

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

УДК 575.174.015.3:616-097:616.127-005.4-053.9

# Эффективность розувастатина у пожилых больных ишемической болезнью сердца на фоне острой респираторной вирусной инфекции в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов

И.А. Грибовская , М.А. Солодилова , Г.С. Маль 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
Автор для переписки: И.А. Грибовская ([irinagribovskaya@mail.ru](mailto:irinagribovskaya@mail.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выступает ведущей патологией среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Особую группу риска при этом представляют пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в пожилом возрасте имеют тенденцию к более тяжелому течению по причине возрастного иммунодефицита. Известны факты негативного влияния вирусов и бактерий на течение атеросклероза, проявляющиеся учащением приступов стенокардии, изменением уровня маркеров воспаления. При этом нарушение липидного обмена у пожилой категории больных требует изменения подходов к терапии. **Цель исследования:** Провести анализ ассоциации генов интерлейкинов с выбором дозы розувастатина у больных ИБС и ОРВИ в сравнении с больными без инфекционного процесса. **Материалы и методы:** Исследовано 118 мужчин и женщин 61-74 лет с ИБС, среди них 63 человека – в коморбидности с ОРВИ и 55 – без ОРВИ. Проводилось определение липидного спектра, иммунного профиля (интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10)), генотипирование генов интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10). В работе использовались программы Microsoft Excel 2010 и Statistika 7 для Windows, SNPStats. **Результаты:** Выбор корректной дозы розувастатина для протекции бляшки при условии острой инфекции основан на корреляции с генотипами генов интерлейкинов. Ассоциация генотипов провоспалительного IL-1 $\beta$  проявилась в достижении целевого холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) больными-носителями генотипа –511СТ по полиморфизму –511С>Т (rs16944) при приеме розувастатина 20 мг/сут. в сравнении с другими генотипами. Гомозиготы С/С-Т/Т показали выраженный лекарственный ответ, проявившийся достижением целевого уровня ХС ЛНП при назначении 10 мг розувастатина. Для носителей других вариантов генотипов по полиморфизму –174G/С (rs1800795) IL-6, –589С>Т (rs2243250) IL-4 и –1082G>А (rs1800896) IL-10 статистически значимой связи с дозовым режимом розувастатина у больных ИБС в условиях вирусной инфекции отмечено не было. Ассоциаций режима статинотерапии с генотипами интерлей-

кинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10) у пожилых больных ИБС без инфекционного процесса не отмечено ( $p > 0,05$ ). **Заключение:** Генотипирование генов интерлейкинов может быть использовано для персонализированного подхода к фармакотерапии гиперлипидемии (ГЛП) у пожилых больных ишемической болезнью при условии сопутствующей ОРВИ.

**Ключевые слова:** полиморфизм; интерлейкины; ИБС; розувастатин; ген

**Для цитирования:** Грибовская ИА, Солодилова МА, Маль ГС. Эффективность розувастатина у пожилых больных ишемической болезнью сердца на фоне острой респираторной вирусной инфекции в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 410-420. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

# The efficacy of Rosuvastatin in elderly patients with coronary heart disease on the background of acute respiratory viral infection with various polymorphic variants of interleukin genes

Irina A. Gribovskaya , Maria A. Solodilova , Galina S. Mal 

Kursk State Medical University

3 K. Marks St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Irina A. Gribovskaya (irinagribovskaya@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Coronary heart disease (CHD) is the leading pathology among all cardiovascular diseases. Elderly patients with concomitant diseases represent a special risk group. Acute respiratory viral infections (ARVI) in old age tend to be more severe due to age-related immunodeficiency. There are known facts of the negative influence of viruses and bacteria on the course of atherosclerosis, manifested increase in the frequency of angina attacks, changes in the level of inflammatory markers. At the same time, lipid metabolism disorders in the elderly category of patients require a change in the approaches to therapy. **The aim of the study:** To analyze the association of interleukin genes with a dose choice of rosuvastatin in patients with CHD and ARVI in comparison with patients without an infectious process. **Materials and methods:** The study included 118 men and women aged 61-74 years with coronary artery disease, among them 63 people were in comorbidity with ARVI and 55 were without ARVI. The lipid spectrum and immune profile were determined (interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10)), genotyping of interleukin genes (*IL-1 $\beta$* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*). We used Microsoft Excel 2010 and Statistika 7 for Windows, SNPStats. **Results:** The selection of the correct dose of rosuvastatin for plaque protection in acute infection is based on correlation with the genotypes of interleukin genes. The association of the genotypes of proinflammatory *IL-1 $\beta$*  manifested itself in the achievement of the target LDL cholesterol by patients with the –511CT genotype for the –511C>T (rs16944) polymorphism when taking rosuvastatin 20

