# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ

**М. В. Звягина[1], Г. С. Маль[1], О. Ю. Бушуева[1], М. А. Алыменко[1], М. А. Быканова[1], И. М. Летова[1], И. А. Грибовская[1], М. И. Чурносов[2], М. А. Солодилова[1], А. В. Полоников[1]**

Учитывая факт генетической гетерогенности гиперлипидемий, полиморфные варианты генов, вовлеченных в регуляцию липидного обмена, могут определять различия в эффективности применяемых у пациентов гиполипидемических препаратов. В рамках настоящего простого, проспективного, рандомизированного исследования изучена эффективность применения розувастатина в дозе 10 мг/сутки для лечения атерогенных гиперлипидемий у 62 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от генотипов липопротеинлипазы (*LPL)*. Фармакологическая коррекция проводилась в течение года с контролем параметров липидного обмена (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС, не связанный с ЛВП, триглицериды, атерогенный индекс) в момент включения, через 4, 8, 24 и 48 недель. У всех пациентов проведено генотипирование полиморфизма Hind III (+495T>G, rs320) гена *LPL* методом ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов для дискриминации аллелей. Розувастатин показал значительный гиполипидемический эффект в отношении всех исследованных показателей липидного обмена уже на 24 неделе лечения. Динамика изменений показателей липидного обмена на фоне лечения отличалась у пациентов с генотипом +495GG в сравнении с другими генотипами *LPL*. В сравнении с генотипами +495TT и TG, носители генотипа +495GG имели более выраженное снижение общего холестерина на 8 неделе, ХС ЛНП и ХС несвязанного с ЛВП, а также атерогенного индекса на 48 неделе терапии розувастатином ($p < 0,01$). По всей видимости, более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина у гомозигот +495GG гена *LPL* связан с модуляцией активности фермента, как это было ранее обнаружено у других статиновых препаратов.

**Ключевые слова**: гиполипидемическая терапия; розувастатин; липопротеинлипаза; ДНК-полиморфизм; фармакогенетика.

## ВВЕДЕНИЕ

В индустриальных странах ишемическая болезнь сердца (ИБС) — самая частая причина летальности и потери трудоспособности по болезни [2, 5]. Основной причиной ИБС является атеросклероз коронарных артерий, возникающий в результате нарушения обмена липидов. Гены, вовлеченные в регуляцию липидного обмена (ЛО), рассматриваются как значимые генетические факторы риска ИБС [7, 11]. Среди возможных генов-кандидатов подверженности ИБС выделяют ген липопротеинлипазы (*LPL*) — фермент, обеспечивающий гидролиз триглицеридов (ТГ) и превращение холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) в холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [4, 5]. Полиморфизмы гена *LPL* определяют функциональную активность фермента и, таким образом, могут вносить вклад в предрасположенность носителей к гиперлипидемии (ГЛП). Одним из частых полиморфизмов гена *LPL* является замена гуанина (G) на тимин (T) в положении + 495 интрона 8, изменяющая сайт узнавания рестриктазой Hind III, так называемый Hind III-полиморфизм [3], влияющий на активность фермента [7, 13]. Данный полиморфизм ассоциируется с пониженным риском развития ИБС, как это было неоднократно обнаружено в ретроспективных исследованиях [3, 12, 13]. Однако влияние генотипа на эффективность гиполипидемической терапии различными классами препаратов, в том числе статинами, как препаратами выбора, изучено недостаточно. Во-первых, проведено небольшое количество проспективных исследований с целью определения генотипов, ассоциированных с измененным лекарственным ответом при применении статинов [12]. Так, авторы [12] выявили статистически значимое взаимодействие между полиморфизмом HindIII гена *LPL* и эффективностью лечения статинами. Тем не менее влияние этого взаимодействия оказалось слабым в сравнении с эффектом “негенетических” факторов (пол, наличие сахарного диабета в анамнезе). Во-вторых, изучались статины первых поколений, такие как симвастатин, правастатин, аторвастатин [5, 7]. Целью настоящего исследования было изучение влияния полиморфизма гена *LPL* на эффективность гиполипидемической тера-

