциацией с динамикой ХС ЛНП также только по прошествии 1 месяца терапии. Гомозиготы

Таблица 3.3.5 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ХС ЛНП, 1 месяц терапии				Изменение ХС ЛНП, 6 месяцев терапии				Изменение ХС ЛНП, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	200	92.2	-1.14 (-1.82- -0.75)	0.5	-34.05 (- 47.22- - 19.60)	0.79	-2.11 (-2.70- -1.45)	<b>0.031</b>	-55.70 (- 62.67-- 47.5)	<b>0.03</b>	-2.23 (-2.77- -1.47)	<b>0.03</b>	-57.22 (- 64.60-- 47.65)	<b>0.024</b>
	A/G	14	6.5	-0.96 (-1.60- -0.62)		-39.02 (- 41.56- - 19.68)		-1.96 (-2.10- -0.90)		-57.22 (- 58.63-- 33.33)		-1.78 (-2.17- -0.90)		-51.44 (- 57.19-- 33.33)	
	G/G	3	1.4	-1.39 (-1.48- -1.30)		-28.54 (- 34.66- - 22.41)		-1.97 (-2.79- -1.15)		-42.58 (- 65.34-- 19.82)		-2.41 (-2.77- -2.05)		-50.11 (- 64.87-- 35.34)	
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	1	0.5	-0.69 (-0.69- -0.69)	<b>0.011</b>	-19.6 (-19.6- -19.6)	<b>0.026</b>	-2.11 (-2.11- -2.11)	0.36	-59.94 (- 59.94-- 59.94)	0.51	-2.04 (-2.04- -2.04)	0.21	-57.95 (- 57.95-- 57.95)	0.85
	G/A	31	14.3	-0.89 (-1.54- -0.62)		-28.51 (- 40.74-		-1.85 (-2.18- -1.32)		-55.28 (- 60.26--		-1.73 (-2.42- -1.33)		-54.10 (- 60.54--	

						-18.3)				45.96)				47.6)	
	G/G	185	85.3	-1.23 (-1.85- -0.76)		-34.66 (- 47.55- - 20.88)		-2.15 (-2.74- -1.34)		-56.15 (- 62.45-- 46.86)		-2.26 (-2.81- -1.50)		-57.09 (- 65.42-- 47.27)	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	182	83.9	-1.16 (-1.82- -0.74)	<b>0.0014</b>	-34.42 (- 47.66- - 19.68)	<b>0.013</b>	-2.09 (-2.7-- 1.44)	0.16	-56.52 (- 62.37-- 46.86)	0.32	-2.12 (-2.77- -1.45)	0.14	-57.07 (- 65.02-- 47.81)	0.2
	G/T	34	15.7	-1.14 (-1.40- -0.64)		-29.82 (- 44.69- - 18.52)		-1.98 (-2.52- -1.29)		-52.8 (- 60.95-- 46.75)		-2.15 (-2.72- -1.21)		-56.45 (- 63.09-- 42.59)	
	T/T	1	0.5	-3.91 (-3.91- -3.91)		-81.46 (- 81.46- - 81.46)		-3.31 (-3.31- -3.31)		-68.96 (- 68.96-- 68.96)		-3.36 (-3.36- -3.36)		-70.0 (-70.0- -70.0)	
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	3	2.7	-2.29 (-3.63- -0.96)	<b>0.026</b>	-53.86 (- 64.48- - 43.24)	<b>0.03</b>	-2.68 (-4.04- -1.32)	0.085	-65.61 (- 71.76-- 59.46)	<b>0.032</b>	-2.73 (-4.18- -1.29)	0.091	-66.18 (- 74.25-- 58.11)	<b>0.05</b>
	G/A	53	47.7	-1.02 (-1.54- -0.61)		-25.34 (- 41.82- - 15.44)		-2.35 (-2.87- -1.95)		-58.47 (- 64.38-- 52.47)		-2.49 (-2.94- -1.97)		-62.16 (- 66.67-- 54.64)	
	G/G	55	49.5	-0.97 (-1.73- -0.58)		-30.49 (- 43.57-		-2.26 (-2.7-- 1.57)		-57.29 (- 60.28--		-2.28 (-2.71- -1.50)		-56.50 (- 61.24-	

						- 16.68)				46.80)				-47.97)	
<i>APOE</i> rs7412	C/C	120	83.3	-0.93 (-1.54- -0.58)	<b>0.0018</b>	-25.9 (- 41.67- - 14.81)	<b>0.027</b>	-2.156 (-2.69- -1.53)	<b>0.043</b>	-55.67 (-61.5- -49.24)	0.094	-2.27 (-2.76- -1.6)	0.056	-58.12 (- 65.45-- 49.67)	0.08
	C/T	21	14.6	-1.24 (-1.65- -0.75)		-33.08 (- 41.98- - 20.44)		-2.50 (-2.96- -1.16)		-57.98 (- 62.67-- 41.43)		-2.62 (-2.81- -1.17)		-60.93 (- 63.90-- 48.93)	
	T/T	3	2.1	-3.04 (-3.63- -1.03)		-64.48 (- 65.94- - 34.45)		-3.07 (-4.04- -1.69)		-66.59 (- 71.76-- 56.52)		-2.92 (-4.18- -1.53)		-63.34 (- 74.25-- 51.17)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	109	50.2	-1.27 (-1.85- -0.75)	0.83	-37.77 (- 50.83- - 22.66)	0.27	-1.95 (-2.43- -1.32)	<b>0.026</b>	-54.93 (- 60.28- -45.38)	0.25	-2.01 (-2.50- -1.35)	<b>0.028</b>	-55.87 (- 61.43- -46.86)	0.25
	A/G	84	38.7	-1.06 (-1.7-- 0.64)		-32.12 (- 43.24- - 17.82)		-2.30 (-2.85- -1.48)		-57.81 (- 63.71- -48.61)		-2.39 (-2.99- -1.54)		-59.17 (- 66.70- -48.13)	
	G/G	24	11.1	-1.02 (-1.6-- 0.78)		-28.44 (- 47.63- - 17.83)		-2.06 (-3.08- -1.53)		-56.02 (- 65.06- -47.79)		-2.0 (- 2.80-- 1.48)		-54.73 (-65.0- -44.30)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	102	47.0	-1.23 (-1.73-	0.056	-34.45 (-	0.23	-2.03 (-2.76-	0.19	-55.67 (-	0.49	-2.23 (-2.82-	0.11	-56.9 (-	0.31

				-0.76)	46.05- - 22.02)		-1.52)		63.25- -48.72)		-1.52)		65.58- -48.19)	
	C/T	91	41.9	-1.18 (-1.90- -0.75)	-35.63 (- 47.66- - 21.09)		-2.14 (-2.70- -1.32)		-57.56 (- 61.33- -46.17)		-2.08 (-2.76- -1.35)		-58.1 (- 63.97- -46.13)	
	T/T	24	11.1	-0.80 (-1.32- -0.59)	-29.97 (- 39.89- - 16.40)		-1.79 (-2.26- -1.25)		-54.9 (- 58.13- -46.87)		-1.67 (-2.38- -1.16)		-52.97 (- 58.30- -44.21)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина														

по вариантному аллелю Т демонстрировали более выраженный гиполипидемический ответ (рецессивная модель). Ассоциации не зависели от пола, возраста, ИМТ пациентов и дозы препарата. Полиморфный вариант rs445925 гена *APOC1* был связан с гиполипидемическим эффектом на всех контрольных точках. По прошествии 1 месяца терапии вариант обеспечивал более выраженное снижение ХС ЛНП у гомозигот по минорному аллелю А (рецессивная модель). В последующее время наблюдения эффект был слабым, но значимым: через 6 и 12 месяцев терапии вариант также обеспечивал лучшее снижение ХС ЛНП (в процентах от исходного уровня), эффект усиливался с возрастанием числа копий минорного аллеля А (аддитивная модель) и не имел связи с абсолютным снижением ХС ЛНП (в ммоль/л). Кроме того, в последнем случае на ассоциацию влиял пол – эффект имел место у женщин. Полиморфный вариант rs7412 гена *APOE* был связан со снижением ХС ЛНП через 1 и 6 месяцев терапии. По прошествии 1 месяца у гомозигот по редкому аллелю Т/Т имел место более сильный гиполипидемический эффект как в абсолютных значениях, так и в процентах (рецессивная модель). Через 6 месяцев терапии эффект генотипа был менее значим, генотип Т/Т обеспечивал более выраженный эффект, но регистрировался он среди лиц в возрасте от 60 лет и получавших препарат в дозе 20 мг. Полиморфизм rs6924995 гена *MYLIP* имел ассоциацию только с абсолютной динамикой ХС ЛНП по истечении 6 и 12 месяцев терапии (аддитивная и доминантная модели соответственно). Носители аллельного варианта G характеризовались более выраженным эффектом. Ассоциации данного SNP не зависели от пола, возраста, ИМТ больных и дозы препарата. Слабая ассоциация была характерна и для другого исследованного полиморфизма гена *MYLIP* – rs3757354 по прошествии 1 месяца терапии ( $P = 0.034$ ), которая, однако, потеряла статистическую значимость в связи с тем, что регистрировалась только у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, а также у получавших препарат в дозе 10 мг.

*Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с изменением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) под действием терапии розувастатином*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ABCG2* и *SLCO1B1* с динамикой изменений ХС ЛНП по истечении 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.6.

Полиморфный вариант rs12317268 гена *SLCO1B1* был ассоциирован со снижением уровня ХС ЛНП под действием розувастатина по итогам 1 месяца терапии в виде более выраженного эффекта у носителей вариантного аллеля G (аддитивная и доминантная модели соответственно для абсолютной и относительной динамики). Связь генотипа с эффектом сохранялась через 6 месяцев (рецессивная модель) и 12 месяцев наблюдения (также рецессивная модель, ассоциация только с абсолютным изменением). Влияние генотипа по rs4149056 гена *SLCO1B1* проявлялось после 1, 6 и 12 месяцев исследования в виде более выраженного снижения уровней ХС ЛНП у носителей аллельного варианта C (ассоциация только с абсолютной динамикой, аддитивная модель) через 1 месяц, через 6 и 12 месяцев (рецессивная и аддитивная модели соответственно для связи с абсолютным и относительным снижением уровня ХС ЛНП).

Влияние вариантов *ABCG2* имело значимость, близкую к пороговой, и проявилось в виде ассоциации с относительным снижением ХС ЛНП через 6 месяцев терапии, в форме более слабого действия у гетерозигот по обоим вариантам (rs2199936 и rs1481012, сверхдоминирование).

*Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с изменением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) под действием терапии розувастатином*

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена с динамикой изменения уровня ХС ЛВП по результатам 1, 6 и 12 месяцев

Таблица 3.3.6 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ХС ЛНП, 1 месяц терапии				Изменение ХС ЛНП, 6 месяцев терапии				Изменение ХС ЛНП, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	0.9	-1.89 (-2,38- -1,4)	0.28	-50.85 (- 56,53- - 45,16)	0.14	-2.32 (-3,06- -1,58)	0.18	-61.83 (- 72,68-- 50,97)	<b>0.046</b>	-2.4 (- 3,04- -1,75)	0.31	-64.33 (- 72,21-- 56,45)	0.23
	G/A	32	14.7	-1.02 (-1,9-- 0,62)		-33.97 (- 57,31- - 17,82)		-1.89 (- 2,35- -1,12)		-51.21 (- 58,78-- 35,71)		-1.87 (- 2,49- -1,08)		-55.32 (- 60,24-- 42,69)	
	G/G	183	84.3	-1.14 (-1,72- -0,76)		-33.92 (- 45,37- - 19,68)		-2.11 (- 2,74- -1,51)		-57.0 (- 63,05-- 48,61)		-2.17 (- 2,78- -1,51)		-57.33 (- 65,42-- 47,5)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	181	83.4	-1.14 (-1,72- -0,75)	0.28	-33.79 (- 45,37- -19,6)	0.14	-2.11 (- 2,74- -1,51)	0.15	-57.11 (- 63,24-- 48,61)	<b>0.048</b>	-2.2 (- 2,8-- 1,52)	0.24	-57.77 (- 65,44-- 47,9)	0.2
	A/G	34	15.7	-1.06 (-1,9-- 0,62)		-35.94 (- 57,31-		-1.87 (-2,35- -1,13)		-51.5 (- 58,78--		-1.78 (-2,38- -1,14)		-54.77 (- 58,99--	

						- 22,02)				39,86)				43,97)	
	G/G	2	0.9	-1.89 (-2,38- -1,4)		-50.85 (- 56,53- - 45,16)		-2.32 (-3,06- -1,58)		-61.83 (- 72,68-- 50,97)		-2.4 (- 3,04-- 1,75)		-64.33 (- 72,21-- 56,45)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	125	59.0	-1.04 (-1,67- -0,66)	<b>0.018</b>	-30.6 (- 44,22- - 18,77)	<b>0.04</b>	-2.05 (-2,57- -1,39)	<b>0.0021</b>	-55.6 (- 61,07-- 46,07)	<b>0.03</b>	-2.04 (-2,72- -1,45)	<b>0.0092</b>	-55.9 (-63,9- -47,27)	0.076
	A/G	75	35.4	-1.14 (-1,84- -0,79)		-36.88 (- 49,75- - 22,05)		-2.03 (-2,58- -1,32)		-54.57 (-63,6- -46,18)		-2.07 (-2,71- -1,29)		-57.07 (- 63,57-- 45,87)	
	G/G	12	5.7	-1.79 (-2,68- -1,14)		-41,23 (- 52,36- - 27,77)		-2.66 (-3,44- -2,4)		-61.66 (- 68,01-- 58,3)		-2.6 (- 3,4-- 2,34)		-59.6 (- 67,26-- 57,41)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	10	4.6	-1.85 (-3,22- -0,81)	<b>0.016</b>	-44.69 (- 52,96- - 20,88)	0.052	-2.56 (-4,1-- 2,38)	<b>0.0041</b>	-63.05 (- 70,69-- 57,91)	<b>0.019</b>	-2.44 (-4,04- -2,3)	<b>0.015</b>	-58.94 (- 69,66-- 55,96)	<b>0.027</b>
	T/C	78	35.9	-1.14 (-1,9-- 0,83)		-38.13 (- 50,29- - 22,04)		-2.1 (- 2,72-- 1,51)		-56.94 (- 63,71-- 48,67)		-2.26 (-2,81- -1,51)		-59.06 (- 65,63-- 48,19)	
	T/T	129	59.4	-1.06 (-1,69-		-31.76 (-		-2.01 (-2,57-		-55.39 (-60,5-		-2.03 (-2,71-		-55.77 (-	

				-0,64)		45,24- - 18,52)		-1,29)		-44,22)		-1,39)		63,48-- 46,46)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.7.

Установлено, что влияние на динамику изменений ХС ЛВП оказывали полиморфные варианты гена *MYLIP*, в особенности SNP rs3757354, влияние которого имело место на всех контрольных точках исследования. По прошествии 1 месяца терапии, вариант обеспечивал более выраженный рост уровня ХС ЛВП как в абсолютных, так и в относительных величинах с ростом числа копий минорного аллеля Т (аддитивная модель), по прошествии 6 – более выраженный рост ХС ЛВП у носителей редкого аллеля Т (доминантная модель). Значимость ассоциации упала к 12 месяцам (ввиду влияния дозы препарата и возраста – более выраженный эффект наблюдался у лиц от 60 лет и получивших 20 мг препарата), однако, сохранилось влияние на абсолютные показатели в виде более выраженного увеличения ХС ЛВП в рамках доминантной модели.

Слабая ассоциация с относительной динамикой через 1 месяц терапии была характерна и для другого полиморфного варианта того же гена *MYLIP* – rs6924995 в виде более выраженного роста уровня ХС ЛВП (в процентах от исходного уровня) с ростом количества копий минорного аллеля G (аддитивная модель), данный эффект зависел от возраста и имел место в группе пациентов от 60 лет. Также слабая ассоциация rs7412 гена *APOE* с эффектом препарата имела место по итогам 12 месяцев терапии, однако потеряла статистическую значимость вследствие влияния пола (мужчины) и дозы розувастатина (10 мг).

*Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с изменением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) под действием терапии розувастатином*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ABCG2* и *SLCO1B1* с динамикой изменений ХС ЛВП по истечении 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного

Таблица 3.3.7 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ХС ЛВП, 1 месяц терапии				Изменение ХС ЛВП, 6 месяцев терапии				Изменение ХС ЛВП, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	200	92.2	0.05 (-0.06-0.15)	0.31	4.54 (-4.85-15.54)	0.3	0.06 (-0.05-0.22)	0.57	6.17 (-4.95-22.0)	0.61	0.09 (-0.03-0.27)	0.11	10.0 (-1.82-25.0)	0.13
	A/G	14	6.5	-0.03 (-0.13-0.01)		-2.73 (-9.89-0.91)		0.02 (-0.15-0.22)		1.49 (-12.29-20.0)		0.01 (-0.12-0.1)		0.75 (-11.34-10.99)	
	G/G	3	1.4	-0.01 (-0.09-0.07)		-0.02 (-7.56-7.53)		0.02 (-0.14-0.17)		3.26 (-11.76-18.28)		0.41 (0.17-0.65)		36.45 (18.28-54.62)	
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	1	0.5	0.01 (0.01-0.01)	0.73	0.71 (0.71-0.71)	0.72	0.02 (0.02-0.02)	0.39	1.43 (1.43-1.43)	0.36	-0.02 (-0.02-0.02)	0.3	-1.43 (-1.43-1.43)	0.31
	G/A	31	14.3	0.05 (-0.07-0.14)		4.07 (-6.36-14.61)		0.01 (-0.15-0.21)		1.32 (-13.64-20.0)		0.06 (-0.03-0.27)		4.78 (-1.82-24.16)	
	G/G	185	85.3	0.04 (-0.07-0.16)		3.2 (-6.67-15.54)		0.08 (-0.06-0.22)		7.21 (-6.12-22.22)		0.10 (-0.03-0.28)		10.0 (-3.33-25.0)	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	182	83.9	0.04 (-0.07-0.16)	0.69	3.42 (-6.36-16.05)	0.6	0.06 (-0.09-0.22)	0.22	5.57 (-7.24-21.67)	0.41	0.09 (-0.07-0.27)	0.43	9.15 (-6.09-25.0)	0.59

	G/T	34	15.7	0.03 (-0.08-0.15)		3.00 (-7.56-14.94)		0.10 (-0.01-0.27)		10.0 (-0.95-28.89)		0.10 (0.03-0.3)		10.0 (2.50-25.83)	
	T/T	1	0.5	0.01 (0.01-0.01)		1.02 (1.02-1.02)		-0.06 (-0.06-0.06)		-6.12 (-6.12-6.12)		-0.08 (-0.08-0.08)		-8.16 (-8.16-8.16)	
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	3	2.7	0.08 (0.07-0.08)	0.83	7.17 (6.80-7.55)	0.73	-0.06 (-0.25-0.12)	0.24	-6.48 (-24.27-11.32)	0.18	-0.02 (-0.07-0.04)	0.22	-1.36 (-6.60-3.88)	0.2
	G/A	53	47.7	0.07 (0-0.14)		6.52 (0-14.0)		0.16 (0.02-0.27)		13.73 (1.43-24.55)		0.18 (0.04-0.31)		18.04 (4.0-28.46)	
	G/G	55	49.5	0.07 (-0.01-0.20)		7.26 (-0.50-19.52)		0.14 (0.01-0.29)		14.00 (0.53-28.57)		0.13 (0.01-0.36)		12.0 (0.83-38.30)	
<i>APOE</i> rs7412	C/C	120	83.3	0.07 (-0.01-0.19)	0.41	6.73 (-0.22-18.07)	0.3	0.13 (0-0.27)	0.42	13.21 (0-25.57)	0.49	0.17 (0.03-0.31)	0.21	17.03 (2.88-29.0)	0.25
	C/T	21	14.6	0.07 (-0.01-0.12)		6.99 (-0.77-12.23)		0.1 (0.01-0.22)		9.09 (0.83-25.58)		0.07 (-0.07-0.24)		7.0 (6.09-27.91)	
	T/T	3	2.1	0.04 (0.03-0.08)		3.64 (2.27-7.55)		0.04 (0.02-0.12)		3.64 (1.52-11.32)		-0.07 (-0.45-0.11)		-6.6 (-34.09-10.0)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	109	50.2	0.01 (-0.10-0.12)	0.062	0.91 (-9.60-11.11)	<b>0.036</b>	0.04 (-0.11-0.18)	0.067	3.85 (-8.70-18.37)	0.098	0.08 (-0.10-0.24)	0.13	8.45 (-9.65-20.65)	0.19
	A/G	84	38.7	0.07 (-0.01-0.16)		6.66 (-1.25-16.92)		0.1 (-0.01-0.25)		9.09 (-0.99-22.50)		0.13 (-0.01-0.30)		11.57 (-0.48-27.44)	
	G/G	24	11.1	0.07 (-0.07-0.22)		6.68 (-5.56-22.39)		0.08 (-0.01-0.30)		9.72 (-1.33-25.20)		0.05 (-0.02-0.32)		4.99 (-1.71-29.09)	

<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	102	47.0	0.03 (- 0.10- 0.10)	<b>0.012</b>	2.27 (- 8.33- 10.0)	<b>0.045</b>	0.05 (- 0.14- 0.22)	<b>0.024</b>	3.85 (- 8.76- 22.50)	<b>0.042</b>	0.07 (- 0.12- 0.25)	<b>0.043</b>	7.14 (- 10.87- 23.39)	0.089
	C/T	91	41.9	0.04 (- 0.06- 0.18)		3.64 (- 4.85- 17.65)		0.08 (0- 0.22)		7.27 (0- 20.0)		0.11 (0.01- 0.27)		10.49 (0.67- 25.0)	
	T/T	24	11.1	0.09 (0- 0.23)		8.11 (0- 23.33)		0.13 (- 0.04- 0.29)		11.3 (- 4.99- 29.64)		0.09 (0.02- 0.29)		10.85 (1.25- 34.52)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.8.

Оба полиморфных варианта гена *ABCG2* оказывали влияние на динамику ХС ЛВП, обеспечивая снижение их уровня или недостаточный рост данного показателя у носителей минорных аллелей rs2199936 и rs1481012 по прошествии 1 месяца терапии (доминантная модель) и 12 месяцев терапии (абсолютная и относительная динамика, сверхдоминирование).

Оба варианта гена *SLCO1B1* оказывали влияние на динамику изменения уровня ХС ЛВП по прошествии 1 месяца терапии в виде более выраженного роста уровня ХС ЛВП у гомозигот по минорному аллелю G rs12317268 и у гомозигот по минорному аллелю C rs4149056. Влияние rs12317268 на абсолютные показатели было связано с полом (эффект только у женщин) и дозой (20 мг розувастатина).

Таким образом, влияние на динамику ХС ЛВП оказывали все рассмотренные SNP генов мембранных транспортеров, и только 3 SNP рассмотренных генов, регуляторов липидного обмена.

*Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с изменением уровня триглицеридов (ТГ) под действием терапии розувастатином*

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена с динамикой изменения уровня ТГ по результатам 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3.3.9.

Установлено, что полиморфный вариант rs10455872 гена *LPA* был связан с динамикой изменения уровня триглицеридов через 1 месяц терапии. Вариант в рамках рецессивной модели (у гомозигот по минорному аллелю G) был ассоциирован с более выраженным снижением уровня ТГ, последняя ассоциация была связана с полом и возрастом (эффект проявлялся среди мужчин в возрасте до 50 лет). Через 6 месяцев терапии эффект имел место, однако, потерял статистическую значимость после поправки на возраст, т.к. проявлялся только среди пациентов в возрасте до 50 лет. Кроме вышеописанного SNP, ассоциацию

Таблица 3.3.8 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ХС ЛВП, 1 месяц терапии				Изменение ХС ЛВП, 6 месяцев терапии				Изменение ХС ЛВП, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	0.9	-0.02 (-0.22-0.17)	<b>0.0081</b>	-3.54 (-16.18-9.09)	<b>0.0045</b>	-0.05 (-0.16-0.06)	0.67	-4.28 (-11.76-3.21)	0.62	0.2 (0.12-0.29)	<b>0.012</b>	13.87 (6.42-21.32)	<b>0.0092</b>
	G/A	32	14.7	-0.03 (-0.15-0.06)		-1.80 (-13.27-5.83)		0.09 (-0.15-0.18)		7.20 (-13.72-15.07)		0.02 (-0.17-0.17)		1.30 (-18.92-14.63)	
	G/G	183	84.3	0.06 (-0.06-0.17)		5.60 (-4.25-17.17)		0.06 (-0.05-0.22)		5.60 (-4.65-22.36)		0.10 (-0.02-0.28)		10.14 (-1.60-26.41)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	181	83.4	0.06 (-0.06-0.16)	<b>0.035</b>	5.38 (-4.25-17.07)	<b>0.022</b>	0.06 (-0.05-0.22)	0.45	5.60 (-4.0-22.22)	0.62	0.10 (-0.02-0.28)	<b>0.0046</b>	10.83 (-1.43-27.68)	<b>0.0039</b>
	A/G	34	15.7	-0.02 (-0.15-0.07)		-1.63 (-13.27-5.94)		0.08 (-0.21-0.18)		7.14 (-18.92-15.07)		0.01 (-0.17-0.15)		0.67 (-18.92-13.64)	
	G/G	2	0.9	-0.02 (-0.22-0.17)		-3.54 (-16.17-9.09)		-0.05 (-0.16-0.06)		-4.28 (-11.76-3.21)		0.2 (0.12-0.29)		13.87 (6.42-21.32)	

<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	125	59.0	0.02 (- 0.07- 0.15)	<b>0.04</b>	1.82 (- 6.67- 15.0)	<b>0.0096</b>	0.07 (- 0.05- 0.22)	0.2	6.17 (- 4.35- 22.5)	0.2	0.09 (- 0.03- 0.28)	0.15	9.09 (- 1.82- 26.41)	0.1
	A/G	75	35.4	0.07 (- 0.05- 0.14)		6.67 (- 4.59- 14.58)		0.04 (- 0.12- 0.21)		3.64 (- 11.76- 19.09)		0.07 (- 0.11- 0.22)		6.15 (- 10.09- 20.0)	
	G/G	12	5.7	0.07 (0.02- 0.23)		7.26 (1.15- 23.14)		0.15 (0.04- 0.26)		15.06 (3.01- 27.14)		0.18 (0.1- 0.3)		18.82 (8.69- 30.33)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	10	4.6	0.07 (0- 0.28)	<b>0.021</b>	7.53 (0- 28.0)	<b>0.0033</b>	0.15 (0.02- 0.34)	0.15	16.13 (2.17- 36.0)	0.14	0.18 (0.12- 0.4)	0.11	19.35 (12.0- 40.0)	0.063
	T/C	78	35.9	0.07 (- 0.07- 0.14)		6.45 (- 6.0- 14.29)		0.06 (- 0.1- 0.22)		5.13 (- 8.92- 20.5)		0.08 (- 0.08- 0.25)		6.41 (- 7.38- 21.29)	
	T/T	129	59.4	0.01 (- 0.08- 0.15)		0.95 (- 7.37- 15.0)		0.05 (- 0.05- 0.22)		5.56 (- 4.95- 22.22)		0.09 (- 0.03- 0.28)		8.91 (- 3.33- 26.41)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

Таблица 3.3.9 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения уровня триглицеридов (ТГ) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ТГ, 1 месяц терапии				Изменение ТГ, 6 месяцев терапии				Изменение ТГ, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	200	92.2	-0.08 (-0.45-0)	<b>0.0091</b>	-5.29 (-26.04-0)	<b>0.038</b>	-0.19 (-0.58-0.05)	0.064	-12.12 (-30.37-3.45)	0.38	-0.27 (-0.68-0.07)	0.094	-16.51 (-33.33-4.67)	0.26
	A/G	14	6.5	-0.09 (-0.43-0.06)		-8.51 (-30.93-6.67)		-0.05 (-0.39-0.09)		-4.10 (-27.33-7.84)		-0.01 (-0.25-0.05)		-0.61 (-27.78-3.97)	
	G/G	3	1.4	-1.48 (-2.76-0.21)		-27.54 (-41.88-13.21)		-1.6 (-2.85-0.35)		-32.63 (-43.25-22.01)		-1.47 (-2.54-0.39)		-31.54 (-38.54-24.53)	
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	1	0.5	-0.01 (-0.01-0.01)	0.48	-0.57 (-0.57-0.57)	0.73	-0.06 (-0.06-0.06)	0.79	-3.41 (-3.41-3.41)	0.82	-0.08 (-0.08-0.08)	0.79	-4.55 (-4.55-4.55)	0.66
	G/A	31	14.3	-0.08 (-0.40-0)		-5.23 (-14.92-0)		-0.18 (-0.56-0.06)		-11.46 (-26.05-4.10)		-0.24 (-0.91-0.06)		-15.85 (-30.59-7.04)	
	G/G	185	85.3	-0.09 (-0.47-0.01)		-5.95 (-26.80-0)		-0.19 (-0.58-0.05)		-12.36 (-30.95-0)		-0.26 (-0.65-0.07)		-16.13 (-33.18-4.35)	

						0,63)										
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	182	83.9	-0.08 (-0.44- 0.01)	<b>0.035</b>	-4.79 (- 25.42- 0.64)	0.15	-0.19 (-0.62- -0.05)	<b>0.05</b>	-2,98)	0.22	-0.26 (-0.77- -0.06)	<b>0.043</b>	-16.52 (- 34.41-- 3.82)	0.33	
	G/T	34	15.7	-0.12 (-0.47- 0)		-7.95 (- 28.93- 0)		-0.19 (-0.31- -0.08)		-10.23 (-19.0- -4.49)		-0.23 (-0.42- -0.09)		-13.67 (- 27.50-- 4.57)		
	T/T	1	0.5	-1.87 (-1.87- -1.87)		-38.88 (- 38.88- - 38.88)		-1.91 (-1.91- -1.91)		-39.71 (- 39.71- - 39.71)		-2.25 (-2.25- -2.25)		-46.78 (- 46.78-- 46.78)		
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	3	2.7	-0.51 (-0.57- -0.45)	0.44	-19.74 (- 28.08- - 11.39)	0.57	-1.04 (-2.04- -0.05)	0.073		0.092	-0.82 (-1.1-- 0.54)	0.12	-27.22 (- 27.85-- 26.6)	0.47	
	G/A	53	47.7	-0.04 (-0.12- 0.01)		-2.20 (-7.5- 0.34)		-0.2 (- 0.46-- 0.06)		-10.76 (- 26.32- -3.68)		-0.19 (-0.54- -0.08)		-11.47 (- 32.37-- 4.54)		
	G/G	55	49.5	-0.07 (-0.3- 0.01)		-4.13 (- 15.85- 0.31)		-0.19 (-0.48- -0.05)		-10.83 (- 28.25- -2.98)		-0.19 (-0.54- -0.05)		-12.17 (- 30.51-- 3.09)		
<i>APOE</i> rs7412	C/C	120	83.3	-0.05 (-0.25- 0.01)	0.38	-3.2 (- 13.85- 0.48)	0.32	-0.18 (-0.5-- 0.06)	0.75		0.78	-0.24 (-0.62- -0.08)	0.39	-12.74 (- 36.94-- 4.58)	0.58	
	C/T	21	14.6	-0.1 (- 0.3-- 0.01)		-7.03 (- 12.73-		-0.19 (-0.5-- 0.07)		-11.12 (- 28.75- -3.55)		-12.12 (- 26.32-		-0.21 (-0.77- -0.07)		-10.94 (- 35.82-- 5.3)

						-0.26)				-5.69)					
	T/T	3	2.1	-0.65 (-0.73- -0.57)		-35.91 (- 39.04- - 28.08)		-0.63 (-1.0-- 0.05)		-34.81 (- 53.48- -2.46)		-0.54 (-0.65- 0.22)		-26.6 (- 35.91- 11.76)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	109	50.2	-0.07 (-0.43- 0.01)	0.26	-3.45 (- 18.26- 0.34)	0.31	-0.18 (-0.52- -0.03)	0.65	-10.94 (- 28.06- -2.52)	0.61	-0.22 (-0.58- -0.06)	0.8	-12.08 (- 33.33-- 3.82)	0.4
	A/G	84	38.7	-0.09 (-0.57- 0.01)		-6.25 (- 28.08- 0.64)		-0.21 (-0.63- -0.07)		-13.33 (- 32.72- -5.49)		-0.34 (-0.8-- 0.07)		-19.71 (- 34.55-- 5.51)	
	G/G	24	11.1	-0.13 (-0.34- -0.02)		-9.39 (- 23.19- -1.53)		-0.14 (-0.53- -0.05)		-10.30 (- 30.43- -3.56)		-0.24 (-0.53- -0.08)		-18.34 (- 29.44-- 5.62)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	102	47.0	-0.07 (-0.32- 0.01)	0.29	-3.76 (- 16.13- 0.62)	0.3	-0.19 (-0.46- -0.05)	0.23	-10.94 (- 22.79- -3.16)	0.24	-0.22 (-0.74- -0.03)	0.42	-11.26 (- 33.26-- 1.83)	0.35
	C/T	91	41.9	-0.14 (-0.5-- 0.01)		-8.90 (- 30.93- -0.5)		-0.21 (-0.63- -0.06)		-13.50 (- 33.33- -3.68)		-0.30 (-0.65- -0.1)		-17.02 (- 34.41-- 5.49)	
	T/T	24	11.1	-0.06 (-0,37- 0,04)		-3.34 (- 21,84- 2,43)		-0.14 (-0.53- -0.02)		-7.92 (- 36.05- -1.28)		-0.26 (-0.42- -0.08)		-19.65 (- 28.18-- 6.52)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

с абсолютной динамикой ТГ продемонстрировал полиморфный вариант гена *LDLR* – rs6511720 на всех контрольных точках наблюдения. По прошествии 1 и 6 месяцев терапии вариант обеспечивал более выраженное снижение уровня ТГ в ммоль/л с ростом числа копий минорного аллеля Т, 12 месяцев – у гомозигот по вариантному аллелю Т (рецессивная модель).

Остальные изученные гены-регуляторы липидного обмена связи с динамикой изменения уровня ТГ не показали.

*Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с изменением уровня триглицеридов (ТГ) под действием терапии розувастатином*

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ABCG2* и *SLCO1B1* с динамикой изменений ТГ по истечении 1, 6 и 12 месяцев гиполипидемической терапии в абсолютных значениях (ммоль/л), а также с относительным изменением показателей, вычисленным в процентах от исходного уровня. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.10.

Установлено, что среди генов мембранных транспортеров, статистически значимые ассоциации показали только полиморфизмы гена *SLCO1B1* с относительной динамикой ТГ по истечении 12 месяцев терапии в виде более выраженного снижения уровня ТГ у гетерозигот по полиморфным вариантам rs12317268 и rs4149056.

Таким образом, количество ассоциаций с динамикой ТГ было меньшим по сравнению с динамикой других фракций липидов плазмы крови, а высокий уровень значимости ( $P < 0.01$ ) был характерен только для ассоциации полиморфного варианта гена *LPA* с абсолютной динамикой по прошествии 1 месяца лечения.

Таблица 3.3.10 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения уровня триглицеридов (ТГ) у пациентов с ИБС под влиянием гиполипидемической терапии розувастатином

Ген	Гено-тип	Частоты генотипов		Изменение ТГ, 1 месяц терапии				Изменение ТГ, 6 месяцев терапии				Изменение ТГ, 12 месяцев терапии			
		N	%	ммоль/л		%		ммоль/л		%		ммоль/л		%	
				Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$	Me (Q1-Q3)	$P_{кор}^*$
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	0.9	-0.45 (-0.47--0.43)	0.12	-37.81 (-46.24--29.37)	0.15	-0.18 (-0.21--0.16)	0.11	-15.16 (-17.20--13.12)	0.13	-0.3 (-0.44--0.15)	0.62	-21.81 (-27.5--16.13)	0.76
	G/A	32	14.7	-0.31 (-0.68-0.04)		-15.93 (-40.48-2.67)		-0.18 (-0.91-0.03)		-10.71 (-49.16-1.91)		-0.25 (-0.89-0)		-14.79 (-46.84-0)	
	G/G	183	84.3	-0.08 (-0.40-0)		-4.46 (-17.81-0)		-0.19 (-0.52--0.05)		-12.24 (-28.75--3.56)		-0.25 (-0.63--0.07)		-15.55 (-32.31-4.57)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	181	83.4	-0.08 (-0.42-0)	0.23	-4.49 (-18,26-0)	0.31	-0.19 (-0,52--0,05)	0.16	-12.36 (-29,25--3,45)	0.12	-0.25 (-0,63--0,07)	0.65	-15.48 (-32,31-4,54)	0.76
	A/G	34	15.7	-0.19 (-0.63-0.08)		-15.57 (-40.28-8.99)		-0.18 (-0.89-0)		-10.59 (-48.51-0)		-0.32 (-0.77--0.03)		-20.00 (-46.84-3.37)	
	G/G	2	0.9	-0.45 (-0.47--0.43)		-37.81 (-46.24--29.37)		-0.18 (-0.21--0.16)		-15.16 (-17.20--13.12)		-0.3 (-0.44--0.15)		-21.81 (-27.5--)	

														16,12)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	125	59.0	-0.07 (-0.35-- 0.01)	0.38	-4.21 (-18.26-- 0.65)	0.23	-0.17 (-0.5-- 0.03)	0.32	-10.23 (-28.06-- 1.96)	0.34	-0.17 (-0.46-- 0.05)	0.16	-10.92 (- 28.36-- -3.77)	<b>0.021</b>
	A/G	75	35.4	-0.20 (-0.63-- 0.01)		-12.75 (-37.5-- 0.59)		-0.27 (-0.67-- 0.09)		-16.19 (-34.8-- 4.92)		-0.48 (-0.96-- 0.14)		-27.85 (-44.5-- -7.74)	
	G/G	12	5.7	-0.06 (-0.12-- 0.01)		-3.57 (-6.70-- 0.54)		-0.19 (-0.3-- 0.17)		-10.53 (-17.55-- 17.17)		-0.20 (-0.35-- 0.03)		-10.63 (- 20.83-- 3.50)	
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	10	4.6	-0.08 (-0.17-- 0.01)	0.44	-4.42 (-8.9-- 1.09)	0.31	-0.22 (-0.35-- 0.37)	0.33	-12.36 (-22.01-- 35.58)	0.33	-0.24 (-0.39-- 0.07)	0.21	-12.56 (- 24.53-- 7.61)	<b>0.028</b>
	T/C	78	35.9	-0.13 (-0.59-0)		-10.36 (-30.76-- 0.17)		-0.21 (-0.81-- 0.07)		-14.11 (-35.12-- 4.21)		-0.44 (-0.96-- 0.13)		-27.64 (- 43.71-- -7.41)	
	T/T	129	59.4	-0.07 (-0.42-- 0.01)		-4.46 (-23.73-- 0.65)		-0.17 (-0.50-- 0.03)		-10.83 (-27.33-- 1.96)		-0.17 (-0.54-- 0.04)		-10.94 (- 30.51-- -3.09)	
*- уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина															

### **3.4. 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.**

*Оценка стартовой толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов – регуляторов липидного обмена.*

Проведен анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена (*LPA*, *LDLR*, *APOC1*, *APOE*, *MYLIP*) с показателями стартовой ТИМ ОСА. Результаты анализа представлены в таблице 3.4.1.

Установлено, что вне зависимости от факторов риска, таких как пол, возраст и ИМТ, со стартовой ТИМ ОСА был связан только полиморфный вариант rs6511720 гена *LDLR*. Лица, гомозиготные по вариантному аллелю (генотип Т/Т), характеризовались более высокой ТИМ. Связь со стартовой ТИМ общих сонных артерий была характерна и для полиморфного варианта rs10455872 гена *LPA*, при этом с ростом числа минорных аллелей была характерна меньшая ТИМ (аддитивная модель). Однако внесение поправки на возраст и ИМТ делает данную закономерность незначимой. Пациенты с гетерозиготным генотипом по rs445925 гена *APOC1* имели более высокую ТИМ. Данная связь зависела от ИМТ и имела место только в группе с нормальным ИМТ, в связи с чем ассоциация потеряла статистическую значимость при внесении поправки на данный фактор.

Остальные исследованные полиморфизмы не оказывали влияния на стартовую ТИМ.

Таблица 3.4.1 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена со стартовой ТИМ ОСА у пациентов с ИБС

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		ТИМ макс. (мм), Ме (Q1-Q3)	Уровень значимости		ТИМ ср. (мм), Ме (Q1-Q3)	Уровень значимости	
		N	%		P	P*		P	P*
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	106	90.6	0.80 (0.60-1.0)	<b>0.021</b>	0.17	0.75 (0.55-0.85)	<b>0.015</b>	0.18
	A/G	10	8.5	0.60 (0.60-0.70)			0.60 (0.60-0.65)		
	G/G	1	0.9	0.50 (0.50-0.50)			0.40 (0.40-0.40)		
<i>LDLR</i> rs11672123	A/A	0	0.0	-	0.65	0.096	-	0.62	0.1
	G/A	20	17.1	0.80 (0.60-0.95)			0.73 (0.55-0.85)		
	G/G	97	82.9	0.78 (0.60-1.0)			0.70 (0.55-0.85)		
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	101	86.3	0.75 (0.60-1.0)	<b>0.02</b>	<b>0.021</b>	0.7 (0.55-0.85)	<b>0.002</b>	<b>0.0018</b>
	G/T	15	12.8	0.80 (0.70-0.90)			0.75 (0.60-0.80)		
	T/T	1	0.9	1.40 (1.40-1.40)			1.35 (1.35-1.35)		
<i>APOC1</i> rs445925	A/A	2	5.7	0.65 (0.50-0.80)	<b>0.018</b>	0.088	0.60 (0.45-0.75)	<b>0.022</b>	0.12
	G/A	16	45.7	0.95 (0.60-1.0)			0.83 (0.6-0.9)		
	G/G	17	48.6	0.70 (0.60-0.80)			0.65 (0.55-0.7)		
<i>APOE</i> rs7412	C/C	37	78.7	0.80 (0.60-1.0)	0.19	0.085	0.70 (0.6-0.85)	0.17	0.12
	C/T	7	14.9	0.70 (0.60-0.75)			0.63 (0.55-0.70)		
	T/T	3	6.4	0.80 (0.60-0.80)			0.75 (0.55-0.80)		

<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	67	57.3	0.70 (0.60-0.90)	0.078	0.15	0.65 (0.55-0.85)	0.16	0.2
	A/G	37	31.6	0.80 (0.60-1.0)			0.75 (0.60-0.85)		
	G/G	13	11.1	0.90 (0.7-1.2)			0.78 (0.65-0.95)		
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	56	47.9	0.75 (0.60-1.0)	0.56	0.52	0.67 (0.55-0.90)	0.21	0.21
	C/T	48	41.0	0.80 (0.60-0.92)			0.70 (0.55-0.80)		
	T/T	13	11.1	0.83 (0.60-1.0)			0.76 (0.57-0.85)		
* С поправкой на кофакторы: пол, возраст, индекс массы тела.									

*Оценка связи полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях и инфарктом миокарда в анамнезе*

Кроме ранее описанной связи полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с толщиной комплекса интима-медиа, оценивалась их связь с наличием АСБ в каротидном бассейне, а также наличием инфаркта миокарда по данным анамнеза.

SNP, ассоциированные с АСБ в каротидном бассейне:

- rs11672123 гена *LDLR*: лица, гетерозиготные по данному полиморфному варианту имели АСБ в каротидном бассейне более чем в 3 раза чаще (OR=3.41 95% CI 1.26-9.24,  $P = 0.017$ ). С поправкой на пол, возраст, ИМТ на момент исследования (OR=3.32 95% CI 1.12-9.87,  $P = 0.03$ ).

При дополнительном анализе была установлена ассоциация данного полиморфного варианта с наличием инфаркта миокарда в анамнезе с более высоким риском для гетерозигот: (OR=3.32 95% CI 1.03-10.66,  $P = 0.029$ ). С поправкой на пол, возраст, ИМТ на момент исследования (OR= 4.51 95% CI 1.24-16.40,  $P = 0.013$ ).

*Оценка стартовой толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров*

Проведен анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров (*ABCG2*, *SLCO1B1*) со стартовой ТИМ ОСА. Результаты представлены в таблице 3.4.2.

Установлено, что варианты гена *ABCG2* rs2199936 и rs1481012 не оказывали влияния на стартовую ТИМ, в отличие от SNPs в гене *SLCO1B1*. Гетерозиготы по полиморфному варианту rs12317268 характеризовались более высокой стартовой ТИМ, однако, данный эффект зависел от ИМТ (наблюдается у пациентов с ожирением 1 и 2 степеней), пола (имел место у мужчин) и возраста (у пациентов в возрасте 60 лет и старше). Другой вариант гена *SLCO1B1* – rs4149056 обеспечивал гетерозиготам более высокие уровни ТИМ вне зависимости от пола, возраста и ИМТ.

Таблица 3.4.2 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров со стартовой ТИМ ОСА у пациентов с ИБС

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		ТИМ макс. (см), Ме (Q1-Q3)	Уровень значимости		ТИМ ср. (см), Ме (Q1-Q3)	Уровень значимости	
		N	%		P	P*		P	P*
<i>ABCG2</i> rs2199936	A/A	2	1.7	0.65 (0.50-0.80)	0.38	0.73	0.57 (0.45-0.70)	0.31	0.61
	G/A	21	17.9	0.80 (0.70-1.0)			0.70 (0.60-0.85)		
	G/G	94	80.3	0.80 (0.60-1.0)			0.70 (0.55-0.85)		
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	91	77.8	0.77 (0.60-1.0)	0.38	0.54	0.70 (0.55-0.85)	0.31	0.38
	A/G	24	20.5	0.80 (0.65-1.02)			0.72 (0.60-0.85)		
	G/G	2	1.7	0.65 (0.50-0.80)			0.57 (0.45-0.70)		

<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	65	57.0	0.72 (0.60-0.90)	0.22	<b>0.036</b>	0.67 (0.55-0.85)	0.07	<b>0.0071</b>
	A/G	46	40.4	0.8 (0.60-1.0)			0.76 (0.55-0.90)		
	G/G	3	2.6	0.60 (0.50-1.0)			0.60 (0.45-0.85)		
<i>SLCO1B1</i> rs4149056	C/C	3	2.6	0.60 (0.50-1.0)	<b>0.042</b>	<b>0.009</b>	0.60 (0.45-0.85)	<b>0.01</b>	<b>0.0016</b>
	T/C	44	37.6	0.82 (0.70-1.0)			0.77 (0.64-0.90)		
	T/T	70	59.8	0.70 (0.60-0.90)			0.65 (0.55-0.80)		
* С поправкой на кофакторы: пол, возраст, индекс массы тела									

*Оценка связи полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях и инфарктом миокарда в анамнезе*

Оценивалась связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с наличием АСБ в каротидном бассейне, а также наличием инфаркта миокарда по данным анамнеза.

SNP, ассоциированные с АСБ в каротидном бассейне:

- rs12317268 гена *SLCO1B1*: носители минорного аллеля G характеризовались повышенным риском атеросклеротического поражения сонных артерий (доминантная модель) (OR=2.53 95% CI 1.10-5.85,  $P = 0.028$ ). С поправкой на пол, возраст, ИМТ на момент исследования, риск для носителей вариантного аллеля G ещё более высокий (OR=3.04 95% CI 1.19-7.77,  $P = 0.017$ ) (модель та же).
- rs4149056 гена *SLCO1B1*: носители минорного аллеля C характеризовались повышенным риском атеросклеротического поражения сонных артерий (доминантная модель) (OR=2.48 95% CI 1.08-5.69,  $P = 0.031$ ). С поправкой на пол, возраст, ИМТ на момент исследования (OR=2.83 95% CI 1.11-7.19,  $P = 0.028$ ) (модель та же).

При дополнительном анализе установлена ассоциация полиморфного варианта rs4149056 с более низким риском инфаркта миокарда (по данным анамнеза), риск уменьшается с ростом количества копий минорного аллеля С (OR=0.46 95% CI 0.21-0.99,  $P = 0.042$ ) (аддитивная модель, поправка на пол, возраст, ИМТ).

*Оценка динамики толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена по прошествии 6 месяцев терапии*

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения ТИМ на протяжении 6 месяцев наблюдения. Результаты анализа представлены в таблице 3.4.3.

Установлено, что с динамикой максимальной ТИМ ОСА через 6 месяцев гиполипидемической терапии были ассоциированы следующие полиморфные варианты:

- rs445925 гена *APOC1*, в данном случае, гетерозиготы демонстрировали более выраженный регресс максимальной ТИМ.

Таблица 3.4.3 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения ТИМ ОСА у пациентов с ИБС на протяжении 6 месяцев гиполипидемической терапии

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		Изменение ТИМ максимальной			Изменение ТИМ средней		
		N	%	Me (Q1-Q3), мм	$P$	$P^*$	Me (Q1-Q3), мм	$P$	$P^*$
<i>LPA</i> A>G rs10455872	A/A	106	90.6	-0.10 (-0.20-0)	0.23	0.25	-0.05 (- 0.15-0.07)	0.19	0.23
	A/G	10	8.5	-0.07 (-0.10-0)			0 (-0.05- 0.02)		
	G/G	1	0.9	0 (0-0)			0.15 (0.15- 0.15)		
<i>LDLR</i>	A/A	0	0.0	-	0.95	0.4	-	0.38	0.11

G>A rs11672123	G/A	20	17.1	-0.10 (-0.20-0.10)			0 (-0.15-0.15)		
	G/G	97	82.9	-0.10 (-0.20-0)			-0.05 (-0.15-0.02)		
LDLR G>T rs6511720	G/G	101	86.3	-0.10 (-0.20-0)	0.089	0.18	-0.05 (-0.15-0.10)	0.0083	0.016
	G/T	15	12.8	-0.10 (-0.30-0)			-0.05 (-0.2-0.02)		
	T/T	1	0.9	-0.50 (-0.50--0.50)			-0.55 (-0.55--0.55)		
APOC1 G>A rs445925	A/A	2	5.7	0 (-0.10-0.10)	0.004	0.005	0.02 (-0.10-0.15)	0.017	0.031
	G/A	16	45.7	-0.17 (-0.37--0.07)			-0.07 (-0.30-0)		
	G/G	17	48.6	-0.10 (-0.10-0)			-0.05 (-0.05-0.10)		
APOE C>T rs7412	C/C	37	78.7	-0.10 (-0.2-0)	0.0095	0.0065	-0.05 (-0.15-0)	0.17	0.12
	C/T	7	14.9	-0.05 (-0.10-0.10)			0.02 (-0.05-0.10)		
	T/T	3	6.4	-0.10 (-0.10-0.30)			-0.05 (-0.10-0.20)		
MYLIP A>G rs6924995	A/A	67	57.3	-0.10 (-0.20-0)	0.13	0.44	-0.05 (-0.15-0.05)	0.4	0.77
	A/G	37	31.6	-0.05 (-0.20-0)			-0.02 (-0.15-0.15)		
	G/G	13	11.1	-0.10 (-0.40-0)			-0.05 (-0.20-0)		
MYLIP C>T rs3757354	C/C	56	47.9	-0.10 (-0.30-0)	0.3	0.47	-0.05 (-0.20-0.05)	0.021	0.039
	C/T	48	41.0	-0.10 (-0.20-0)			-0.05 (-0.15-0.05)		
	T/T	13	11.1	-0.07 (-0.10-0)			0.02 (-0.04-0.20)		

\*уровень значимости ассоциации с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина

- rs7412 гена *APOE*, носители минорного аллеля Т демонстрировали менее выраженный регресс максимальной ТИМ.