mg/day in comparison with other genotypes. Homozygotes C/C-T/T showed a pronounced drug response, manifested by the achievement of the target level of LDL cholesterol with the appointment of 10 mg rosuvastatin. For carriers of other variants of genotypes for polymorphism –174G/C (rs1800795) *IL-6*, –589C>T (rs2243250) *IL-4* and –1082G>A (rs1800896) *IL-10*, there was a statistically significant relationship with the dose regimen of rosuvastatin in patients with coronary artery disease in conditions of viral infection were not observed. There were no associations between the statin therapy regimen with interleukin genotypes (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-10*) in elderly patients with coronary artery disease without an infectious process ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** Genotyping of interleukin genes can be used for a personalized approach to the pharmacotherapy of hyperlipidemia (GLP) in elderly patients with CHD, provided concomitant ARVI.

**Keywords:** polymorphism; interleukins; CHD; rosuvastatin; gene

**For citation:** Gribovskaya IA, Solodilova MA, Mal GS. The efficacy of Rosuvastatin in elderly patients with coronary heart disease on the background of acute respiratory viral infection with various polymorphic variants of interleukin genes. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 410-420. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

**Введение.** Распространенность ишемической болезни у пожилого населения Российской Федерации по данным Росстат на 2019 год по-прежнему остается на первом месте среди болезней кровообращения, составляя 53,3% случаев летальности от сердечно-сосудистой патологии [1].

Основными препаратами для профилактики развития неблагоприятных исходов коронарной болезни, связанных с прогрессированием атеросклероза, являются статины [2]. Успехи в фармакологической коррекции нарушений липидного обмена связаны с применением статинов, показавшим наибольшую эффективность у пожилых больных кардиологического профиля [3].

Однако каждый 5-й пациент старше 60 лет является нечувствительным к фармакотерапии нарушений липидного обмена [4]. Выявлены персональные различия в метаболизме, фармакодинамике статинов [5, 6].

В исследовании JUPITER отмечены ассоциации полиморфизмов генов (*SLCO1B1* и *LDLR*) с изменчивостью гиполипидемического ответа статинов [7]. Однако эффективность статинов обусловлена не только отличиями в метаболизме.

Учитывая многокомпонентность процессов в патогенезе атеросклероза, следует обратить внимание на индивидуальные особенности течения атеросклероза

[8]. Как известно, сам атеросклероз развивается согласно нескольким взаимосвязанным теориям: моноклональной, аутоиммунной, эндотелиальной дисфункции, вирусной, перекисной, генетической [9]. В основе лежит развитие воспалительного процесса (рисунок 1).

Бляшка является асептическим воспалением и служит резервуаром для возбудителей простого герпеса, хламидий пневмонии, цитомегаловируса, хеликобактер пилори. Поддержание хронического воспаления доказывается определением в сыворотке крови больных ИБС повышенного уровня маркеров воспаления: фактора некроза опухоли-а, молекул адгезии, С-реактивного белка (С-РБ), сывороточного амилоида [10].

Ввиду мультифакториальности ИБС соподчиняется законам хронофармакологии [9, 11]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают факты дестабилизации хронической формы ИБС в осенне-зимний периоды года с ростом фибриногена, холестерина (ХС), С-РБ [12]. Эти показатели воспаления носят диагностическое и прогностическое значение [13]. Отмечено, что у пожилых лиц происходит учащение приступов стенокардии, инфарктов именно в ассоциации с заболеваемостью респираторными инфекциями.

Активация хронической инфекции в бляшке на фоне заболевания ОРВИ ведет к развитию эндотелиальной дисфункции с прогрессированием атеросклероза [14]. Влияние вирусных агентов распространяется на проводящую систему, эндотелий сосудов, стенки миокарда [15].

Как известно, население пожилой возрастной категории более предрасположено к инфекционным заболеваниям, по причине возрастного иммунодефицита, а среди больных ИБС превалирует пожилая когорта [16].