[1] Курский государственный медицинский университет, Россия, 305004, Курск, ул. К. Маркса, 3.
[2] Белгородский государственный университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

© 2016 Коллектив авторов

пии розувастатином у пациентов с атерогенными ГЛП и ИБС.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 62 мужчины с ГЛП, а также ИБС, относящиеся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE [1]. Выбор мужчин обусловлен их большей заболеваемостью ИБС [1]. Исследование проведено простым, проспективным методом. Группы пациентов формировались по следующим стратификационным критериям: возраст от 40 до 61 года, I или II функциональный класс стабильной стенокардии, наличие изолированной (IIA) или сочетанной (IIB) ГЛП. Пациенты имели индекс массы тела 26,8 (25,6 – 27,8). Фармакологическая коррекция проводилась розувастатином в дозе 10 мг/сут в течение 1 года с контролем параметров ЛО в момент включения, через 4, 8, 24 и 48 недель (0, 1, 2, 3, 4 точки исследования соответственно). В качестве критерия эффективности гиполипидемической терапии принималось условие достижения целевых значений уровня ХС ЛНП [1]. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом (выписка из протокола заседания регионального этического комитета № 6 от 12.12.2011 г.) при Курском государственном медицинском университете.

Таблица 1. **Базальный уровень (0 неделя) и динамика изменений (0 – 48 недели) показателей ЛО у пациентов с ИБС (*N* = 62), получавших терапию розувастатином в дозе 10 мг/сут**

| Контрольная временная точка терапии, неделя | Показатели ЛО, ммоль/л | | Процент изменения показателей ЛО от базального уровня | *p*-уровни: для критерия Вилкоксона, * для критерия Фридмена |
|---|---|---|---|---|
| | медиана | интер-квартильный размах | | |
| | | ОХС | | < 0,001* |
| 0 | 6,10 | 5,90 – 6,50 | – | |
| 4 | 5,28 | 4,79 – 5,73 | – 13,44 | < 0,001 |
| 8 | 4,00 | 3,84 – 4,80 | – 34,42 | < 0,001 |
| 24 | 3,73 | 3,61 – 3,90 | – 38,35 | < 0,001 |
| 48 | 3,67 | 3,50 – 3,80 | – 39,34 | < 0,001 |
| | | ХС ЛПН | | < 0,001* |
| 0 | 4,21 | 3,94 – 4,66 | – | |
| 4 | 3,32 | 2,62 – 3,73 | – 21,14 | < 0,001 |
| 8 | 1,92 | 1,81 – 2,73 | – 54,39 | < 0,001 |
| 24 | 1,74 | 1,57 – 1,80 | – 58,66 | < 0,001 |
| 48 | 1,65 | 1,41 – 1,76 | – 60,80 | < 0,001 |
| | | ХС ЛВП | | 0,024* |
| 0 | 1,01 | 0,94 – 1,10 | – | |
| 4 | 1,14 | 1,06 – 1,17 | + 12,87 | 0,058 |
| 8 | 1,16 | 1,10 – 1,20 | + 14,85 | 0,042 |
| 24 | 1,17 | 1,12 – 1,22 | + 17,00 | < 0,001 |
| 48 | 1,17 | 1,10 – 1,22 | + 17,00 | 0,018 |
| | | ТГ | | 0,032* |
| 0 | 1,68 | 1,59 – 1,84 | – | |
| 4 | 1,63 | 1,54 – 1,78 | – 2,97 | 0,063 |
| 8 | 1,60 | 1,50 – 1,70 | – 4,76 | 0,058 |
| 24 | 1,57 | 1,42 – 1,66 | – 7,10 | 0,051 |
| 48 | 1,56 | 1,41 – 1,67 | – 7,69 | 0,048 |
| | | ХС не ЛВП | | < 0,001* |
| 0 | 5,08 | 4,80 – 5,50 | – | |
| 4 | 4,14 | 3,41 – 4,62 | – 18,50 | < 0,001 |
| 8 | 2,79 | 2,63 – 3,59 | – 45,08 | < 0,001 |
| 24 | 2,49 | 2,32 – 2,62 | – 50,98 | < 0,001 |
| 48 | 2,37 | 2,10 – 2,54 | – 53,44 | < 0,001 |
| | | АИ | | < 0,001* |
| 0 | 5,07 | 4,33 – 5,73 | – | |
| 4 | 3,30 | 2,63 – 3,86 | – 34,91 | < 0,001 |
| 8 | 2,21 | 1,93 – 2,63 | – 56,41 | < 0,001 |
| 24 | 1,96 | 1,71 – 2,24 | – 61,34 | < 0,001 |
| 48 | 1,86 | 1,57 – 2,13 | – 63,31 | < 0,001 |