С динамикой средней ТИМ ОСА через 6 месяцев гипOLIпидемической терапии ассоциированы следующие полиморфные варианты:

- rs6511720 гена *LDLR*, у гомозигот по минорному аллелю (генотип Т/Т) ТИМ в процессе лечения уменьшается в большей степени, чем у носителей аллелей «дикого» типа.

- rs445925 гена *APOC1*, гетерозиготы демонстрируют более выраженный регресс средней ТИМ, также, как и максимальной.

- rs3757354 гена *MYLIP*, в данном случае, с возрастанием в генотипе числа копий минорного аллеля Т, уменьшается степень регресса средней ТИМ ОСА.

*Оценка динамики толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена по прошествии 12 месяцев терапии*

По результатам 12 месяцев гиполипидемической терапии, 2 полиморфных варианта продемонстрировали связь с регрессом как максимальной, так и средней ТИМ ОСА (таблица 3.4.4):

- rs445925 в гене *APOC1* – гетерозиготы по данному SNP отличались более выраженным регрессом ТИМ вне зависимости от факторов риска

- rs6924995 в гене *MYLIP* – носители вариантного аллеля характеризовались более выраженным регрессом ТИМ, при внесении поправки на кофакторы, ассоциация с динамикой максимальной и средней ТИМ имела пограничный уровень значимости ( $P = 0.05$  и  $0.051$  соответственно).

Полиморфизм rs10455872 гена *LPA* продемонстрировал связь с динамикой только средней ТИМ, в виде более слабого её регресса с возрастанием числа копий минорного аллеля G в генотипе, что, однако, зависело от пола (только мужчины – носители минорного аллеля демонстрировали возрастание средней ТИМ вместо её регресса).

Другие полиморфные варианты изученных генов не продемонстрировали статистически значимой связи с динамикой ТИМ.

Таблица 3.4.4 – Связь полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена с динамикой изменения ТИМ ОСА у пациентов с ИБС на протяжении 12 месяцев гиполипидемической терапии

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		Изменение ТИМ максимальной			Изменение ТИМ средней		
		N	%	Me (Q1-Q3), мм	P	P*	Me (Q1-Q3), мм	P	P*
<i>LPA</i> A>G rs10455872	A/A	106	90.6	-0.10 (-0.30-0)	0.081	0.37	-0.10 (-0.20-0)	<b>0.016</b>	0.18
	A/G	10	8.5	-0.10 (-0.1-0)			-0.02 (-0.05-0.10)		
	G/G	1	0.9	0.20 (0.20-0.20)			0.25 (0.25-0.25)		
<i>LDLR</i> G>A rs11672123	A/A	0	0.0	-	0.21	0.52	-	0.31	0.64
	G/A	20	17.1	-0.15 (-0.30-0)			-0.05 (-0.25-0)		
	G/G	97	82.9	-0.10 (-0.25-0)			-0.09 (-0.15-0.02)		
<i>LDLR</i> G>T rs6511720	G/G	101	86.3	-0.10 (-0.30-0)	0.51	0.23	-0.05 (-0.15-0.04)	0.31	0.49
	G/T	15	12.8	-0.20 (- 0.20-- 0.10)			-0.10 (-0.20-0)		
	T/T	1	0.9	0 (0-0)			-0.25 (-0.25-- 0.25)		
<i>APOC1</i> G>A rs445925	A/A	2	5.7	-0.15 (-0.30-0)	<b>0.013</b>	<b>0.047</b>	-0.02 (-0.10-0.05)	<b>0.022</b>	<b>0.039</b>
	G/A	16	45.7	-0.32 (-0.45-- 0.10)			-0.2 (-0.32-- 0.02)		
	G/G	17	48.6	-0.10 (-0.20- 0.10)			0 (-0.10- 0.05)		
<i>APOE</i> C>T rs7412	C/C	37	78.7	-0.10 (-0.20-0)	0.8	0.56	-0.05 (-0.10- 0.02)	0.81	0.71
	C/T	7	14.9	-0.10 (-0.20-- 0.05)			0 (-0.20- 0.07)		

	T/T	3	6.4	-0.10 (-0.30-0)			-0.10 (-0.10-0)		
<i>MYLIP</i> A>G rs6924995	A/A	67	57.3	-0.10 (-0.20-0)	<b>0.024</b>	<b>0.05</b>	-0.05 (-0.12-0.05)	<b>0.026</b>	0.051
	A/G	37	31.6	-0.10 (-0.30-0)			-0.10 (-0.20-0)		
	G/G	13	11.1	-0.20 (-0.30-0.10)			-0.15 (-0.22-0.05)		
<i>MYLIP</i> C>T rs3757354	C/C	56	47.9	-0.10 (-0.30-0)	0.59	0.5	-0.07 (-0.20-0)	0.36	0.23
	C/T	48	41.0	-0.10 (-0.25-0)			-0.07 (-0.10-0.05)		
	T/T	13	11.1	-0.17 (-0.25-0)			-0.07 (-0.22-0.07)		
*уровень значимости ассоциации с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина									

*Оценка динамики толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров по прошествии 6 месяцев терапии*

Оценивалась связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения ТИМ ОСА в течение 6 месяцев терапии. Результаты представлены в таблице 3.4.5.

Вне зависимости от факторов риска, ни один SNP не показал значимой ассоциации с динамикой как максимальной, так и средней ТИМ ОСА через 6 месяцев гипOLIпидемической терапии. После внесения поправки, оба варианта гена *SLCO1B1* (rs12317268 и rs4149056) продемонстрировали ассоциацию с динамикой максимальной ТИМ. Более выраженное снижение ТИМ было характерно для гетерозигот в зависимости от ИМТ (среди пациентов с ожирением 2 степени).

Таблица 3.4.5 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения ТИМ ОСА у пациентов с ИБС на протяжении 6 месяцев гиполипидемической терапии

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		Изменение ТИМ максимальной			Изменение ТИМ средней		
		N	%	Me (Q1-Q3), мм	P	P*	Me (Q1-Q3), мм	P	P*
<i>ABCG2</i> G>A rs2199936	A/A	2	1.7	-0.17 (-0.30-- 0.05)	0.47	0.43	-0.09 (- 0.20-0.02)	0.51	0.38
	G/A	21	17.9	-0.15 (-0.30-0)			-0.05 (-0.17- 0.02)		
	G/G	94	80.3	-0.10 (-0.20- 0)			-0.04 (-0.15- 0.10)		
<i>ABCG2</i> A>G rs1481012	A/A	91	77.8	-0.10 (-0.20- 0)	0.41	0.37	-0.02 (-0.15- 0.10)	0.45	0.4
	A/G	24	20.5	-0.12 (-0.30-0)			-0.05 (-0.19- 0.02)		
	G/G	2	1.7	-0.17 (-0.30-- 0.05)			-0.09 (- 0.20-0.02)		
<i>SLCO1B1</i> A>G rs12317268	A/A	65	57.0	-0.10 (-0.15- 0)	0.11	<b>0.031</b>	0 (-0.10- 0.10)	0.11	0.077
	A/G	46	40.4	-0.10 (-0.30- 0)			-0.05 (- 0.20-0.02)		
	G/G	3	2.6	-0.10 (-0.2- 0.2)			-0.05 (-0.15- 0.20)		
<i>SLCO1B1</i> T>C rs4149056	C/C	3	2.6	-0.10 (-0.20- 0.20)	0.09	<b>0.03</b>	-0.05 (-0.15-0.2)	0.11	0.072
	T/C	44	37.6	-0.10 (-0.30- 0)			-0.05 (- 0.20-0.02)		
	T/T	70	59.8	-0.10 (-0.15- 0)			0 (-0.10- 0.10)		

\*с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина

*Оценка динамики толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ИБС в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров по прошествии 12 месяцев терапии*

Оценивалась связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения ТИМ ОСА в течение 12 месяцев терапии. Результаты представлены в таблице 3.4.6.

Связь между изученными полиморфными вариантами гена *ABCG2* и динамикой ТИМ в течение 12 месяцев терапии не выявлена. Связь варианта rs12317268 в гене *SLCO1B1* с динамикой максимальной ТИМ зависела от возраста пациентов (имела место у пациентов в возрасте 60 и более лет). Более выраженное снижение максимальной ТИМ было характерно для носителей гетерозиготного генотипа. Полиморфный вариант rs4149056 продемонстрировал ассоциацию с динамикой максимальной ТИМ: более выраженный её регресс имел место у носителей вариантного аллеля С. Более выраженный регресс средней ТИМ у наблюдался гетерозигот Т/С и зависел от возраста (у пациентов в возрасте 60 лет и старше) и ИМТ (у пациентов с ожирением 2 степени).

Таблица 3.4.6 – Связь полиморфных вариантов генов мембранных транспортеров с динамикой изменения ТИМ ОСА у пациентов с ИБС на протяжении 12 месяцев гиполипидемической терапии

Ген	Ге-но-тип	Частоты генотипов		Изменение ТИМ максимальной			Изменение ТИМ средней		
		N	%	Me (Q1-Q3), мм	P	P*	Me (Q1-Q3), мм	P	P*
<i>ABCG2</i> G>A rs2199936	A/A	2	1.7	-0.20 (-0.30-- 0.10)	0.4	0.39	-0.15 (-0.20-- 0.10)	0.3	0.5
	G/A	21	17.9	-0.10 (-0.20-0)			0 (-0.10- 0.05)		
	G/G	94	80.3	-0,10 (-0.30-0)			-0.10 (-0.17-0)		
<i>ABCG2</i> A>G rs1481012	A/A	91	77.8	-0.10 (-0.30-0)	0.51	0.58	-0.10 (-0.17-0)	0.48	0.58
	A/G	24	20.5	-0.10 (-0.2-0)			0 (-0.10- 0.04)		

	G/G	2	1.7	-0.20 (-0.30-- 0.10)			-0.15 (- 0.20-- 0.10)		
<i>SLCO1B1</i> A>G rs12317268	A/A	65	57.0	-0.10 (- 0.20-0)	0.13	<b>0.044</b>	-0.05 (-0.15- 0.04)	0.2	0.06
	A/G	46	40.4	-0.10 (-0.30-0)			-0.10 (-0.20-0)		
	G/G	3	2.6	-0.10 (-0.40-0)			-0.10 (-0.30- 0.10)		
<i>SLCO1B1</i> T>C rs4149056	C/C	3	2.6	-0.10 (-0.40-0)	<b>0.047</b>	<b>0.041</b>	-0.10 (-0.30- 0.10)	0.16	<b>0.047</b>
	T/C	44	37.6	-0.10 (-0.30-0)			-0.10 (-0.20-0)		
	T/T	70	59.8	-0.10 (-0.20-0)			-0.05 (-0.15- 0.02)		
*с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина									

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

Оценивалась связь между дозой розувастатина, на 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). Результаты анализа представлены в таблице 3.5.1.

Статистически значимую ассоциацию с дозой препарата продемонстрировали варианты гена *ABCG2*. Достижение целевых уровней ОХС и ХС ЛНП у гетерозигот G/A по полиморфному варианту rs2199936 обеспечивалось низкими дозами розувастатина по сравнению с другими генотипами (OR=0.20 95% CI 0.06-0.62,  $P = 0.0029$ ) (результат в рамках сверхдоминантной модели имел наиболее высокий уровень значимости). Кроме того, само по себе наличие минорного аллеля А было связано с достижением целевых уровней липидов с использованием более низких доз препарата (OR=0.33 95% CI 0.13-0.82,  $P = 0.014$ ). Лица с гетерозиготным генотипом A/G rs1481012 в том же гене также

продемонстрировали ассоциацию с более низкими дозами розувастатина (OR=0.36 95% CI 0.13-0.99,  $P = 0.042$ ).

Таблица 3.5.1 – Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров у пациентов, получавших высокие и низкие дозы розувастатина

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Низкая доза, n (%) <sup>1</sup>	Высокая доза, n (%) <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>	<i>P</i>
Гены-регуляторы липидного обмена					
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	51 (91.1)	53 (89.8)	1.00	0.28
	A/G	5 (8.9)	5 (8.5)	0.99 (0.24-4.09)	
	G/G	0 (0)	1 (1.7)	н/д	
	G	5 (4.5)	7 (5.9)	1.31 (0.42-4.08)	0.84
<i>LDLR</i> rs11672123	G/G	47 (83.9)	48 (81.4)	1.00	0.32
	G/A	9 (16.1)	11 (18.6)	1.69 (0.60-4.74)	
	A/A	0 (0)	0 (0)	н/д	
	A	9 (8.0)	11 (9.3)	1.18 (0.47-2.96)	0.73
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	49 (87.5)	50 (84.7)	1.00	0.32
	G/T	7 (12.5)	8 (13.6)	0.98 (0.30-3.21)	
	T/T	0 (0)	1 (1.7)	н/д	
	T	7 (6.3)	10 (8.5)	1.39 (0.51-3.79)	0.52
<i>APOC1</i> rs445925	G/G	6 (50.0)	11 (47.8)	1.00	0.23
	G/A	5 (41.7)	11 (47.8)	1.08 (0.16-7.04)	
	A/A	1 (8.3)	1 (4.3)	0.13 (0.00-4.30)	
	A	7 (29.2)	13 (28.3)	0.96 (0.32-2.84)	0.94
<i>APOE</i> rs7412	C/C	17 (77.3)	19 (79.2)	1.00	0.41
	C/T	4 (18.2)	3 (12.5)	0.55 (0.09-3.41)	
	T/T	1 (4.5)	2 (8.3)	2.59 (0.21-32.72)	
	T	6 (13.6)	7 (14.6)	1.07 (0.34-3.34)	0.87
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	35 (62.5)	31 (52.5)	1.00	0.25
	A/G	15 (26.8)	21 (35.6)	1.60 (0.69-3.73)	
	G/G	6 (10.7)	7 (11.9)	1.48 (0.43-5.09)	
	G	27 (24.1)	35 (29.7)	1.33 (0.74-2.39)	0.34
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	24 (42.9)	31 (52.5)	1.00	0.25
	C/T	26 (46.4)	22 (37.3)	0.63 (0.28-1.42)	
	T/T	6 (10.7)	6 (10.2)	0.66 (0.18-2.48)	
	T	38 (28.8)	34 (33.9)	0.79 (0.45-1.38)	0.40
Гены мембранных транспортеров					

<i>ABCG2</i> G>A rs2199936	G/G	39 (69.6)	53 (89.8)	1.00	<b>0.0029</b>
	G/A	16 (28.6)	5 (8.5)	<b>0.20 (0.06-0.62)</b>	
	A/A	1 (1.8)	1 (1.7)	0.72 (0.03-15.43)	
	A	18 (16.1)	7 (5.9)	<b>0.33 (0.13-0.82)</b>	<b>0.014</b>
<i>ABCG2</i> A>G rs1481012	A/A	39 (69.6)	50 (84.7)	1.00	<b>0.042</b>
	A/G	16 (28.6)	8 (13.6)	<b>0.36 (0.13-0.99)</b>	
	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
<i>SLCO1B1</i> A>G rs12317268	A/A	28 (51.9)	35 (60.3)	1.00	0.1
	A/G	25 (46.3)	21 (36.2)	0.53 (0.23-1.20)	
	G/G	1 (1.9)	2 (3.4)	3.14 (0.24-41.51)	
	G	27 (25)	25 (21.6)	0.82 (0.44-1.53)	0.54
<i>SLCO1B1</i> T>C rs4149056	T/T	30 (53.6)	38 (64.4)	1.00	0.073
	C/T	25 (44.6)	19 (32.2)	0.50 (0.22-1.13)	
	C/C	1 (1.8)	2 (3.4)	2.84 (0.22-37.22)	
	C	27 (19.5)	23 (24.1)	0.76 (0.41-1.43)	0.40
<sup>1</sup> Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами/количество (частота) вариантного аллеля					
<sup>2</sup> Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела					

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 4.1. Итоги выполненного исследования.