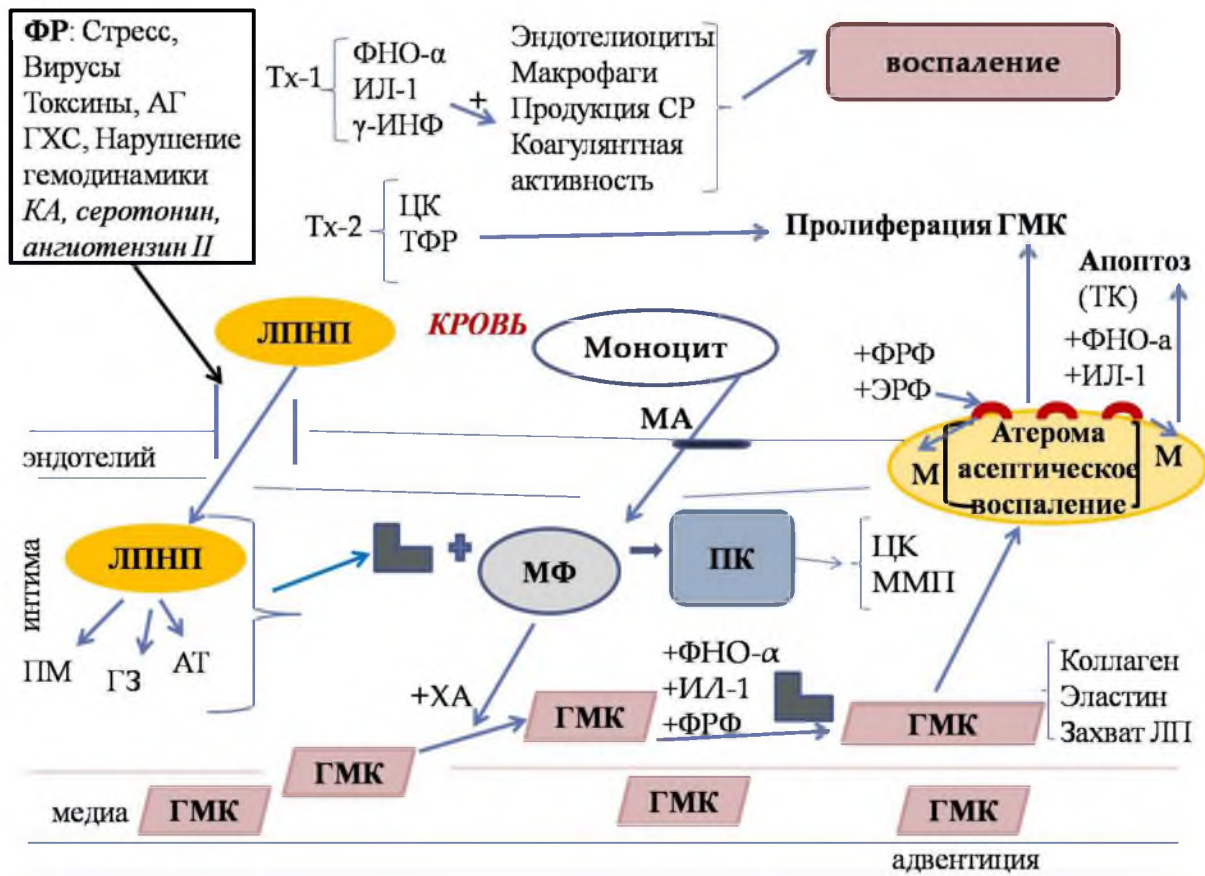


Рис. 1. Патогенез атеросклероза  
Fig. 1. Pathogenesis of atherosclerosis

Таким образом, ввиду отягощающего влияния ОРВИ на течение ИБС и фармакотерапию ГЛП следует проводить фармакогенетическое тестирование для выбора оптимальной статинотерапии с недопущением нежелательных реакций и побочных эффектов у старшей возрастной группы больных [17, 18].

**Цель исследования.** Изучить ассоциации генов интерлейкинов (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-10*) с эффективностью розувастатина в различных дозах у пожилых больных ИБС в сочетании с ОРВИ в сравнении с больными без сопутствующей ОРВИ.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 118

больных ИБС пожилого возраста (58 мужчин и 60 женщин). Медиана (Me) и 25-75% интерквартильный размах возраста больных составили 68 (65-72) лет. Диагноз «ОРВИ» был поставлен по клинико-лабораторным данным 63 пациентам.

Содержание липидов: ХС, ХС ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ) определяли энзиматическим калориметрическим методом наборами «Виталаб Флексор Е». Для определения уровня интерлейкинов осуществляли иммуноферментный анализ (ИФА) наборами фирмы ЗАО «Вектор Бест».

Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из венозной крови, замороженной до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Генотипирование полиморфизмов *IL-1 $\beta$*  -511C>T (t отжига -  $57^{\circ}\text{C}$ , Mg - 3,5), *IL-6* -174G>C (t отжига -  $45^{\circ}\text{C}$ , Mg - 2,5), *IL-4* -589C>T (t отжига -  $57^{\circ}\text{C}$ , Mg - 2,5), *IL-10* -1082G>A (t отжига -  $51^{\circ}\text{C}$ , Mg - 2,5) проведено полимеразно-цепной реакцией на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США).

Обработка информации проводилась в компьютерных программах Microsoft Excel 2010 и Statistika 7 для Windows, SNPStats. Использовались методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни. За статистическую значимость принимали  $p < 0,05$ . Для выявления связи между интерлейкинами и параметрами липидов проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Пирсону ( $r$ ). Для сравнения распределения генотипов и частот аллелей в выборках пользовались критерием  $\chi^2$ . Ассоциации генотипов интерлейкинов с эффективной дозой розувастатина определялась методом логистического регрессионного анализа с помощью статистического пакета SNPStats.

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что показатели *IL-6* и *IL-10* используются для диагностики острого коронарного синдрома, при котором их уровень значительно повышается по сравнению со стабильным течением стенокардии ( $p < 0,0001$ ) [13].

Воспалительные клетки, находясь в бляшке способны продуцировать провоспалительные интерлейкины [9]. В аспекте реализации воспалительной теории атерогенеза с изменением воспалительного фона пожилых больных ИБС при присоединении респираторной инфекции изучалось влияние про- и противовоспалительных интерлейкинов на липидный профиль [12].

Анализ влияния концентрации *IL-1* на уровень липидных фракций показал наличие прямой положительной взаимосвязи ( $r = +0,46$ ,  $p < 0,05$ ) между уровнем ХС и ХС ЛНП, при которой повышение *IL-1 $\beta$*  влечет за собой рост уровня ХС и ХС ЛНП

в сыворотке крови. Напротив, рост показателя *IL-1 $\beta$*  способствовал снижению значения ХС ЛВП ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, реализовывались проатерогенные свойства провоспалительного *IL-1 $\beta$*  [15].

Провоспалительный *IL-6* характеризовался сильной положительной связью с показателями ТГ ( $r = +0,8$ ,  $p < 0,05$ ) и ХС ЛНП ( $r = +0,82$ ,  $p < 0,05$ ), что также способствовало прогрессированию нарушения липидного обмена и атеросклероза у пожилых лиц.

Система противовоспалительных интерлейкинов (*IL-4* и *IL-10*) у пожилых больных в условиях инфекционного процесса была угнетена, что отразилось в снижении противовоспалительной активности при ярко выраженном воспалении на фоне ОРВИ [10, 13]. *IL-4* был связан с С-РБ слабой обратной отрицательной связью ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ), сниженный уровень *IL-4* приводил к повышению показателя С-РБ. Для *IL-10* была выявлена слабая отрицательная связь с ХС ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ) и С-РБ ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), что также ассоциировалось со снижением активности самого интерлейкина.

У пожилых больных ИБС без сопутствующего инфекционного процесса, являющихся группой сравнения, *IL-1 $\beta$*  и ХС ЛНП связаны слабой положительной связью ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), при которой рост *IL-1 $\beta$*  приводил к росту и уровня ХС ЛНП. Для ХС ЛВП отмечена отрицательная связь средней силы ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ), что ассоциировано с понижением уровня ХС ЛВП при высоком уровне *IL-1 $\beta$* . В данном случае *IL-1 $\beta$*  проявляет свои провоспалительные свойства, стимулируя повышение липидов [12].

Для *IL-6* характерно слабое влияние на изменение уровней ХС и ХС ЛНП ввиду выявления между ними очень слабой прямой корреляции ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ ) и ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, провоспалительный *IL-6* не оказывал достоверно значимого влияния на изменение уровня параметров липидограммы пожилых пациентов [5].

Слабая обратная корреляция ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ) определялась между IL-4 и уровнем ХС, рост противовоспалительного IL-4 способствовал снижению значения ХС в сыворотке крови. При повышении противовоспалительного IL-10 в крови снижался уровень ХС ( $r=-0,6$   $p<0,05$ ) и С-РБ ( $r=-0,6$   $p<0,05$ ), что связано с реализацией механизмов подавления воспаления у пожилых больных при хронической ИБС [7, 13].