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак, не ранее чем через 12 – 14 ч после приема пищи. Содержание общего холестерина (ОХС), ТГ в сыворотке крови определяли энзиматическим калориметрическим методом с использованием диагностических наборов фирмы “Олвекс-диагностикум”, Россия, Санкт-Петербург, биохимическим анализатором ROKI (“Олвекс-диагностикум”, Россия, Санкт-Петербург). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) оценивали тем же методом после предварительного осаждения хиломикронов, ХС ЛОНП и ХС ЛНП при добавлении к образцу фосфорновольфрамовой кислоты и Mg. Содержание ХС ЛНП определяли расчетным путем по формулам Фридвальда, уровень холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС не ЛВП), и атерогенный индекс (АИ) вычисляли по общепринятым стандартным формулам [1]. Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов *LPL* HindIII (T+495G) (rs320) проведено полимерной цепной реакцией в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов для дискриминации аллелей на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США).

Проверку вида распределения данных осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп проводили с использованием методов непараметрической статистки с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Динамика изменений уровня липопротеидов (ЛП) в ходе фармакологической коррекции оценивалась ранговым дисперсионным анализом по Фридмену. Для сравнения показателей ЛО в ходе лечения с базальным уровнем использовали критерий Вилкоксона. Процент снижения уровня параметров ЛО в каждой точке рассчитывался:

% снижения = {уровень ЛП в точке исследования – базальный уровень ЛП}/{базальный уровень ЛП} · 100, где ЛП – липопротеид.

Влияние генотипов на уровень ЛП в каждой точке исследования оценивали критерием Манна-Уитни или ранговым анализом вариаций по Краскелу-Уоллису (при сравнении 3 групп). При оценке влияния полиморфизма на показатели ЛО тестировали 3 генетические модели: аддитивную, доминантную, рецессивную. Критический уровень значимости для исследования принимался равным 0,05. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием Statistica v.10 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты генотипов +495TT, +495TG, +495GG по исследованному полиморфизму гена *LPL* в обследованной группе больных ИБС были следующие: 50 % ($N = 31$), 41,9 % ($N = 26$) и 3,2 % ($N = 2$), соответственно. Частоты генотипов соответствовали распределению Харди – Вайнберга ($p < 0,05$). Тестирование генетических моделей фенотипического влияния изучаемого полиморфизма на уровень показателей ЛО показало, что рецессивная модель характеризуется наиболее значимым гено-фенотипическим эффектом: аддитивная модель ($p = 0,067$), доминантная модель ($p = 0,124$) и рецессивная модель ($p = 0,012$). В этой связи оценка эффективности гиполипидемической терапии нами проводилась у пациентов гомозигот по вариантному аллелю +495G в сопоставлении с носителями других генотипов изучаемого полиморфизма.

В табл. 1 представлены данные по базальному уровню и динамике изменений показателей ЛО у пациентов с ИБС в ходе гиполипидемической терапии розувастатином. Учитывая ненормальность распределений изучаемых показателей, оцененную критерием Колмогорова – Смирнова ($p < 0,05$), значение каждого из параметров ЛО было выражено в виде медианы и интерквартильного размаха (25 – 75 квартили). Как видно из табл. 1, к 24 неделе терапии у всех пациентов наблюдалось статистически значимое снижение уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не ЛВП, АИ на фоне повышения уровня ХС ЛВП, что свидетельствует об эффективности используемого статинового препарата в лечении атерогенных ГЛП у пациентов.