В настоящем исследовании пациенты с ИБС: стабильной стенокардией напряжения получали гиполипидемическую терапию розувастатином в течение 12 месяцев наблюдения. Целью терапии было достижение целевых уровней ОХС и ХС ЛНП. Среди участников исследования 96% пациентов достигли рекомендуемого уровня [14] ХС ЛНП. Достижение целевых уровней подавляющим большинством пациентов может быть связано с более длительным периодом наблюдения в настоящем исследовании (12 месяцев), а также с использованием розувастатина как более эффективного, чем статины предыдущих поколений. Например, в исследовании STELLAR в течение 6 недель до 80% пациентов достигли целевого уровня при лечении розувастатином [69, 71], а в исследовании Kirac D. et al. до трети пациентов не достигали данных уровней

[111]. В последнем в качестве гиполипидемического препарата применялся аторвастатин – статин предыдущего поколения. В исследованиях с периодом наблюдения 12 месяцев, целевых уровней ХС ЛНП достигали 87.3-93.6% пациентов [130, 137]. Средняя доза розувастатина, позволившая достичь целевого уровня ХС ЛНП составила 16.09 мг по данным настоящего исследования, что согласуется с данными исследования COSMOS, где средняя доза составила 16.9 мг. В приведенном исследовании использовался дизайн, аналогичный настоящему исследованию, с титрацией дозы розувастатина 1 раз в 4 недели [85, 119]. За весь период наблюдения нами получен регресс ТИМ, составивший 0.07 мм/год для средней ТИМ и 0.1 мм/год для максимальной, что согласуется с данными исследования МЕТЕОР, доказавшего возможность уменьшения ТИМ при терапии розувастатином. В упомянутом исследовании регресс ТИМ был менее выражен (0.0038 мм/год для максимальной ТИМ ОСА), что может быть связано с различием критериев включения: в исследовании МЕТЕОР принимали участие лица с субклиническим атеросклерозом и дислипидемией, но не страдавшие ИБС [86]. В настоящем исследовании была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между изменением уровней липидов – ОХС и ХС ЛНП ( $\Delta$  ОХС,  $\Delta$  ХС ЛНП) и изменением ТИМ ( $\Delta$  ТИМ), что согласуется с результатами крупного мета-анализа [63], установившего взаимосвязь ТИМ с ХС ЛНП, но не с такими фракциями, как ХС ЛВП и ТГ. Стартовая ТИМ прямо коррелировала с возрастом, что подтверждает известную закономерность [56, 117]. В отношении связи с полом, ТИМ на контрольных точках исследования была ниже у женщин, что также подтверждает известную связь пола с ТИМ [56], однако степень регресса ТИМ ( $\Delta$  ТИМ) при лечении розувастатином за время наблюдения у мужчин и женщин в рамках настоящего исследования статистически значимо не различалась.

Оценив динамику фракций липидов и ТИМ ОСА, стоит перейти к обсуждению генетических предикторов лекарственного ответа на терапию розувастатином. Сводные данные по ассоциациям полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров с динамикой

показателей липидов и толщины комплекса интима-медиа представлены в таблицах 4.1 и 4.2.

Ген *LPA* кодирует аполипопротеин (а), входящий в состав липопротеина (а), который связан с процессами тромбообразования и формирования атеросклеротических бляшек [171]. Повышенные уровни ЛП (а) являются фактором риска атеросклероза и ИБС [10, 128, 132, 133, 171]. Многочисленными исследованиями была выявлена зависимость уровня ЛП (а) от размера апо (а). Более высокий уровень ЛП (а) связан с меньшим размером апо (а) у конкретного индивида, что зависит от количества копий KIV-домена («kringle-IV») [10, 40, 127, 184]. Носительство аллеля G полиморфного варианта rs10455872 приводит к снижению количества копий KIV в ДНК, что приводит к снижению размера частиц апо (а) и усилению их синтеза, что, в свою очередь, проявляется повышенным уровнем ЛП (а) [10, 40, 72, 102, 105, 149]. В настоящем исследовании нами не была подтверждена ассоциация данного полиморфного варианта с риском ИБС. С точки зрения фармакогенетики, нами было выявлено более слабое снижения уровней ОХС и ХС ЛНП под действием терапии розувастатином у носителей аллеля G полиморфного варианта rs10455872 гена *LPA* по итогам 6 и 12 месяцев наблюдения, что подтверждает литературные данные об ослаблении гиполипидемического эффекта статинов [43, 105, 118], в частности розувастатина [99, 149] у носителей минорного аллеля G данного SNP. Ослабление эффекта, по всей видимости, связано с тем, что статины не способны снижать ХС ЛНП, находящийся в составе ЛП (а), а снижают количество ХС ЛНП только вне ЛП (а). Стандартные методы определения ХС ЛНП определяют суммарное их количество – как не связанное, так и связанное с ЛП (а). Таким образом, имеет место более слабое снижения ХС ЛНП у носителей аллельного варианта G, т.к. количество ХС ЛНП в составе ЛП (а) у них больше, чем у носителей аллеля «дикого» типа [105, 118, 149]. Известно, что статины не способны снижать уровень ЛП (а) [163], что клинически проявляется в виде отсутствия снижения риска ИБС у лиц, носителей аллельного варианта G [159]

Таблица 4.1 – Ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов – регуляторов липидного обмена и генов мембранных транспортеров со стартовыми уровнями и динамикой изменения липидов плазмы крови с оценкой степени выраженности проатерогенного и антиатерогенного эффектов

SNP (Ген)	Параметр											
	ОХС			ХС ЛНП			ХС ЛВП			ТГ		
	Изм. ОХС за 1 месяц (ммоль/л/%)	Изм. ОХС 6 м (ммоль/л/%)	Изм. ОХС 12 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛНП 1 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛНП 6 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛНП 12 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛВП 1 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛВП 6 м (ммоль/л/%)	Изм. ХС ЛВП 12 м (ммоль/л/%)	Изм. ТГ 1 м (ммоль/л/%)	Изм. ТГ 6 м (ммоль/л/%)	Изм. ТГ 12 м (ммоль/л/%)
rs10455872 (LPA)												
rs11672123 (LDLR)												
rs6511720 (LDLR)												
rs445925 (APOC1)												
rs7412 (APOE)												
rs6924995 (MYLIP)												





rs1481012 ( <i>ABCG2</i> )								
rs12317268 ( <i>SLCO1B1</i> )								
rs4149056 ( <i>SLCO1B1</i> )								
Цветом обозначена степень выраженности эффекта у носителей минорных аллелей в сравнении с носителями аллелей «дикого» типа:								
Антиа- рогенное действие		Более низкая ТИМ (для стартовых значений) или её снижение на $\leq 0,11$ мм						
		Более низкая ТИМ (для стартовых значений) или её снижение на 0.12-0.4 мм						
		Более низкая ТИМ (для стартовых значений) или её снижение на $> 0.4$ мм						
Проате- рогенное действие		Более высокая (для стартовых значений) или повышение ТИМ на $\leq 0,11$ мм						
		Более высокая (для стартовых значений) или повышение ТИМ на 0.12-0.4 мм						
		Более высокая (для стартовых значений) или повышение ТИМ на $> 0.4$ мм						
Для параметров «АСБ в сонных артериях» и «Инфаркт миокарда в анамнезе» использованы 2 цвета (максимальные градации красного и зеленого), которые показывают отношение шансов (OR (95% CI)) соответственно $> 1.00$ и $< 1.00$ .								

при применении статинов. В настоящем исследовании нами было продемонстрировано отсутствие связи аллельного варианта G со стартовой ТИМ, также, как и отсутствие связи с АСБ в сонных артериях, что согласуется с данными литературы о том, что у пациентов с ИБС, описываемый полиморфный вариант не связан с ТИМ [48]. Нами впервые исследована динамика изменения ТИМ у лиц, страдающих ИБС, в связи с полиморфным вариантом rs10455872 в гене *LPA* при лечении розувастатином. Было продемонстрировано отсутствие ассоциации SNP rs10455872 в гене *LPA* с динамикой изменения ТИМ ОСА на всех контрольных точках в течение 1 года наблюдения. Таким образом, данный полиморфный вариант не был связан с изменением сосудистой стенки (по показателю ТИМ) при лечении розувастатином, что может находить отражение в том, что данный вариант у пациентов с ИБС по данным литературы не оказывал влияния на смертность [157].

Ген *LDLR* кодирует рецептор к ЛНП, который играет ведущую роль в липидном обмене, обеспечивая захват и поглощение ЛНП. Данный процесс усиливается при использовании статиновой терапии в результате падения уровня холестерина в гепатоцитах под действием препаратов и последующего усилении экспрессии ЛНП-рецепторов [84, 171]. Полиморфный вариант rs6511720 гена *LDLR* регулирует атерогенность плазмы крови, т.к. носительство минорного аллеля T связано с более низким уровнем аполипопротеина В (АпоВ), более низким уровнем ХС ЛНП [144], более низким соотношением АпоВ/АпоА1 [100], которое является одним из самых значимых факторов риска ИМ [131]. Таким образом, данный SNP при носительстве минорного аллеля T снижает атерогенность плазмы крови и риск ИБС [115] и инфаркта миокарда [100], а носительство аллеля G повышает риск ИБС и количество бляшек в сонных артериях [141]. Механизм влияния редкого аллеля T заключается в том, что он функционирует как энхансер, повышая активность промотора гена *LDLR*, что в дальнейшем приводит к повышению экспрессии ЛНП-рецептора [115]. По данным, полученным в настоящем исследовании, повышение риска ИБС было характерно для гетерозигот G/T, что, вероятно, было связано с достаточно низкой

частотой гомозигот по вариантному аллелю в настоящем исследовании. Ассоциаций со стартовым уровнем ХС ЛНП нами получено не было, однако, для гомозигот по вариантному аллелю (Т/Т) было характерно более выраженное снижение ОХС по итогам 1 и 12 месяцев терапии розувастатином и более выраженное снижение ХС ЛНП по прошествии одного месяца терапии. Данная антиатерогенная направленность действия полиморфного варианта согласуется с данными литературы о влиянии вариантного аллеля Т rs6511720 гена *LDLR* в виде более выраженного снижения уровня ХС ЛНП под действием розувастатина [99]. Также, в настоящем исследовании данный аллельный вариант способствовал более выраженному снижению уровня ТГ под действием терапии розувастатином. По силе оказываемого эффекта на динамику изменений фракций липидов данный полиморфизм можно признать ведущим. Рассматриваемый SNP по данным настоящего исследования показал ассоциацию со стартовой ТИМ, которая была более высокой у гомозигот по минорному аллелю Т (хотя частота данного генотипа была низкой). В литературе, посвященной ассоциациям полиморфных вариантов генов с ТИМ, о данном SNP не сообщалось [106, 141]. Нами впервые было обнаружено более выраженное снижение ТИМ при терапии розувастатином у гомозигот по минорному аллелю Т. Данный эффект был сонаправлен с динамикой липидов – также более выраженным снижением ОХС и ХС ЛНП у гомозигот Т/Т.

Носители аллельного варианта А другого изученного варианта гена *LDLR* – rs11672123 в настоящем исследовании демонстрировали более слабое снижение уровня ОХС и ХС ЛНП по истечении 1 месяца терапии розувастатином, что согласуется с результатами других фармакогенетических исследований [80, 99]. Механизм влияния данного SNP на липидный обмен и ИБС в литературе не освещен. В настоящем исследовании впервые было установлено повышение риска формирования атеросклеротических бляшек в каротидном бассейне (OR=3.32 95% CI 1.12-9.87,  $P = 0.03$ ) и инфаркта миокарда по данным анамнеза (OR=4.51 95% CI 1.24-16.40,  $P = 0.013$ ) у гетерозигот G/A по rs11672123. Также в литературе не сообщалось о влиянии данного полиморфного варианта на ТИМ.

По данным настоящего исследования, влияния на стартовую ТИМ, равно как и на динамику её изменения под влиянием статиновой терапии полиморфный вариант не оказывал. Таким образом, рассмотренный полиморфизм характеризовался общей проатерогенной направленностью влияния на липидный обмен, связью с атеросклерозом и ИМ, отсутствием связи с показателем ТИМ.

Ген *APOC1* кодирует аполипопротеин С1, который является ингибитором связывания липопротеинов с рецептором ЛНП и рецептором ЛОНП и влияет на функции аполипопротеина Е [47]. Полиморфный вариант данного гена rs445925 локализован в *APOE/C1/C4/C2*-кластере и является ближайшим к полиморфному варианту rs7412 гена *APOE*, кодирующего изоформу  $\epsilon 2$  аполипопротеина Е, вследствие этого в ряде исследований его влияние на липидный обмен рассматривалось как сходное с указанным вариантом *APOE* [105, 134, 149]. В настоящем исследовании была установлена ассоциация гетерозиготного генотипа по rs445925 гена *APOC1* с повышенным риском ИБС, а также более высокая стартовая ТИМ также у лиц с гетерозиготным генотипом G/A. Данные, полученные нами, согласуются с литературными данными об ассоциации минорного аллеля А с более высокой ТИМ ОСА, риском ИБС, атеросклерозом сонных артерий [38, 106, 141]. Ассоциации со стартовыми уровнями ОХС и ХС ЛНП мы не получили, хотя в литературе сообщается о более высоких стартовых уровнях ХС ЛНП у носителей редкого аллеля [105], однако, в настоящем исследовании была выявлена связь гомозиготного генотипа А/А с более высокими стартовыми уровнями триглицеридов. В настоящем исследовании впервые более выраженный гиполипидемический эффект у носителей аллеля А (в виде более сильного снижения уровней ОХС и ХС ЛНП) был установлен в отношении розувастатина. Ранее сообщалось более выраженном эффекте у носителей редкого аллельного варианта А, но в отношении статинов предыдущих поколений (аторва- и правастатин) [105, 149]. Также в настоящем исследовании впервые было установлено, что гетерозиготы по данному полиморфному варианту характеризовались более выраженным регрессом ТИМ при лечении розувастатином. Данный полиморфизм в рамках проведенного исследования

примечателен тем, что усиливал снижение ТИМ на всех контрольных точках, параллельно со снижением уровней ОХС и ХС ЛНП. Сонаправленность изменений ТИМ и фракций липидов у носителей данного полиморфного варианта подтверждает ранее обозначенную его связь с патогенезом атеросклероза и ИБС, и предоставляет возможность эффективного медикаментозного влияния на атеросклеротический процесс и дислипидемию.

Ген *APOE* кодирует аполипопротеин Е, который является частью хиломикрон, ЛОНП и образующихся из них ЛНП и обеспечивает клиренс данных частиц, взаимодействуя с рецептором к ЛНП [43, 171]. Наличие в генотипе минорного аллеля Т полиморфного варианта этого гена rs7412 (в сочетании с аллелем Т «дикого» типа rs429358, что формирует гаплотип ε2) определяет синтез изоформы Е2, которая обладает сниженной аффинностью по отношению к ЛНП-рецептору. Это приводит к снижению захвата печенью липидных частиц, богатых триглицеридами, вследствие чего повышается экспрессия рецепторов к ЛНП на поверхности печеночных клеток и, следовательно, повышается катаболизм частиц ЛНП и снижается их уровень в крови [77]. В настоящем исследовании было выявлено снижение риска ИБС у носителей редкого аллеля Т, что согласуется с литературными данными, где также указывается на снижение риска инфаркта миокарда у носителей вариантного аллеля. Данное влияние на риски связано с более низким уровнем АпоВ у носителей аллеля Т, более низким соотношением АпоВ/АпоА1 [77, 100]. С точки зрения фармакогенетики, носители минорного аллеля Т демонстрируют более выраженное ингибирование синтеза холестерина, что, в свою очередь, стимулирует SREBP-сигнальный путь и активность ЛНП-рецептора [149]. При использовании гиполипидемической терапии розувастатином нами был выявлен более выраженный гиполипидемический эффект у гомозигот по редкому аллелю (Т/Т) rs7412 гена *APOE* (в отношении динамики ОХС и ХС ЛНП), что подтверждается данными литературы в отношении розувастатина [99]. Связи со стартовой ТИМ ОСА данный вариант в настоящем исследовании не продемонстрировал, хотя сообщалось о том, что вариант ε2 (т.е. наличие

минорного аллеля T rs7412) был ассоциирован с наименьшей ТИМ в сравнении с вариантами ε4 (ассоциирован с наибольшей ТИМ), и ε3 (промежуточный результат) [50]. По данным настоящего исследования, носители минорного аллеля T характеризовались более слабым регрессом ТИМ, что, однако, имело место только в одной контрольной точке исследования. Можно предположить, что негативное влияние на изменение сосудистой стенки связано с тем, что лица с генотипом ε2, по данным литературы, независимо от терапии имеют меньшую ТИМ и меньший сердечно-сосудистый риск, который, вероятно, может быть снижен в меньшей степени. Стоит принять во внимание то, что у лиц с более высоким риском, имеющих генотип ε3 («дикого» типа), он может быть снижен в большей степени при применении статинов [107]. Ограничением в трактовке результата может быть недостаточно большое число лиц, генотипированных по данному локусу.