Таким образом, в поддержании стабильности течения атеросклероза отводится роль противовоспалительным цитокинам, влияющим на равновесие про- и противовоспалительных звеньев иммунитета при течении ИБС [9, 14].

Проведенный генетический анализ выявил полиморфизмы изучаемых генов: *IL-1 $\beta$*  -511C>T rs16944 (генотипы -511CC, -511CT, -511TT), *IL-6* -174G>C rs 1800795 (генотипы -179GG, -179GC, -179CC), *IL-4* -589C>T rs2243250 (генотипы -589CC, -589CT, -589TT) и *IL-10* -1082G>A rs1800896 (генотипы -1082AA, -1082AG, -1082GG).

Среди пожилых пациентов с ИБС и ОРВИ частота распределения генотипов -511CC, -511CT, -511TT по полиморфизму rs16944 соответствовала 31,7%, 53,5% и 15%; для генотипов -174GG, -174GC, -

174CC по полиморфизму rs1800795 - 22,6%, 53,2%, 24,2%; для генотипов -589CC, -589CT, -589TT по полиморфизму rs2243250 - 55,6%, 39,7%, 4,8% и для генотипов -1082AA, -1082AG, -1082GG по полиморфизму rs1800896 - 43,5%, 30,6%, 25,8%.

В группе пожилых больных без проявлений инфекционного процесса генотипы распределились следующим образом: 28,6%, 51%, 20,4% для генотипов CC, CT, TT по полиморфизму rs16944; 11,3%, 58,5% и 30,2% - для генотипов GG, GC, CC по полиморфизму rs1800795; для генотипов CC, CT, TT - 67,3%, 32,7%, 0% по полиморфизму rs2243250 и для генотипов AA, AG, GG по полиморфизму rs1800896 - 40%, 52%, 7,3%. У исследуемой пожилой популяции преобладающими генотипами стали CT по полиморфизму rs16944, GC по полиморфизму rs1800795, CC по полиморфизму rs2243250 и AA по полиморфизму rs1800896.

Изучение связи генотипов с реализацией гиполипидемического и плейотропного эффектов розувастатина [3] у пожилых пациентов показало их влияние на выбор необходимой дозы (таблица 1).

Таблица 1 (начало)

**Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС с ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина**

*Beginning of Table 1*

**Distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukin genes in patients with coronary heart disease with acute respiratory viral infections at different dose regimens of rosuvastatin (N=63)**

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=15), n (%) <sup>1</sup>	20мг (n=48), n (%) <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
rs16944	C/C	9 (64,3%)	10 (21,7%)	1,00	0,001
	C/T	5 (35,7%)	27 (58,7%)	<b>2,58 (0,69-9,63)</b>	
	T/T	0 (0%)	9 (19,6%)	6,80 (1,80-25,64)	
rs1800795	C/C	4 (26,7%)	11(23,4%)	1,00	0,28
	G/C	5 (33,3%)	28 (59,6%)	1,92 (0,41-9,00)	
	G/G	6 (40%)	8 (17%)	0,58 (0,11-2,99)	
rs2243250	C/C	6 (40%)	29 (60,4%)	1,00	0,6
	C/T	8 (53,3%)	17 (35,4%)	0,53 (0,15-1,90)	
	T/T	1 (6,7%)	2 (4,2%)	0,52 (0,04-7,44)	

Таблица 1 (окончание)

**Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС с ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина**

End of of Table 1

**Distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukin genes in patients with coronary heart disease with acute respiratory viral infections at different dose regimens of rosuvastatin (N=63)**

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=15), n (%) <sup>1</sup>	20мг (n=48), n (%) <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
rs1800896	A/A	6 (40%)	21 (44,7%)	1,00	0,78
	A/G	4 (26,7%)	15 (31,9%)	0,72 (0,15-3,39)	
	G/G	5 (33,3%)	11 (23,4%)	0,60 (0,14-2,57)	

Примечание: <sup>1</sup> абсолютное число и % лиц с данным генотипом; <sup>2</sup> отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на возраст; <sup>3</sup> уровень значимости при логистическом регрессионном анализе.

Note: <sup>1</sup> absolute number and % of individuals with a given genotype; <sup>2</sup> odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age; <sup>3</sup> significance level in logistic regression analysis.