Затем нами проведена оценка влияния наличия полиморфизма гена *LPL* — одного из ключевых ферментов в регуляции метаболизма ЛП — на эффективность лечения больных розувастатином.

Таблица 2. **Связь генотипов *LPL* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином 10 мг/сут у больных ИБС**

| Генотипы *LPL* | N | Показатели ЛО, медиана (интерквартильный размах), ммоль/л | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 неделя | 4 неделя | 8 неделя | 24 неделя | 48 неделя |
| | | ОХС ($p^b < 0,001$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 6,0(5,9 – 6,3) | 6,6(5,9 – 7,2) | 5,6(5,0 – 6,0) | 3,7(3,2 – 3,9) | 3,7(3,6 – 3,9) |
| + 495GG | 2 | 7,3(6,5 – 8,0) | 5,1(4,5 – 5,5) | 4,0(3,8 – 4,1) | 3,5(3,2 – 3,8) | 3,3(3,0 – 3,6) |
| $p^a$ | | 0,057 | **0,011*** | **0,046*** | 0,399 | 0,154 |
| | | ХС ЛИП ($p^b < 0,001$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 4,1(3,9 – 4,5) | 3,1(2,4 – 3,4) | 1,8(1,8 – 1,9) | 2,1(1,9 – 2,4) | 1,7(1,4 – 2,0) |
| + 495GG | 2 | 4,4(4,6 – 6,2) | 3,7(4,0 – 5,6) | 3,1(1,8 – 4,2) | 1,7(1,6 – 1,8) | 1,5(1,3 – 1,9) |
| $p^a$ | | 0,066 | **0,027*** | **0,014*** | 0,070 | 0,052 |
| | | ТГ ($p^b < 0,001$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 1,9(1,9 – 2,0) | 1,9(1,8 – 2,1) | 1,8(1,7 – 1,9) | 1,6(1,4 – 1,7) | 1,6(1,4 – 1,8) |
| + 495GG | 2 | 1,7(1,6 – 1,8) | 1,6(1,56 – 1,7) | 1,6(1,5 – 1,7) | 1,6(1,4 – 1,7) | 1,5(1,3 – 1,7) |
| $p^a$ | | **0,023*** | **0,035*** | **0,042*** | 0,079 | 0,088 |
| | | ХС ЛВП ($p^b = 0,043$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 0,9(0,8 – 0,9) | 0,9(0,8 – 1,0) | 1,0(0,9 – 1,1) | 1,0(0,9 – 1,1) | 1,1(1,0 – 1,1) |
| + 495GG | 2 | 1,0(0,9 – 1,1) | 1,1(1,0 – 1,1) | 1,1(1,1 – 1,2) | 1,2(1,1 – 1,2) | 1,2(1,1 – 1,2) |
| $p^a$ | | 0,066 | **0,005*** | 0,105 | **0,011*** | **0,023*** |
| | | ХС не ЛВП ($p^b < 0,001$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 5,1(4,8 – 5,4) | 3,9(3,2 – 4,3) | 2,7(2,6 – 2,8) | 2,5(2,3 – 2,6) | 2,4(2,1 – 2,5) |
| + 495GG | 2 | 6,4(5,6 – 7,2) | 5,7(5,0 – 6,4) | 4,6(4,0 – 5,2) | 2,5(2,3 – -2,7) | 2,3(2,0 – 2,5) |
| $p^a$ | | **0,049*** | **0,002*** | **0,005*** | 0,566 | 0,645 |
| | | АИ ($p^b < 0,001$) | | | | |
| + 495TT/TG | 57 | 5,0(4,3 – 5,7) | 3,2(2,6 – 3,8) | 2,2(1,9 – 2,5) | 1,9(1,7 – 2,1) | 1,8(1,6 – 2,1) |
| + 495GG | 2 | 7,5(6,1 – 9,0) | 6,8(5,6 – 8,1) | 4,9(3,7 – 6,1) | 2,6(2,5 – 2,6) | 2,1(2,0 – 2,3) |
| $p^a$ | | **0,035*** | **0,005*** | **0,007*** | **0,011*** | 0,229 |

[a] *p*-уровень критерия Манна – Уитни при сравнении показателей ЛО между генотипами *LPL* на каждом этапе лечения; [b] *p*-уровень критерия Фридмана для оценки значимости изменений показателей ЛО в ходе гиполипидемической терапии; * статистически значимые различия в показателях ЛО между генотипами *LPL* на каждом этапе лечения.