Ген *MYLIP* (также известный как *IDOL*) кодирует белок, взаимодействующий с регуляторными лёгкими цепями миозина (*MYLIP*), также известный как индуктор деградации рецептора к ЛНП (*IDOL*), регулирующий внутриклеточный уровень ХС в гепатоците. При повышении уровня ХС происходит транскрипционная индукция *IDOL* с помощью стерол-зависимого ядерного печеночного рецептора X, после чего *IDOL* вызывает разрушение ЛНП-рецептора [139]. В отношении полиморфного варианта rs3757354 гена *MYLIP* нами была впервые выявлена связь с повышенным риском ИБС у гомозигот по вариантному аллелю T, о чем не сообщается в литературе, однако есть данные о связи данного полиморфного варианта с повышенным уровнем ОХС (хотя он не был признан ведущим в отношении ассоциации с уровнями липидов [53]), ХС ЛНП при носительстве редкого аллеля T, также он входит в шкалу GLGC (полиморфных вариантов, связанных с более высокими уровнями липидов) [57, 63, 181]. В настоящем исследовании вариант не показал ассоциации со стартовым уровнем ХС ЛНП, а стартовый уровень ОХС у гомозигот по минорному аллелю, наоборот, был ниже. Однако, при лечении розувастатином, вариантные гомозиготы T/T демонстрировали ослабленный гиполипидемический эффект в

отношении ОХС, на одной контрольной точке ослабленный эффект проявлялся и в отношении ХС ЛНП, но зависел от возраста и дозы препарата. Различия в эффекте между генотипами были значимыми, но не столь высокими. Нами подтверждены данные о связи данного SNP с динамикой липидов при лечении розувастатином [80]. Также нами впервые было установлено, что ослабленный гиполипидемический эффект сопровождался сонаправленным ослаблением регресса ТИМ (но лишь в одной контрольной точке исследования). Примечательным является тот факт, что данный SNP, единственный среди всех изученных в настоящем исследовании полиморфизмов генов, был связан с уровнями ХС ЛВП на всех контрольных точках. Носители аллеля Т демонстрировали более выраженный рост уровня ХС ЛВП при терапии розувастатином. Вне связи со статиновой терапией, об ассоциации данного полиморфного варианта с уровнями ХС ЛВП сообщалось китайскими исследователями, однако, эффект был неодинаковым среди различных китайских популяций [53].

Полиморфный вариант rs6924995 находится на расстоянии около 10 тыс. пар оснований от гена *MYLIP*, но непосредственно на синтез и функции продукта упомянутого гена не влияет, хотя также участвует в регуляции липидного обмена, образуя длинную некодирующую РНК RP1-13D10.2, которая влияет на экспрессию ЛНП-рецептора и, следовательно, захват частиц ЛНП. В клеточных линиях с гомозиготным генотипом по вариантному аллелю G отмечалось повышение экспрессии RP1-13D10.2 и повышение активности ЛНП-рецептора при воздействии симвастатина [162]. По данным настоящего исследования, стартовые уровни ОХС и ХС ЛНП у носителей минорного аллеля G были более высокими, однако, имело место более сильное снижение уровней ХС ЛНП и ОХС под влиянием розувастатина у носителей аллеля G. О влиянии данного SNP на действие розувастатина сообщалось в исследовании JUPITER [99]. Стоит отметить, что различие в эффекте между носителями вариантного и «дикого» аллелей для описываемого полиморфизма в рамках настоящего исследования, равно как и для rs3757354 гена *MYLIP*, значительно уступает ранее описанным

полиморфным вариантам генов *LPA*, *LDLR*, *APOC1* и *APOE*. Нами впервые было установлено более выраженное снижение ТИМ под влиянием розувастатина по прошествии 12 месяцев наблюдения у носителей аллельного варианта G по rs6924995, что было сонаправлено с более выраженным регрессом уровней ОХС и ХС ЛНП. Кроме того, в настоящем исследовании впервые исследована связь полиморфного варианта rs6924995 гена *MYLIP* с риском развития ИБС, который был более низким у лиц с гетерозиготным генотипом A/G.

Ген *ABCG2* кодирует АТФ-связывающий транспортер G2, принимающий участие в обеспечении фармакокинетики розувастатина, обеспечивая его выведение энтероцитами в просвет кишечника (т.е. снижая всасывание) и клетками печени в желчь [43, 143, 171]. В настоящем исследовании было подтверждено влияние вариантов rs2199936 и rs1481012 на гиполипидемический эффект розувастатина. Более выраженное снижение ОХС по прошествии 1 месяца терапии (слабый эффект) имело место у носителей минорного аллеля (A и G соответственно для rs2199936 и rs1481012), влияние на динамику ХС ЛНП не отмечалось. По литературным данным, полиморфные варианты гена *ABCG2* rs2199936 и rs1481012, при наличии в генотипе минорного аллеля, оказывали более выраженный гиполипидемический эффект (в отношении ХС ЛНП) в рамках большого фармакогенетического исследования розувастатина JUPITER [99]. Механизм влияния представленных SNP можно связать с тесным сцеплением и, вероятно, сходным функциональным эффектом с rs2231142 того же гена *ABCG2*, который представляет собой вариант с потерей функции, который вызывает снижение активности переносчика в плане выведения розувастатина и приводит к повышению его концентрации в плазме крови [171]. Также по данным настоящего исследования было отмечено снижение уровня ХС ЛНП во время терапии розувастатином у носителей вариантных аллелей указанных полиморфизмов при более высоких стартовых уровнях, о чем ранее не сообщалось. Полиморфный вариант rs2199936 в исследовании JUPITER продемонстрировал наибольший уровень значимости связи с гиполипидемическим действием розувастатина, а в настоящем исследовании был одним из двух SNP, при носительстве минорного

аллеля которого, пациенты способны достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛНП при использовании низких доз (5-10 мг/сутки) розувастатина по сравнению с высокими (20 и более мг/сутки) (OR=0.20 95% CI 0.06-0.62, P=0.0029). Вариант rs1481012 того же гена продемонстрировал сходный эффект в отношении доз препарата. Полученный результат дает возможность использовать генотипирование по полиморфному варианту rs2199936 гена *ABCG2* в качестве предиктора необходимой дозы розувастатина. Влияние полиморфных вариантов гена *ABCG2* на риск развития ИБС а также на ТИМ ОСА было исследовано нами впервые. У гомозигот по редкому аллелю rs2199936 и rs1481012 (A/A и G/G соответственно), риск ИБС повышался соответственно в 4.78 и в 9.14 раз. В литературе данных о связи рассматриваемых вариантов с ИБС не было, однако, существует известная связь rs2199936 с повышенным риском подагры [109, 164], что, в свою очередь, повышает риски атеросклероза [109]. Нами также было показано отсутствие влияния описанных полиморфных вариантов гена *ABCG2* на ТИМ, как стартовую, так и её динамику под влиянием розувастатина.

Ген *SLCO1B1* кодирует другой мембранный транспортер OATP1B1, который обеспечивает транспорт розувастатина в непосредственное место его действия – клетки печени [171]. Хорошо изученным полиморфизмом данного гена является rs4149056, который связан с пониженной активностью транспортера OATP1B1 вследствие снижения его экспрессии на поверхности клеток печени, что ведет к повышению плазменной концентрации статинов в целом, и розувастатина в частности у лиц, гомозиготных по минорному аллелю С [12, 171]. Однако, для розувастатина повышение концентрации происходит лишь на 17% [149] по сравнению с гомозиготами Т/Т (по аллелю «дикого» типа), что не так высоко, как, например, для симвастатина, концентрация которого у гомозигот по минорному аллелю повышается на 121% [149]. По данным настоящего исследования, гомозиготы по минорному аллелю С rs4149056, и гомозиготы по минорному аллелю G другого SNP в гене *SLCO1B1* – rs12317268 характеризовались повышенными стартовыми уровнями ХС ЛНП. При лечении розувастатином носители минорных аллелей обоих SNP продемонстрировали

более выраженное снижение ОХС, ХС ЛНП, ТГ (у гетерозигот) и повышение уровней ХС ЛВП. Данные литературы сообщают как о противоположном эффекте в виде ослабления гиполипидемического эффекта у носителей вариантных аллелей [99], так и об отсутствии влияния на гиполипидемический эффект [89]. Динамика ТИМ в связи с данными вариантами была исследована нами впервые. Гетерозиготы по обоим полиморфным вариантам продемонстрировали более выраженное снижение ТИМ под влиянием терапии розувастатином, как по прошествии 6, так и 12 месяцев наблюдения, хотя в последнем случае эффект зависел от возраста и ИМТ пациентов. Также в настоящем исследовании впервые была оценена роль полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* в отношении риска развития АСБ в сонных артериях и риска ИБС, а также риска ИМ (по данным анамнеза). Полиморфный вариант rs12317268 при наличии гомозиготного генотипа по редкому аллелю G был ассоциирован с повышенным риском ИБС, а также повышением риска АСБ в сонных артериях у носителей аллельного варианта G. Вариант rs4149056 не показал ассоциации с риском ИБС, однако, у носителей аллельного варианта C риск АСБ в сонных артериях повышался, хотя риск ИМ, в противоположность этому, снижался с ростом числа копий минорного аллеля C.

Сводные данные о функциональных эффектах исследованных полиморфных вариантов генов, ранее обсужденных в данной главе, и их связь с эффективностью розувастатина представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Функциональные эффекты исследованных полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров, а также их связь с гиполипидемическим эффектом розувастатина

Ген	Функция	Полиморфный вариант	Функциональный эффект полиморфизма	Связь полиморфизма с эффективностью розувастатина
Гены-регуляторы липидного обмена				
<i>LPA</i>	Кодирует аполипопротеин (a) – компонент липопротеина (a)	rs10455872	Носительство аллеля G вызывает снижение количества копий KIV в ДНК, что приводит к снижению размера частиц апо (a) и усилению их синтеза, что, в свою очередь, повышает уровень ЛП (a) [10, 40, 72, 102, 105, 127, 149, 184] Вариант, а также концентрация ЛПa не влияет на смертность у пациентов с ИБС [157].	Носительство аллеля G связано с ослабленным гиполипидемическим эффектом статинов, т.к. у носителей минорного аллеля большая доля ХС ЛНП находится в составе частиц ЛП (a), а статины не способны снижать уровень ЛП (a) и, следовательно, уровень ХС ЛНП в составе ЛП (a) [73, 101, 105, 149, 163] Статиновая терапия не снижает риск ИБС, повышенный у носителей данного аллельного варианта [159]

<i>LDLR</i>	Кодирует рецептор к липопротеинам низкой плотности	rs11672123	Нет данных	Носительство вариантного аллеля А ассоциировано с более слабым снижением ХС ЛНП под действием розувастатина [99]
		rs6511720	Редкий аллель Т функционирует как энхансер, повышая активность промотора гена <i>LDLR</i> [115]. Носительство минорного аллеля Т связано с более низким уровнем аполипопротеина В (АпоВ), более низким уровнем ХС ЛНП [144], более низким соотношением АпоВ/АпоА1 [100]. Носительство минорного аллеля Т снижает риск ИБС [115] и инфаркта миокарда [100]. Носительство аллеля G «дикого» типа повышает риск ИБС и количество бляшек в сонных артериях [141].	Носительство вариантного аллеля Т ассоциировано с более сильным снижением ХС ЛНП под действием розувастатина [99].
<i>APOC1</i>	Кодирует аполипопротеин С-I, являющийся ингибитором связывания липопротеинов с рецептором ЛНП и рецептором ЛОНП	rs445925	Находится в <i>APOE</i> -области и в ряде исследований рассматривался как ближайший ген к rs7412 ( $r^2 = 0.76$ ) и проявляющий сходные эффекты [105, 134, 149]. Носители вариантного аллеля А (учитывая близость данного SNP к rs7412 гена <i>APOE</i> , кодирующего изоформу ε2) демонстрируют более выраженное ингибирование синтеза холестерина, что, в свою очередь, стимулирует SREBP-сигнальный путь и	Носители аллеля А имеют лучший гиполипидемический ответ на аторвастатин [149], правастатин и более высокие стартовые уровни ХС ЛНП [105].

			<p>активность ЛНП-рецептора [149].</p> <p>Носительство аллеля А связано с более высокой ТИМ ОСА, ИБС, риском ИБС, атеросклерозом сонных артерий [38, 106, 141].</p>	
<i>APOE</i>	Кодирует аполиipoprotein E	rs7412	<p>Наличие минорного аллеля Т приводит к синтезу ApoE со сниженным аффинитетом к ЛНП-рецептору, что вызывает увеличение экспрессии рецепторов и повышение катаболизма частиц ЛНП [77].</p> <p>Минорный аллель ассоциирован с более низким соотношением ApoB/A1, более низким уровнем ApoB, снижением риска ИБС и инфаркта миокарда [77, 100].</p>	<p>Наличие минорного аллеля Т определяет более выраженное снижение ХС ЛНП при терапии розувастатином [99].</p> <p>Носители вариантного аллеля Т демонстрируют более выраженное ингибирование синтеза холестерина, что, в свою очередь, стимулирует SREBP-сигнальный путь и активность ЛНП-рецептора [149].</p>
<i>MYLIP</i>	Кодирует индуктор деградации рецептора к липопотеидам низкой плотности	rs6924995	<p>Находится в 10 тыс. пар оснований от <i>MYLIP</i>; вариант непосредственно не связан с уровнями <i>MYLIP</i>, однако регулирует липидный обмен и плотность ЛНП-рецепторов посредством длинной некодирующей РНК RP1-13D10.2 [162].</p> <p>Более выраженная экспрессия RP1-13D10.2 отмечалась у</p>	<p>Полиморфный вариант связан с гиполлипидемическим эффектом розувастатина (аллель не указан) [99].</p>

			гомозигот G/G, что повышало уровень транскриптов и активность рецептора к ЛНП [162].	
		rs3757354	Носительство вариантного аллеля T связано с повышенными уровнями ОХС и ХС ЛНП [57, 63, 181]. Лица с гетерозиготным генотипом характеризуются более высокими уровнями ХС ЛВП в некоторых этнических группах Китая [53].	Вариант связан со снижением ХС ЛНП при лечении розувастатином [80].
Гены мембранных транспортеров				
<i>ABCG2</i>	Кодирует АТФ-связывающий транспортер G2, обеспечивающий выведение розувастатина из энтероцитов в просвет кишечника, а также из гепатоцитов в желчь	rs2199936	Находятся в неравновесии по сцеплению с rs2231142, который локализован в участке гена, который кодирует внутриклеточный домен полипептида, и приводит к снижению синтеза белка и, следовательно, к пониженной способности гепатоцитов и энтероцитов к выведению препарата и повышению его плазменной концентрации [171].	Более выраженное снижение ХС ЛНП наблюдалось у носителей редкого аллеля A [99].
		rs1481012	rs2199936 ассоциирован с гиперурикемией и подагрой [109, 164].	Более выраженное снижение ХС ЛНП наблюдалось у носителей минорного аллеля [99].
<i>SLCO1B1</i>	Кодирует переносчик органических анионов 1B1, способствующий захвату статинов	rs12317268	Нет данных	Связан с изменением ХС ЛНП при терапии розувастатином [80].
		rs4149056	Наличие вариантного аллеля приводит к аминокислотной замене Val174Ala с потерей функции,	Связь данного варианта с миопатией при использовании

	гепатоцитами		что замедляет захват статинов печенью, что приводит к повышению плазменных концентраций статинов (симвастатина, аторвастатина, розувастатина) [149].	розувастатина по одним данным существует [169], по другим – нет [129]. Вариантный аллель ослабляет гиполипидемический эффект [99] или не влияет на него [89].
--	--------------	--	--	---

## 4.2. 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).

#### **4.3. 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.

#### 4.4. Практические рекомендации.

1. Для прогнозирования высокой эффективности гиполипидемического эффекта розувастатина у пациентов с ИБС целесообразно проведение генетического тестирования с целью выявления генотипов: Т/Т rs6511720 гена *LDLR*, G/A и A/A rs445925 гена *APOC1*, Т/Т 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 Т/С и С/С 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 Т/Т 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.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–94.
2. Аронов, Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина / Д.М. Аронов // Кардиосоматика. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 48–54.
3. Арутюнов, А.Г. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе / А.Г. Арутюнов, Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 193–212.
4. Ассоциация полиморфизма Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) с ишемической болезнью сердца у мужчин в российской популяции / Т.В. Жейкова [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 34–37.
5. Ассоциация полиморфизма E158K гена флавиновой монооксигеназы 3 с риском развития ишемической болезни сердца / О.Ю. Бушуева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 6. – С. 754–757.
6. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / А.И. Ершова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 34–39.
7. Балахонова, Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAce-Ultrasound. – 2010. – № 21. – С. 57–63.

8. Бубнова, М.Г. Высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия и низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности: оправдан ли такой подход в клинической практике? Взгляд на проблему / М.Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 191–200.
9. Бубнова, М.Г. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения / М.Г. Бубнова, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №. 3. – С. 85-89.
10. Вельков, В.В. Этот загадочный липопротеин (а). Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза / В.В. Вельков. – М. : Lomonosoff Print, 2009. – 54 с.
11. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования) / С.А. Уразгильдеева [и др.] // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 637-644.
12. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики / М.Ю. Котловский [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2015. – № 1. – С. 5–15.
13. Генные сети липидного метаболизма / Н.А. Колчанов [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 29–42.
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр / Рос. кардиол. о-во // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т. 4, № 96. – Прил. 1.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиол. вестн. – 2015. – Т. 10, №. 1. – С. 3-30.
16. Драпкина, О.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения / О.М. Драпкина, Е.М. Чернова // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11. – С. 96–101.