Фармакологическая коррекция ГЛП у больных на этапе включения в исследование проводилась розувастатином 10 мг/сут. [19] с дальнейшим увеличением дозы до 20 мг/сут. при невозможности достижения целевого уровня на прежней дозе.

Ассоциация генотипов провоспалительного *IL-1β* проявилась в достижении целевого ХС ЛНП больными-носителями генотипа -511СТ по полиморфизму -511С>Т (rs16944) при приеме розувастатина 20 мг/сут. (OR=2,58 (0,69-9,63)) в сравнении с другими генотипами (при сверхдоминантной модели наиболее высокий уровень значимости). Провоспалительные свойства *IL-1β* связаны с аллелью Т, больные, являющие гомозиготами, характеризуются высокой активностью воспалительных процессов [7, 20].

В исследуемой выборке не получено достоверных данных о влиянии генотипа -511ТТ на течение воспалительных реакций ввиду небольшого количества больных. Гомозиготы С/С-Т/Т показали выраженный лекарственный ответ, проявившийся достижением целевого уровня ХС ЛНП при назначении 10 мг розувастатина.

Для носителей других вариантов генотипов по полиморфизму -174G/C (rs1800795) *IL-1β*, -589C>Т (rs2243250) *IL-4* и -1082G>А (rs1800896) *IL-10* статистически значимой ассоциации с дозовым режимом розувастатина у больных ИБС в условиях вирусной инфекции отмечено не было.

Результаты оценки влияния полиморфных генов интерлейкинов в группе сравнения отражены в таблице 2.

Таблица 2 (начало)

**Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС без ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина**

Beginning of Table 2

**Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukins genes in patients with CHD without ARVI at different dose regimens of rosuvastatin (N=55)**

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=22), n (%) <sup>1</sup>	20мг (n=33), n (%) <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
rs16944	C/C	5 (25%)	11 (35,5%)	1,00	0,95
	C/T	11(55%)	14 (45,2%)	0,79 (0,19-3,29)	
	T/T	4 (20%)	6 (19,4%)	0,88 (0,16-4,98)	

Таблица 2 (окончание)

**Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС без ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина**

End of of Table 2

**Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukins genes in patients with CHD without ARVI at different dose regimens of rosuvastatin (N=55)**

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=22), n (%) <sup>1</sup>	20мг (n=33), n (%) <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
rs1800795	C/C	6 (28,6%)	10 (31,2%)	1,00	0,64
	G/C	12 (57,1%)	19 (59,4%)	1,44 (0,36-5,69)	
	G/G	3 (14,3%)	3 (9,4%)	0,59 (0,07-4,77)	

Примечание: <sup>1</sup> абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами; <sup>2</sup> отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на возраст; <sup>3</sup> уровень значимости при логистическом регрессионном анализе.

Note: <sup>1</sup> absolute number and % of individuals with a given genotype; <sup>2</sup> odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age; <sup>3</sup> significance level in logistic regression analysis.

Логистический регрессионный анализ зависимости дозового режима статинотерапии от различных генотипов интерлейкинов по полиморфизму rs16944, rs2243250, rs1800795 и rs1800896 не выявил статистически значимой ассоциации у больных старшей возрастной группы ( $p > 0,05$ ).

Анализ распределения генотипов у исследуемых больных позволил сформировать группы с различными вариантами генотипов (рисунок 2).

Полученные варианты: (-511CT, -174GC, -589CC, -1082AA), (-511CT, -

174GC, -589CC, -1082AG) и (-511CC, -174GC, -589CC, -1082AG) составили по 20% среди всех пожилых пациентов. Достижение целевого уровня холестерина при этом осуществлялось только при применении розувастатина в дозе 20 мг/сут.

От 11% до 15% представлено комбинациями: (-511TT, -174GG, -589TT, -1082GG), (-511CC, -174CC, -589CT, -1082AG) и (-511CT, -174CC, -589CT, -1082AA), при которых целевой уровень ХС ЛНП у пожилых лиц достигается розувастатином 10 мг/сут.

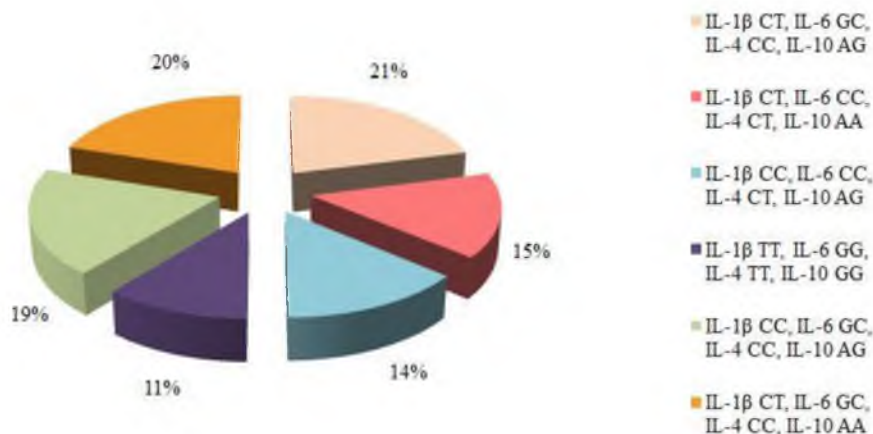


Рис. 2. Генетические панели генов интерлейкинов  
Fig. 2. Genetic panels of interleukin genes

**Заключение.** Полиморфизм генов про- и противовоспалительных интерлейкинов у пожилой категории исследуемых больных ИБС показал ассоциацию с реа-

лизацией противовоспалительного эффекта розувастатина, что отражается на гиполлипидемическом действии статинов. Это определяет возможность влиять на липид-



ный обмен с подбором корректной дозы для стабилизации атеросклеротической бляшки в пожилом возрасте.

Ассоциации эффективности розувастатина при различных дозовых режимах с генотипами про- и противовоспалительных интерлейкинов могут составить основу персонализированного подхода к фармакотерапии ИБС в условиях ОРВИ у пожилых больных.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. 2020 [дата обращения 03.07.2020]. URL: [http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020](http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020)
2. Сусеков АВ. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. Медицинский совет. 2015;12:94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-94-103>
3. Михин ВП, Жилыева ЮА, Громнацкий НИ. Плейотропные эффекты аторвастатина у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. Кардиология. 2016;56(5):42-46. DOI: <https://dx.doi.org/10.1856/cardio.2016.5.42-46>
4. Румянцев НА, Кукес ВГ, Казаков РЕ, и др. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. Терапевтический архив. 2017;89(1):82-87. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
5. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: Precision or indecision medicine? Current Atherosclerosis

Reports. 2016;18(5):24 DOI: <http://doi.org/10.1007/s11883-016-0573-6>

6. Kumar D, Elliott P. Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice. Springer International Publishing; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-66114-8>

7. Chu AY, Giulianini F, Barratt BJ, et al. Differential genetic effects on statin-induced changes across low-density lipoprotein-related measures. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015;8:688-695. DOI: <http://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCGENETICS.114.000962>

8. Аверкова АО, Бражник ВА, Рогожина АА, и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома. Кардиология. 2018;58(8):12-17. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>

9. Kirichenko TV, Sobenin IA, Nolic D, et al. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. Phytomedicine. 2016;23:1198-1210. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.002> 0944-7113

10. Лебедева АМ, Албакова РМ, Албакова ТМ. Цитомегаловирусная инфекция и атеросклероз. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017;6:72-78. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00007>

11. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. Gene. 2017;627:451-459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>

12. Боброва ЕЕ, Щупакова АН, Семенов ВМ. Особенности клинической манифестации ИБС при гриппе и ОРВИ. Роль молекул адгезии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015;14(1):12-17. DOI: <http://elib.vsmu.by/handle/123/6831>

13. Шаленкова МА, Михайлова ЗД, Клишкин ПФ, и др. Уровни интерлейкинов 6 и 10 в крови и маркеры острого повреждения почек в крови и моче при остром коронарном синдроме. Медицинская иммунология. 2015;17(1):47-52. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-47-52>

14. Лебедева АМ, Марюхнич ЕВ, Гривель Ж-Ш, и др. Цитомегаловирусная инфекция и функция эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2018;58(7):41-52. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10155>

15. Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ, Левина АС. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. Журнал инфектологии. 2017;9(4):14-23. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23>

16. Бойцов СА, Зайратьянц ОВ, Андреев ЕМ, и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100-107. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

17. Тимашева ЯР, Насибуллин ТР, Эрман ВВ, и др. Фармакогенетическая вариабельность в трёх российских популяциях: возрастные аспекты. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2019;(2):32-33. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10058>

18. Кононов СИ, Полоников АВ, Маль ГС. Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2019;2:19-20. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10050>

19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр, 2017, Москва). [Электронный ресурс]. 2017 [дата обращения 01.07.2020]. URL: [https://noatero.ru/sites/default/files/references\\_v6.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf)

20. Байгозина ЕА. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии. Омский научный вестник. 2015;2(144):121-124. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.04.66-72>

## References

1. Federal State Statistics Service [Internet]. 2020 [updated 2020; cited 2020 July 03]. Russian. Available from: [http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020](http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020)

2. Susekov AV. Current approaches to the treatment of dyslipidemia: from scholarly disputes to the individual patient. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015;(12):94-103. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-94-103>

3. Mikhin VP, Zhilyaev YuA., Gromnatsky NI. Pleiotropic effects of atorvastatin in patients with a chronic form of coronary heart disease. Cardiology. 2016;56(5):42-46. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.1856/cardio.2016.5.42-46>

4. Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, et al. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. Therapeutic Archive. 2017;89(1):82-87. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>

5. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: Precision or indecision medicine? Current Atherosclerosis Reports. 2016;18(5):24 DOI: <http://doi.org/10.1007/s11883-016-0573-6>

6. Kumar D, Elliott P. Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice. Springer International Publishing; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-66114-8>

7. Chu AY, Giulianini F, Barratt BJ, et al. Differential genetic effects on statin-induced changes across low-density lipoprotein-related measures. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015;8:688-695. DOI: <http://doi.org/10.1161/01161/CIRCGENETICS.114.000962>

8. Averkova AO, Brazhnik VA, Rogozhina AA, et al. Family History of Cardiovascular Disease in Patients With Early Development of Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2018;58(8):12-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>

9. Kirichenko TV, Sobenin IA, Nolic D, et al. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. Phytomedicine. 2016;23:1198-1210. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.0020944-7113>

10. Lebedeva AM, Albakova RM, Albakova TM. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis. Infectious diseases: news, opinions, training. 2017;6:72-78. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00007>

11. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. Gene. 2017;627:451-459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>

12. Bobrova EE, Schupakova AN, Semenov VM. Features of the clinical manifestation of coronary heart disease in influenza and acute

respiratory infections. The role of adhesion molecules. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015;14(1):12-17. Russian. DOI: <http://elib.vsmu.by/handle/123/6831>

13. Shalenkova MA, Mikhailova ZD, Klimkin PF, et al. Blood levels of interleukin-6 and interleukin-10 in serum and biomarkers of acute kidney injury in acute coronary syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(1):47-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-47-52>

14. Lebedeva AM, Mariukhnich EV, Grievel Z, et al. Cytomegalovirus Infection and Endothelial Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2018;58(7):41-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10155>

15. Sharipova EV, Babachenko IV, Levina AS. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):14-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23>

16. Boytsov SA, Zayratiants OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100-107. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

17. Timasheva NR, Nasibullin TR, Erdman VV, et al. Pharmacogenetic variability in three Russian populations: age-related aspects. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2019;(2):32-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10058>

18. Kononov SI, Polonikov AV, Mal GS. Features of a comprehensive pharmacogenetic approach to rosuvastatin therapy in patients with coronary artery disease. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2019;2:19-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10050>

19. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis Russian recommendations VI revision [Internet]. Moscow, 2017 [updated 2017; cited 2020 July 01]. Russian. Available from: [https://noatero.ru/sites/default/files/references\\_v6.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf)

20. Baygosina EA. Gene polymorphism of the interleukin-1 family as a factor in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. Omsk

*Scientific Herald*. 2015;2(144):121-124. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.04.66-72>

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2021 г.

Поступила после доработки 13 июня 2021 г.

Принята к печати 16 августа 2021 г.

Received 10 February 2021

Revised 13 June 2021

Accepted 16 August 2021

#### Информация об авторах

**Ирина Александровна Грибовская**, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [IrinaGribovskaya@mail.ru](mailto:IrinaGribovskaya@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-0005>.

**Мария Андреевна Солодилова**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [solodilovama@gmail.com](mailto:solodilovama@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

**Галина Сергеевна Маль**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [mgalina.2013@mail.ru](mailto:mgalina.2013@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

#### Information about the authors

**Irina I. Gribovskaya**, Assistance Lecturer at the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: [IrinaGribovskaya@mail.ru](mailto:IrinaGribovskaya@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-0005>.

**Maria A. Solodolova**, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: [solodilovama@gmail.com](mailto:solodilovama@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

**Galina S. Mal**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: [mgalina.2013@mail.ru](mailto:mgalina.2013@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.