В табл. 2 представлены данные по оценке связи генотипов *PLP* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС. Как можно видеть из табл. 2, гомозиготы + 495GG имели изначально более выраженные нарушения показателей ЛО, а именно уровни ХС не ЛВП и АИ, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза. Динамика изменений показателей ЛО на фоне терапии розувастатином также отличалась у пациентов с генотипом + 495GG в сравнении с другими генотипами *LPL*. Так, у гомозигот + 495GG обнаружена тенденция к снижению ОХС к 8 неделе гиполипидемической терапии (– 45 %, $p = 0{,}172$). Однако на 24 и 48 неделях уже не наблюдалось существенных различий в эффективности гиполипидемической терапии между носителями генотипов *LPL*. На 8 неделе терапии снижение уровня ХС ЛНП от базального уровня было менее отчетливым у пациентов с генотипом + 495GG (– 30 %, $p = 0{,}068$), чем у пациентов с генотипами + 495TT и TG (– 56 %, $p < 0{,}001$). Однако уже к 48 неделе обнаружилась отчетливая тенденция к снижению уровня ХС ЛНП относительно его базальной концентрации у пациентов с генотипом + 495GG (– 61 %, $p = 0{,}057$) в сравнении с носителями других генотипов *LPL* (– 49 %, $p < 0{,}001$). Концентрация ТГ в плазме крови у гомозигот + 495GG была ниже, чем у носителей других генотипов *LPL*, как до, так и после лечения розувастатином. Напротив, уровень ХС ЛВП был несколько выше у гомозигот + 495GG, чем у пациентов с другими генотипами, и его уровень фактически не изменялся в ходе гиполипидемической терапии. Хотя влияние розувастатина на уровень ХС не ЛВП было более отчетливым у гомозигот + 495GG (– 64 %, $p = 0{,}08$), чем у пациентов с генотипами + 495TT и TG (– 53 %, $p < 0{,}001$), данный эффект не достигал уровня статистической значимости. Гиполипидемический эффект, связанный со снижением уровня ХС не ЛВП, у гомозигот был достигнут лишь на 48 неделе терапии розувастатином, в то время как более ощутимое снижение данного показателя наблюдалось у пациентов с генотипами + 495TT и TG уже на 8 неделе лечения (– 47 %, $p < 0{,}001$), хотя базовое значение данного параметра изначально было выше у гомозигот +495GG, чем у носителей других генотипов. АИ у пациентов с генотипом +495GG в сравнении с носителями других генотипов был выше, как до, так и после лечения розувастатином, степень снижения данного параметра, несмотря на его медленную динамику изменения, была более отчетливой у гомозигот +495GG (– 72 %, $p = 0{,}179$), чем у генотипов + 495TT и TG (– 64%, $p < 0{,}001$). К 48 неделе терапии показатель АИ у носителей генотипов *LPL* фактически сравнялся.

Учитывая факт генетической гетерогенности ГЛП, полиморфные варианты генов, вовлеченные в регуляцию ЛО, могут определять различия в эффективности применяемых у пациентов гиполипидемических препаратов. В рамках настоящего исследования была изучена эффективность применения розувастатина в дозе 10 мг/сут у 62 пациентов с атерогенными ГЛП и ИБС в зависимости от носительства генотипов *LPL* — одного из ключевых ферментов регуляции ЛО, секретируемых преимущественно макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов [8]. В сравнении с базальными концентрациями изучена динамика изменений уровня ЛП на 4, 8, 24 и 48 неделях терапии розувастатином, как в общей группе пациентов, так и раздельно у больных, имеющих различные генотипы *LPL* по HindIII полиморфизму. Наибольшая эффективность препарата наблюдалась в снижении уровня ОХС; ХС ЛНП, ХС не ЛВП, а также АИ. При этом нами были выявлены особенности влияния розувастатина на показатели ЛО у носителей различных генотипов *LPL*. В целом, носители вариантного генотипа +495GG при применении розувастатина имели наиболее существенные сдвиги в показателях ЛО и, в первую очередь, обмена ОХС, изменения которого определяют развитие и прогрессирование атеросклероза.

Обсуждение вероятных механизмов более высокой эффективности розувастатина у пациентов с генотипом + 495GG представляет наибольший интерес. Транзиция нуклеотидов + 495T>G в 8 интроне гена *LPL*, более известная как Hind III полиморфизм, определяет наличие (аллель H+) или отсутствие (аллель H–) участка узнавания для эндонуклеазы HindIII [6]. Носительство аллельного варианта + 495G (H–) ассоциировано с повышенной активностью и/или экспрессией фермента и связанным с этим повышенным гидролизом ТГ, увеличением уровня ХС ЛВП [15] и пониженным риском развития коронарного атеросклероза [10, 14].

Можно предположить, что у пациентов, имеющих более выраженный гиполипидемический эффект от розувастатина на обмен ХС (снижение ОХС, ХС ЛНП, АИ и повышение ХС ЛВП) и обладающих вариантным генотипом +495GG, имеет место усиленный гидролиз ТГ, ХС ЛОНП и хиломикронов, сопровождающийся поступлением высвободившегося ХС в состав антиатерогенной фракции ХС ЛВП. Таким образом, использование розувастатина при лечении ГЛП у носителей “высокоактивного” генотипа *LPL* дает более выраженный антиатерогенный эффект. Однако механизмы, посредством которых розувастатин обладает более выраженным гиполипидемическим эффектом у гомозиготных носителей данного генотипа, остаются пока неизвестными. По всей видимости, розувастатин способен напрямую модулировать активность гена *LPL* — эффект, который был ранее обнаружен в отношении других препаратов из группы статинов — аторвастатина и симвастатина [9]. Несомненно, что для расшифровки механизмов обнаруженного нами фармакогенетического эффекта розувастатина потребуются дальнейшие исследования на выборках большего объема, в которых следует предусмотреть не только генотипирование различных полиморфизмов гена

*LPL*, но и измерение концентрации и/или активности фермента. Использование такого комплексного подхода к фармакогенетической оценке эффективности и безопасности статиновых препаратов позволит глубже проникнуть в молекулярные механизмы, лежащие в основе их избирательной эффективности у пациентов с различными генетическими вариантами ГЛП.

Таким образом, нами установлено влияние функционально значимого полиморфизма гена липопротеинлипазы на динамику показателей ЛО пациентов на фоне применения розувастатина, что может косвенно указывать на вовлеченность данного гена в патогенез ГЛП у обследованных нами больных ИБС. С другой стороны, несмотря на наличие генетически детерминированных нарушений в обмене ХС у пациентов, открывается реальная возможность раннего отбора пациентов на основании генотипов *LPL* для персонификации применения гиполипидемических препаратов с целью своевременной коррекции нарушений ЛО и профилактики ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Розувастатин в дозе 10 мг/сут показал значительный гиполипидемический эффект у пациентов с ИБС в отношении всех исследованных показателей ЛО.

2. К 48 неделе применения розувастатина обнаружилась отчетливая тенденция к снижению уровня ХС ЛНП плазмы крови относительно его базальной концентрации у пациентов с ИБС с генотипом +495GG (– 61 %, $p = 0{,}057$) в сравнении с носителями других генотипов *LPL* (– 49 %, $p < 0{,}001$).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-15-10010).

## ЛИТЕРАТУРА


1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (V пересмотр), *Атеросклероз и дислипидемии*, 4, 5 – 54 (2012).
2. С. В. Оковитый, А. Н. Куликов, К. С. Шуленин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(11), 43 – 47 (2011).
3. A. K. Amer, M. S. Z. Moustapha, M. S. EL-Sobky, et al., *Australian J. Basic Appl. Sci.*, **4**(12), 6641 – 6646 (2010).
4. C. Xie, Z. C. Wang, X. F. Liu, M. Yang, *Eur. J. Human Genetics*, **18**(1), 3 – 7 (2010).
5. D. Pirim, X. Wang, Z. H. Radwan, et al., *J. Lipid Res.*, **55**(1), 85 – 93 (2014).
6. D. Voora, S. H. Shah, C. R. Reedet, et al., *Circulation: Cardiovasc. Genet.*, **1**(2), 100 – 106 (2008).
7. G. S. Sagoo, I. Tatt, G. Salanti, et al., *Am. J. Epidemiol.*, **168**(11), 1233 – 1246 (2008).
8. J. Goldberg, *J. Lipid. Res*, **37**(4), 693 – 707 (1996).
9. J. G. Schneider, M. von Eynatten, K. G. Parhofer, et al., *Atherosclerosis*, **175**(2), 325 – 331 (2004).
10. J. L. Anderson, G. J. King, T. L. Bair, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **33**(4), 1013 – 1020 (1999).
11. L. Rebhi, K. Kchok, A. Omezzine, et al., *Mol. Biol.*, **39**(11), 9893 – 9901 (2012).
12. M. Javorský, D. Gasperíková, J. Ukropec, et al., *Wien Klin Wochenschr.*, **119**(15 – 16), 476 – 482 (2007).
13. R. Kelishadi, S. H. Javanmard, M. H. Tajadini, et al., *Atherosclerosis*, **237**(1), 273 – 278 (2014).
14. S. E. Humphries, V. Nicaud, J. Margalef, et al., *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **18**(4), 526 – 534 (1998).
15. W. L. Isley, J. M. Miles, B. W. Patterson, W. S. Harris, *J. Lipid. Res.*, **47**(1), 193 – 200 (2006).


Поступила 21.06.15

## ESTIMATING THE EFFECTIVENESS OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY WITH ROSUVASTATIN IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON THE GENOTYPE OF LIPOPROTEIN LIPASE

**M. V. Zvyagina[1], G. S. Mal'[1], O. Yu. Bushueva[1], M. A. Alymenko[1], M. A. Bykanova[1], I. M. Letova[1], I. A. Gribovskaya[1], M. I. Churnosov[2], M. A. Solodilova[1], and A. V. Polonikov[1]**

[1] Kursk State Medical University, ul. Karl Marx 3, Kursk, 305004 Russia.
[2] Belgorod State University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015 Russia.

Taking into account the genetic heterogeneity of hyperlipidemias, polymorphic genes involved in the regulation of lipid metabolism may explain differences in the efficacy of hypolipidemic therapy. In the present prospective and randomized study, we have investigated the efficacy of rosuvastatin (10 mg/day) in the therapy of atherogenic hyperlipidemias in a group of 62 patients with coronary heart disease (CHD), depending on the genotype of lipoprotein lipase (LPL). The pharmacological correction was carried out during one year under control of lipid metabolism parameters (total cholesterol, LDL-C, HDL-C, HDL-unrelated cholesterol, triglycerides, atherogenic index) at the baseline and on 4th, 8th, 24th and 48th week. The HindIII polymorphism (+495T > G, rs320) of the LPL gene was genotyped in all patients studied through a real-time PCR TaqMan assay. Rosuvastatin produced a significant hypolipidemic effect with respect to all investigated lipid metabolism parameters for 24 weeks of treatment. Changes in the parameters of lipid metabolism upon rosuvastatin treatment differed in patients with genotype +495GG as compared to the rest LPL genotypes. In comparison to the +495TT and TG genotypes, the genotype +495GG showed a greater reduction in total cholesterol on 8th week, and in LDL-C, HDL-unrelated cholesterol, and atherogenic index on the 48th week of rosuvastatin therapy ($p < 0.01$). It can be suggested that the pronounced hypolipidemic effect of rosuvastatin in homozygotes +495GG of the LPL gene is associated with modulation of the LPL activity, as it has been previously reported for other statin drugs.

**Keywords**: hypolipidemic therapy; rosuvastatin; lipoprotein lipase; DNA polymorphism; pharmacogenetics