- 17.Здравоохранение в России. 2017 : стат. сб. – М. : Росстат, 2017. – 172 с.
- 18.Камышников, В.С. Справочник по клинико-диагностической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.
- 19.Кардиология : рук. для врачей : в 2 т. / под ред. Н.Б. Перепеча, С.И. Рябова. – СПб. : СпецЛит, 2008. – Т. 1. – 607 с. : ил.
- 20.Карпов, Ю.А. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // РМЖ. – 2003. – № 19. – С. 1041–1045.
- 21.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.
- 22.Кухарчук, В.В. Н.Н. Аничков (1885-1964) / В.В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – № 1. – С. 58–60.
- 23.Липовецкий, Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий. – СПб. : Эко-Вектор, 2012. – 130 с. : ил.
- 24.Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М. : Мир, 1984. – 480 с.
- 25.Недогода, С.В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики / С.В. Недогода // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 15. – С. 886–889.
- 26.Оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от генотипов липопротеинлипазы / М.В. Звягина [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 1. – С. 15–19.
- 27.Полиморфизм Gly460Trp гена  $\alpha$ -аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для

- возникновения заболевания в русской популяции / А. В. Полоников [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 10. – С. 33–38.
28. Полоников, А.В. Промоторный полиморфизм -1293G>C гена CYP2E1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем / А. В. Полоников, В.П. Иванов, М.А. Солодилова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 6. – С. 695–698.
29. Рагино, Ю.И. Окисленные и структурно-модифицированные липопротеины низкой плотности при атеросклерозе / Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин // Атеросклероз. – 2006. – Т 2, №1. – С. 3–19.
30. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
31. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / Рос. кардиол. о-во // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 5. – С. 7–77.
32. Рогоза, А.Н. Роль и возможности лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при профилактических обследованиях / А.Н. Рогоза // РМЖ. – 2011. – № 4. – С. 173–179.
33. Сычев, Д.А. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов/ Д.А. Сычев, Г.Н. Шуев, А.Б. Прокофьев // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 698–700.
34. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В.П. Куликова. – М. : Стром, 2007. – 512 с. : ил.
35. Уразгильдеева, С.А. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.А. Уразгильдеева, О.Ф. Малыгина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 48-53.

36. Шлякто, Е.В. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Е.В. Шлякто, С.В. Недогода, А.О. Конради. – СПб., 2017. – 164 с.
37. A common polymorphism G-50T in cytochrome p450 2J2 gene is associated with increased risk of essential hypertension in a Russian population / A.V. Polonikov [et al.] // *Disease Markers*. – 2008. – Vol. 24, N 2. – P. 119–126.
38. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease / M. Nikpay [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. e1121-e1130.
39. A global reference for human genetic variation / A. Auton [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 526, N 7571. – P. 68–74.
40. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction / S. Coassin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, N 23. – P. 1823–1831.
41. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters / B. Hsiang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, N 52. – P. 37161–37168.
42. A novel polymorphism in the promoter of the CYP4A11 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease / S. Sirotina [et al.] // *Dis. Markers*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 12.
43. Alfonsi, J.E. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: Precision or indecision medicine? / J.E. Alfonsi, R.A. Hegele, S.E. Gryn // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 5. – P. 24
44. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1731–1737.

45. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response / J.F. Thompson [et al.] // *Pharmacogenomics. J.* – 2005. – Vol. 5. – P. 352–358.
46. APOE polymorphisms contribute to reduced atorvastatin response in Chilean Amerindian subjects / J. Lagos [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, N 4. – P. 7890–7899.
47. Apolipoprotein C-I binds free fatty acids and reduces their intracellular esterification / M. Westerterp [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2007. – Vol. 48, N 6. – P. 1353–1361.
48. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism / A. Helgadottir [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 8. – P. 722–729.
49. Artiss, J.D. Measurement of cholesterol concentration / J.D. Artiss, B. Zak // *Handbook of lipoprotein testing* / ed. N. Rifai, G.R. Warnick, M.H. Dominiczak. – 2nd ed. – Washington : AACC Press, 1997. – P. 99-114.
50. Association between apolipoprotein E genotype and carotid intima-media thickness may suggest a specific effect on large artery atherothrombotic stroke / L. Paternoster [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 48–54.
51. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis / J. Jiang [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. 1368.
52. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease / M. Granér [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, N 5. – P. 624–629.
53. Association of MYLIP rs3757354 SNP and several environmental factors with serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations / T.T. Yan [et al.] // *Lipids. Health Dis.* – 2012. – Vol. 11. – P. 141.

54. Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose preclinical atherosclerosis / X. Li [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 12, N 5. – P. 2899–2902.
55. Atorvastatin effects on SREBF1a and SCAP gene expression in mononuclear cells and its relation with lowering-lipids response / S.S. Arazi [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 393, N 2. – P. 119–124.
56. Baroncini, L.A.V. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors / L.A.V. Baroncini, L. de Castro Sylvestre, R.P. Filho // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2015. – Vol. 9. – P. 48–51.
57. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids / T.M. Teslovich [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 466. – P. 707–713.
58. Blackburn, H. Invited Commentary: 30-Year Perspective on the Seven Countries Study / H. Blackburn // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 185, N 11. – P. 1143–1147.
59. Bottorff, M.B. Commentary: Should pharmacogenomic evidence be considered in clinical decision making? Focus on select cardiovascular drugs / M.B. Bottorff, D.R. Bright, D.F. Kisor // *Pharmacotherapy.* – 2017. – Vol. 37, N 9. – P. 1005–1013.
60. *Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice* / eds. D. Kumar, P. Elliott. – Springer, 2018. – 921 p.
61. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era / F.R. Pérez-López [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, N 4. – P. 1171–1186.
62. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M.F. Eleid [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 8. – P. 802–808.
63. Causal relevance of blood lipid fractions in the development of carotid atherosclerosis: Mendelian randomization analysis / S. Shah [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013. – Vol. 6, N 1. – P. 63–72.

64. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy / V. Limaye [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2015. – Vol. 52, N 2. – P. 196–203.
65. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care / M.K. de Gorter [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet*. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 400–408.
66. Cloning and characterization of 4.1G (EPB41L2), a new member of the skeletal protein 4.1 (EPB41) gene family / M. Parra [et al.] // *Genomics*. – 1998. – Vol. 49, N 2. – P. 298–306.
67. Cole, T.G. Measurement of triglyceride concentration / T.G. Cole, S.G. Klotzsch, J.R. McNamara // *Handbook of lipoprotein testing* / ed. N. Rifai, G.R. Warnick, M.H. Dominiczak. – 2nd ed. – Washington : AACC Press, 1997. – P. 115–126.
68. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin / L.M. Mangravite [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2010. – Vol. 30, N 7. – P. 1485–1492.
69. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
70. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study / J.M. Lablanche [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis*. – 2010. – Vol. 103, N 3. – P. 160–169.
71. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial / J.M. McKenney [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin*. – 2003. – Vol. 19, N 8. – P. 689–698.
72. Comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in South Asians, Chinese, and European

- Caucasians / M.B. Lanktree [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2010. – Vol. 3. – P. 39–46.
73. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort / J.F. Thompson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 173–181.
74. Correlation between the High Density Lipoprotein and its Subtypes in Coronary Heart Disease / F. Gao [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 38, N 5. – P. 1906–1914.
75. Correlation of lipid parameters and markers of insulin resistance: does smoking make a difference? / Ľ. Cibičková [et al.] // *Physiol. Res.* – 2014. – Vol. 63 (Suppl. 3). – P. 387–393.
76. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy / J. Lin [et al.] // *Clin. Lab.* – 2015. – Vol. 61, N 9. – P. 1317–1324.
77. Dergunov, A.D. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies / A.D. Dergunov // *Biomed. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 65, N 8. – P. 597–603.
78. Determinants of variable response to simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes / M. Fiegenbaum [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, N 6. – P. 359–364.
79. Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke / J.C. Hopewell [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39, N 5. – P. 354–359.
80. Differential genetic effects on statin-induced changes across low-density lipoprotein-related measures / A.Y. Chu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2015. – Vol. 8, N 5. – P. 688–695.

81. Digenic mutations on SCAP and AGXT2 predispose to premature myocardial infarction / Y. Gao [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 59. – P. 100141–100149.
82. Effect of an SNP in SCAP gene on lipid-lowering response to rosuvastatin in Indian patients with metabolic syndrome / M.M. Rafeeq [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, N 18. – P. 2015–2024.
83. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry / R.E. Vlietstra [et al.] // *JAMA*. – 1986. – Vol. 255, N 8. – P. 1023–1027.
84. Effect of genetic polymorphisms in SREBF-SCAP pathway on therapeutic response to rosuvastatin in Saudi metabolic syndrome patients / M.M. Rafeeq [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 185–196.
85. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) / T. Takayama [et al.] // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, N 11. – P. 2110–2117.
86. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial / J.R. Crouse 3rd [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, N 12. – P. 1344–1353.
87. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial / H.R. Underhill [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155, N 3. – P. 584.e1–588.
88. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden / C.M. Ballantyne [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 19. – P. 2458–2466.

89. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients / H.K. Lee [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14, N 11. – P. 1283–1294.
90. Effects of SREBF-1a and SCAP polymorphisms on plasma levels of lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy with fluvastatin / L. Salek [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl)*. – 2002. – Vol. 80, N 11. – P. 737–744.
91. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women / L. Persson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, N 3. – P. 810–814
92. Ethnic variability in the expression of hepatic drug transporters: absolute quantification by an optimized targeted quantitative proteomic approach / K.W. Peng [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* – 2015. – Vol. 43, N 7. – P. 1045–1055.
93. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience / W.B. Kannel [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1961. – Vol. 55. – P. 33–50.
94. Feldman, R.D. Heart disease in women: unappreciated challenges, GPER as a New Target / R.D. Feldman // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 760-768.
95. Fernández-Friera, L. Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review / L. Fernández-Friera, B. Ibáñez, V.J. Fuster // *Cardiovasc. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 7, N 7. – P. 623–634.
96. Friedewald, W.T. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Freidricksen // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
97. Gender differences in association between metabolic syndrome and carotid intima media thickness / O. Tabatabaei-Malazy [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 13.

98. Genetic determinants of statin intolerance / J. Oh [et al.] // *Lipids. Health. Dis.* – 2007. – Vol. 6. – P. 7.
99. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial / D.I. Chasman [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, N 2. – P. 257–264.
100. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study / S.S. Anand [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 1. – P. 16-25.
101. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease / R. Clarke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, N 26. – P. 2518–2528.
102. Genetic variants, plasma lipoprotein(a) levels, and risk of cardiovascular morbidity and mortality among two prospective cohorts of type 2 diabetes / Q. Qi, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 325–334.
103. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER / E. Polisecki [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 200, N 1. – P. 109–114.
104. Genome-wide association study evaluating lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity at baseline and after rosuvastatin therapy / A.Y. Chu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, N 6. – P. 676–685.
105. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: Importance of Lp(a) / H.A. Deshmukh [et al.] // *Lipid Res.* – 2012. – Vol. 53, N 5. – P. 1000–1011.
106. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci of plaque burden in carotid artery / J. Pott [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 259. – P. 32–40.

107. Genome-wide study of gene variants associated with differential cardiovascular event reduction by pravastatin therapy / D. Shiffman [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e38240.
108. Gould, K.L. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance / K.L. Gould, K. Lipscomb // Am. J. Cardiol. – 1974. – Vol. 34. – P. 48–55.
109. Gout in older adults: The atherosclerosis risk in communities study / B.T. Burke [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci Med. Sci. – 2016. – Vol. 71, N 4. – P. 536–542.
110. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study / K.M. Bailey [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 276–285.
111. HMGCR and ApoE mutations may cause different responses to lipid lowering statin therapy / D. Kirac [et al.] // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2017. – Vol. 63, N 10. – P. 43–48.
112. Horton, J.D. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver / J.D. Horton, J.L. Goldstein, M.S. Brown // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 1125–1131.
113. Hu, M. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin / M. Hu, B. Tomlinson // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 51–65.
114. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 / T. Abe [et al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 24. –P. 17159–17163.
115. Identification of the Functional Variant(s) that Explain the Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR) GWAS SNP rs6511720 Association with Lower LDL-C and Risk of CHD / R.H. Fairwozy [et al.] // PLoSOne. – 2016. –Vol. 11, N 12. – Article e0167676.

116. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? / B.K. Birmingham [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, N 3. – P. 341–355.
117. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences / M. Łoboz-Rudnicka [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2016. – Vol. 11. – P. 721–731.
118. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study / J.C. Hopewell [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 13. – P. 982–992
119. Impact of intensive lipid lowering on lipid profiles over time and tolerability in stable coronary artery disease: insights from a subanalysis of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS) / M.A. Kawashiri [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 31, N 6. – P. 335–343.
120. Increased frequency of DRB1\*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy / A.L. Mammen [et al.] // *Arthritis. Care Res.* – 2012. – Vol. 64, N 8. – P. 1233–1237.
121. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy / R. Collins [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10059. – P. 2532–2561.
122. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli [et al.] // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, N 6. – P. 1399–1406.
123. Jonas, M.C. PCSK9 is required for the disposal of non-acetylated intermediates of the nascent membrane protein BACE1 / M.C. Jonas, C. Costantini, L. Puglielli // *EMBO Rep.* – 2008. – Vol. 9, N 9. – P. 916–922.
124. Keys, A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease / A. Keys. – Cambridge : Harvard University Press, 1980. – 381 p.

125. Kiyomitsu, T. Cortical dynein and asymmetric membrane elongation coordinately position the spindle in anaphase / T. Kiyomitsu, I.M. Cheeseman // *Cell*. – 2013. – Vol. 154, N 2. – P. 391–402.
126. Kostapanos, M.S. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses / M.S. Kostapanos, M.S. Elisaf // *World. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 3, N 7. – P. 207–214.
127. Kostner, G. Lipoprotein(a) / G. Kostner, F. Krempler // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 279–284.
128. Kronenberg, F. Lipoprotein (a). There's life in the old dog yet? / F. Kronenberg // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 619–621.
129. Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy / J.S. Danik [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165, N 6. – P. 1008–1014.
130. Lipid levels and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in diabetic patients: rosuvastatin compared with other statins in usual care / C.R. Harley [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 669–676.
131. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / M.J. McQueen [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, N 9634. – P. 224–233.
132. Lipoprotein(a) concentrations, Rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) / A.V. Khera [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 635–642.
133. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years / J.B. Dube [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2012. – Vol. 23, N 2. – P. 133–140.
134. Longitudinal genome-wide association of cardiovascular disease risk factors in the Bogalusa heart study / E.N. Smith [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, N 9. – P. e1001094.

135. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN / R. Puri [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 380–388.
136. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity / R. Chaudhary [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, N 11. – P. 1979–1984.
137. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and LDL-C goal attainment among elderly patients treated with rosuvastatin compared with other statins in routine clinical practice / C.R. Harley [et al.] // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 5, N 3. – P. 185–194.
138. LPA rs10455872 polymorphism is associated with coronary lesions in Brazilian patients submitted to coronary angiography / P.C.J.L. Santos [et al.] // *Lipids. Health Dis.* – 2014. – Vol. 13. – P. 74.
139. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor / N. Zelcer [et al.] // *Science.* – 2009. – Vol. 325, N 5936. – P. 100–104.
140. Membrane transporters in drug development / K.M. Giacomini [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 215–236.
141. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque / J.C. Bis [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. e940–e947.
142. Miller, V.M. Vascular actions of estrogens: Functional implications / V.M. Miller, S.P. Duckles // *Pharmacol. Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 210–241.
143. Mo, W. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance / W. Mo, J.T. Zhang // *Int. J. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1–27.

144. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease / C.J. Willer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 161–169.
145. Nitric oxide and atherosclerosis: an update / C. Napoli [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15, N 4. – P. 265–279.
146. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! / M. Marzilli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 11. – P. 951–956.
147. PCSK9 Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Data From 9 Studies of Blacks and Whites / S.T. Kent [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2017. – Vol. 10, N 4. – Article e001632.
148. Pearce, N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? / N. Pearce // *Int. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 22, N 6. – P. 1189-1192.
149. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins / I. Postmus [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 5068.
150. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction / D.I. Chasman [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, N 23. – P. 2821–2827.
151. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting / P. Natarajan [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, N 22. – P. 2091–2101.
152. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study / O.A. Iakoubova [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, N 4. – P. 449–455.
153. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population / A.V. Polonikov [et al.] // *Gene.* – 2017. – Vol. 627. – P. 451–459.

154. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics / L. Becquemont [et al.] // *Pharmacogenomics* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 113–124.
155. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study / H. Hemingway [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 20, N 3. – P. 305–309.
156. Puccetti, L. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study / L. Puccetti, F. Ciani, A. Auteri // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211, N 1. – P. 28–29.
157. Relations between lipoprotein(a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease: a molecular and genetic association study / S. Zewinger [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, N 7. – P. 534–543.
158. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis / Y. Matsushima [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 629–634.
159. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30 467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment / L.A. Donnelly [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2013. – Vol. 23, N 10. – P. 518–525.
160. Rosuvastatin reduced deep vein thrombosis in ApoE gene deleted mice with hyperlipidemia through non-lipid lowering effects / K.A. Patterson [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131, N 3. – P. 268–276.
161. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect / F. Cortese [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 107. – P. 1–18.

162. RP1-13D10.2 Is a Novel Modulator of Statin-Induced Changes in Cholesterol / K. Mitchel [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. 223–230.
163. Scanu, A.M. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels / A.M. Scanu, J. Hinman // *Lipids.* – 2002. – Vol. 37. – P. 439–444.
164. Serum urate gene associations with incident gout, measured in the Framingham Heart Study, are modified by renal disease and not by body mass index / R.J. Reynolds [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 263–270.
165. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease / M.E. Ten Haaf [et al.] // *EuroIntervention.* – 2017. – Vol. 13, N 3. – P. 320–328.
166. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease / Y. Kataoka [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 9, N 8. – P. e004506.
167. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes IIb investigators / J.S. Hochman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 226–232.
168. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN / R. Puri [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7, N 10. – P. 1013–1022.
169. SLCO1B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study / J.E. Liu [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 73, N 11. – P. 1409–1416.

170. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé [et al.] // *Bioinformatics*. – 2006. – Vol. 22, N. 15. – P. 1928–1929.
171. Soko, N.D. Pharmacogenomics of Rosuvastatin: A Glocal (Global+Local) African Perspective and Expert Review on a Statin Drug / N.D. Soko, C. Masimirembwa, C. Dandara // *OMICS*. – 2016. – Vol. 20, N 9. – P. 498 – 509.
172. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis / X. Wang [et al.] // *Cell*. – 1994. – Vol. 77, N 1. – P. 53–62.
173. SREBP-2 and SCAP isoforms and risk of early onset myocardial infarction / Y. Friedlander [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, N 2. – P. 896–904.
174. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study / L.U. Gerdes [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, N 12. – P. 1366–1371.
175. The C718T polymorphism in the 3-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension / A.V. Polonikov [et al.] // *Hypertension Research*. – 2012. – Vol. 35, N 5. – P. 507–512.
176. The cellular trafficking of the secretory proprotein convertase PCSK9 and its dependence on the LDLR / N. Nassoury [et al.] // *Traffic*. – 2007. – Vol. 8, N 6. – P. 718–732.
177. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy / R.A. Wilke [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92. – P. 112–117.
178. The diet and 15-year death rate in the seven countries study / A. Keys [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1986. – Vol. 124, N 6. – P. 903–915.
179. The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytic blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide

- dismutase manganese-dependent gene polymorphism / T. Duarte [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2016. – Vol. 16, N 6. – P. 501–506.
180. The Integrating Pharmacogenetics in Clinical Care (I-PICC) Study: Protocol for a point-of-care randomized controlled trial of statin pharmacogenetics in primary care / J.L. Vassy [et al.] // *Contemp. Clin. Trials.* – 2018. – Vol. 75. – P. 40-50.
181. The N342S MYLIP polymorphism is associated with high total cholesterol and increased LDL receptor degradation in humans / D. Weissglas-Volkov [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, N 8. – P. 3062–3071.
182. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2 / S. Poirier [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 4. – P. 2363–2372.
183. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care / L.A. García-Rodríguez [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2008. – Vol. 17, N 10. – P. 943–952.
184. Utermann, G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein(a) trait / G. Utermann // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 133–141.
185. Utermann, G. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man / G. Utermann, M. Hees, A. Steinmetz // *Nature.* – 1977. – Vol. 269, N 5629. – P. 604–607.
186. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment / R.M. Krauss [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 12. – P. 1537–1544.

## Приложение

### Приложение 1 – Основные полиморфные варианты генов, оказывающие влияние на эффективность и безопасность статинов

Ген	Функция	Полиморфизмы	Механизм влияния	Статин
<i>ABCG2</i>	Кодирует АТФ-связывающий транспортер G2, обеспечивающий выведение розувастатина из энтероцитов в просвет кишечника, а также из гепатоцитов в желчь	rs2231142 (с.421C>A)	Повышение риска миопатии при носительстве аллеля А (за счет снижения экспрессии переносчика, и т.о. сниженного выведения препарата и повышения его системного воздействия) Более выраженный гиполипидемический эффект у носителей того же аллеля	розувастатин [43, 65, 89, 171]
		rs2199936	Более выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности у носителей аллеля А	розувастатин [99]
		rs1481012	Более выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности у носителей аллеля G	розувастатин [99]
<i>SLCO1B1</i>	Кодирует переносчик органических анионов 1B1, обеспечивающий захват статинов гепатоцитами	rs4149056 (с.521T>C)	Повышение риска миопатии при носительстве аллеля С, при этом снижается активность переносчика и повышается системное воздействие статина	симвастатин [33, 51] аторвастатин [33,51] розувастатин [33,65,169] (эффект менее выражен [51] или отсутствует по некоторым данным [129])

			Худший ответ на терапию у носителей мутантного аллеля	правастатин [43] симвастатин (для сцепленного с ним rs2900478 [149]) розувастатин [99] (по данным [89] влияние отсутствует)
		rs4363657	Худший ответ на терапию у носителей мутантного аллеля	розувастатин (слабый эффект [99])
		rs12317268	Худший ответ на терапию у носителей мутантного аллеля	розувастатин [80,99]
		rs2306283 (c.388A>G)	Более низкая концентрация препарата у носителей аллеля G и ниже риск миопатии	аторвастатин [65]
SCAP	Кодирует белок, играющий роль «холестеринового сенсора», который активирует синтез и захват холестерина гепатоцитами при падении его внутриклеточного уровня через взаимодействие с ДНК посредством сигнального пути SCAP-SREBP-INSIG	rs12487736 (2386A>G)	Более выраженный гиполипидемический эффект у носителей аллеля G	симвастатин (только в виде снижения уровней общего холестерина и триглицеридов) [78] розувастатин [82,84]

<i>HMGCR</i>	Кодирует ГМГ-КоА редуктазу, ключевой фермент в синтезе холестерина, ингибируемый статинами	rs17244841 rs17238540	Более слабое снижение уровня холестерина у носителей минорного аллеля  Возрастание частоты сердечно-сосудистых осложнений (при терапии правастатином) у носителей мутантного аллеля	правастатин [43,107,150] симвастатин [186]
<i>APOE</i>	Кодирует аполипопротеин Е, который является лигандом для рецептор-опосредованного клиренса липопротеинов	rs7412 (с.526С>Т)	Более выраженный гиполипидемический эффект у носителей аллеля Т (гаплотип ε2 - rs7412Т и rs429358Т)	правастатин [43] симвастатин [79] аторвастатин [73,149] розувастатин [80,99]
		rs71352238	Генотип ТТ (гомозиготы по аллелю «дикого» типа) ассоциирован с лучшим гиполипидемическим эффектом	розувастатин [99]
		rs4420638	Более высокие стартовые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и более слабое их снижение на терапии	симвастатин [79] аторвастатин [43]
		rs429358	Носители аллеля С демонстрируют более слабое гиполипидемическое действие препарата (гаплотип ε4 - rs7412С- rs429358С)	правастатин [43] аторвастатин [43,46]
<i>LPA</i>	Кодирует аполипопротеин	rs10455872	Ослабленный гиполипидемический	правастатин [43]

	(a) – компонент липопротеина (a), который способен стимулировать тромбообразование, взаимодействовать с эндотелием и атеросклеротическими бляшками	(g.161010118 A>G)	эффект у носителей аллеля G	симвастатин [79] аторвастатин [43,105] розувастатин [99,149]
		rs3798220	Ослабленный гиполипидемический ответ у носителей мутантного аллеля	симвастатин [79]
<i>LDLR</i>	Кодирует рецептор к липопротеинам низкой плотности	rs1433099 (C44857T)	Более выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности у носителей минорного аллеля Более низкий риск сердечно-сосудистой смерти у мужчин с генотипом TT	правастатин [103]
		rs6511720 rs11668477	Более выраженное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности у носителей минорного аллеля	розувастатин [80,99]
		rs11672123	Менее выраженный гиполипидемический эффект у носителей минорного аллеля	
<i>PCSK9</i>	Кодирует пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9, которая способствует расщеплению рецепторов к	rs11591147 (R46L)	Носительство мутантного аллеля T снижает риск ИБС, связано с более низкими уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности независимо от статиновой терапии, а	правастатин [149] аторвастатин [73] розувастатин [43,99,171]

	липопротеинам низкой плотности в клетке		также ассоциировано с более выраженным гиполипидемическим действием статинов	
		rs17111584	Более слабый гиполипидемический ответ у носителей мутантного аллеля С (в особенности у гомозигот)	розувастатин [80,99]
<i>IDOL</i> ( <i>MYLIP</i> )	Кодирует индуктор деградации рецептора к липопротеинам низкой плотности	rs6924995	Ассоциирован с более выраженным гиполипидемическим эффектом у носителей мутантного аллеля	розувастатин [99]
<i>COQ2</i>	Кодирует 4-гидроксибензоатполипренил трансферазу, которая катализирует одну из последних стадий образования коэнзима Q	rs6535454	Носительство аллеля А повышает вероятность статин-индуцированной миопатии	аторвастатин [98,156] розувастатин [98,156]
		rs4693075	Носительство аллеля G повышает вероятность статин-индуцированной миопатии	

## Приложение 2 – Анкета по изучению сердечно-сосудистых заболеваний

## КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АНКЕТА № \_\_\_\_\_

по изучению сердечно-сосудистых заболеваний

ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ: \_\_\_\_\_

## I. ПАСПОРТНЫЕ ДАННЫЕ

1.

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_

2. Возраст (год рождения) \_\_\_\_\_

3. Место рождения \_\_\_\_\_

4. Место жительства \_\_\_\_\_

6. Социальное положение: 6.1 – учащийся / студент 6.2 – рабочий 6.3 – крестьянин 6.4 – служащий

## II. ДИАГНОЗ

9. Диагноз (основной): \_\_\_\_\_

10. Диагноз

(осложненный) \_\_\_\_\_

11. Диагноз

(сопутствующий) \_\_\_\_\_

Индекс массы тела \_\_\_\_\_

## III. ЖАЛОБЫ

## IV. АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ

26. Возраст манифеста болезни ИБС \_\_\_\_\_ лет

АГ \_\_\_\_\_ лет

## V. АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

31. Курение 31.1 – да (сколько сигарет в день \_\_\_\_\_) 31.2 – нет

32. Курил ли ранее: 32.1 – да (сколько лет \_\_\_\_\_, сигарет в день \_\_\_\_\_) 32.2 – нет

33. Пассивное курение (в семье/на работе есть курящие): 33.1 – да 33.2 – нет

34. Прием алкоголя: 34.1 – не употреблял 34.2 – употреблял 1-2 раза месяц 34.3 – употреблял 1-2 раза в неделю 34.4 – употреблял более 2-х раз в неделю 34.5 – употреблял каждый день

34.6 – количество (в г этилового спирта) \_\_\_\_\_

35. Психо - эмоциональная обстановка в семье до развития болезни: 35.1 – неудовлетворительная 35.2 – удовлетворительная 35.3 – хорошая

36. Психо - эмоциональная обстановка в рабочем коллективе до развития болезни:

**36.1** – неудовлетворительная **36.2** – удовлетворительная **36.3** – хорошая  
 Была ли связана Ваша жизнь с постоянными стрессами? (нужное подчеркнуть) ” да” “нет”

**37.** Уровень физической активности до заболевания: **37. 1** – низкая **37. 2** – умеренная **37. 3** – высокая

**1) характер трудовой деятельности** (нужно подчеркнуть что-то одно)

- а) работа не связана с физической деятельностью/сидячая работа - 0 баллов,
- б) работа связана с умеренной физической нагрузкой - 1 балл,
- в) работа связана с высокой физической нагрузкой - 2 балла

**2) занятия спортом в свободное время:** (нужно подчеркнуть что-то одно)

- а) спортом не занимаюсь - 0 баллов,
- б) спортом занимаюсь эпизодически/нерегулярно - 1 балл
- в) систематическое занятие спортом - 2 балла

**3) средняя продолжительность времени, затрачиваемого на пешеходную прогулку в течение дня** (нужно подчеркнуть что-то одно)

- а) менее 30 минут в день - 0 баллов,
- б) от 30 минут до 1 часа в день - 1 балл,
- в) 1-2 часа в день – 2 балла,
- г) более 2 часов в день - 3 балла.

**41.** Отношение к растительной пище (свежие овощи и фрукты):

**41.1** – равнодушен **41.2** – не люблю **41.3** – предпочитаю

Частота употребления растительной пищи (свежие овощи и фрукты) **41.4** – не употребляю **41.5** – 1-2 р. в неделю **41.6** – 3-4 р. в неделю **41.7** – 5 и более

**42.** Отношение к углеводистой пище (сладкое, мучное): **42.1** – равнодушен **42.2** – не люблю

Частота употребления углеводистой пищи: **42.3** – предпочитаю **42. 4** – не употребляю **42.5** – 1-2 р. в неделю **42.6** – 3-4 р. в неделю **42.7** – 5 и более

**44.** Отношение к соленой пище: **44.1** – предпочитаю слегка несоленую пищу **44.2** – предпочитаю умеренно соленую пищу **44.3** – предпочитаю пересоленную пищу

**45.** Сколько употребляете жидкости в сутки:**45.1** – мало (до 1 л) **45.2** – умеренно(1-2 л) **45.3** – много (>2 л)

## X. СВЕДЕНИЯ О РОДСТВЕННИКАХ

**132.** Являются ли Ваши родители родственниками друг другу (хотя бы дальними) **132.1** – да **132.2** – нет

ОТЕЦ:

**133.** Наличие гипертонической болезни, ИБС, инсульта, СД, ожирения \_\_\_\_\_

**134.** Начало заболевания (по каждому) \_\_\_\_\_

МАТЬ:

**137.** Наличие гипертонической болезни, ИБС, инсульта, СД, ожирения \_\_\_\_\_

**138.** Начало заболевания (по каждому) \_\_\_\_\_

**141. Сведения о местах рождения родителей / бабушек и дедушек**

ОТЕЦ		МАТЬ	
Национальность:		Национальность:	
Место рождения:		Место рождения:	
ДЕДУШКА	БАБУШКА	ДЕДУШКА	БАБУШКА
Национальность:	Национальность:	Национальность:	Национальность:
Место рождения:	Место рождения:	Место рождения:	Место рождения:

Генеалогическое древо.

Приложение 3 – Частоты генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена и мембранных транспортеров у пациентов с ИБС с наличием и отсутствием осложнений за время наблюдения (n=117)

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Без осложнений (n=108)	С осложнениями (n=9)	OR (95% CI) <sup>1</sup>	P
Гены-регуляторы липидного обмена					
<i>LPA</i> rs10455872	A/A	97 (90.7%)	7 (87.5%)	1.00	0.43
	A/G	9 (8.4%)	1 (12.5%)	1.09 (0.10-11.79)	
	G/G	1 (0.9%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
<i>LDLR</i> rs11672123	G/G	88 (82.2%)	7 (87.5%)	1.00	0.98
	G/A	19 (17.8%)	1 (12.5%)	0.98 (0.10-9.97)	
	A/A	0	0	-	
<i>LDLR</i> rs6511720	G/G	92 (86%)	7 (87.5%)	1.00	0.78
	G/T	14 (13.1%)	1 (12.5%)	1.06 (0.11-10.28)	
	T/T	1 (0.9%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
<i>APOC1</i> rs445925	G/G	15 (50%)	2 (40%)	1.00	0.16
	G/A	14 (46.7%)	2 (40%)	1.67 (0.14-19.73)	
	A/A	1 (3.3%)	1 (20%)	-	
<i>APOE</i> rs7412	C/C	34 (77.3%)	2 (100%)	1.00	0.14
	C/T	7 (15.9%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
	T/T	3 (6.8%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
<i>MYLIP</i> rs6924995	A/A	62 (57.9%)	4 (50%)	1.00	0.6
	A/G	33 (30.8%)	3 (37.5%)	1.49 (0.30-7.47)	
	G/G	12 (11.2%)	1 (12.5%)	1.50 (0.14-16.36)	
<i>MYLIP</i> rs3757354	C/C	51 (47.7%)	4 (50%)	1.00	0.13
	C/T	44 (41.1%)	4 (50%)	1.20 (0.26-5.45)	
	T/T	12 (11.2%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
Гены мембранных транспортеров					
<i>ABCG2</i> rs2199936	G/G	85 (79.4%)	7 (87.5%)	1.00	0.57
	G/A	20 (18.7%)	1 (12.5%)	0.66 (0.07-6.61)	
	A/A	2 (1.9%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
<i>ABCG2</i> rs1481012	A/A	82 (76.6%)	7 (87.5%)	1.00	0.45
	A/G	23 (21.5%)	1 (12.5%)	0.53 (0.06-4.91)	
	G/G	2 (1.9%)	0 (0%)	0.00 (0.00--)	
<i>SLCO1B1</i> rs12317268	A/A	59 (56.7%)	4 (50%)	1.00	0.065
	A/G	43 (41.4%)	3 (37.5%)	0.75 (0.13-4.27)	
	G/G	2 (1.9%)	1 (12.5%)	24.88 (1.08-571.64)	
<i>SLCO1B1</i>	T/T	64 (59.8%)	4 (50%)	1.00	0.083
	C/T	41 (38.3%)	3 (37.5%)	0.95 (0.18-5.12)	

rs4149056	C/C	2 (1.9%)	1 (12.5%)	19.03 (0.95-382.13)	
<sup>1</sup> Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина					