

А.Л. Хохлов¹, А.Н. Яворский², Н.О. Поздняков*¹,
Ю.В. Рыбачкова¹, Е.С. Емельянов³, А.А. Хохлов¹,
А.Е. Мирошников¹, С.О. Поздняков⁴

¹ — Кафедра клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

² — Пушинский естественнонаучного института Минобрнауки России, Пушино, Россия

³ — ГУЗ ЯО «Клиническая больница № 8», Ярославль, Россия

⁴ — Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

A.L. Khokhlov¹, A.N. Yavorsky², N.O. Pozdnyakov*¹, J.V. Rybachkova¹,
E.S. Emelianov³, A.A. Khokhlov¹, A.E. Miroshnikov¹, S.O. Pozdnyakov⁴

¹ — The department of clinical pharmacology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

² — Natural science Institute of Ministry of education Pushchino, Pushchino, Russia

³ — Clinical hospital № 8, Yaroslavl, Russia

⁴ — The department of neurology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Резюме

Сложность терапии нарушений липидного обмена заключается не только в коморбидности и полипрагмазии, но и в прогнозировании генетически обусловленного ответа на лечение. Целью нашей работы было изучение фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС и пациентов, принимавших статины. Мы исследовали 4 группы лиц: I группа — 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и безалкогольной жировой болезнью печени (полиморфизм *APOE*); II — 187 пациентов с ишемической болезнью сердца (полиморфизмы *eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6*); III — 111 человек с ГБ и ХСН (полиморфизмы: *AGT*: 704 (Met235Thr), *AGT*: 521 (Thr174Met), *AGTR1*: 1166, *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786); IV — 62 пациента, принимавших аторвастатин (полиморфизм *SLCO1B1*5*). У пациентов, имеющих аллели гена *APOE*, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшались показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЩФ; пациенты с аллелями E3 имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины. Пациенты с «медленными» аллельными вариантами гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, получавшие метопролол, имели большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для *CYP2D6*10* и в 1,7 — для *CYP2D6*4*. Ранний дебют ИБС отмечался у пациентов с вариантами TT гена *eNOS*, при сравнении с пациентами, имеющими варианты GG и GT. Также была выявлена ассоциированность дозировок периндоприла с полиморфизмом гена *AGTR2*. Распространенность полиморфизмов *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *NOS3*: -786, *AGT*: 704, *GNB3*: 825 увеличивается с увеличением стадии ХСН. Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН связаны с полиморфизмами *AGT*: 704, *NOS3*: -786, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378, *AGT*: 521. Аллель С гена *SLCO1B1*5* связана с дополнительным риском миопатии, вызванной статинами. Поэтому лечение заболеваний, связанных с атеросклерозом, требует использования индивидуального подхода для более эффективной и безопасной терапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, ИБС, ХСН, полиморфизм, *APOE*, *eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6*, *AGT*:704 (Met235Thr), *AGT*:521 (Thr174Met), *AGTR1*:1166, *AGTR2*:1675, *CYP11B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*:1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786, *SLCO1B1*5*, метопролол, аторвастатин

Для цитирования: Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 45-52. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

Abstract

The complexity of therapy of lipid metabolism disorders is not only in comorbidity and polypragmasia, but also in predicting a genetically determined response to the treatment. The aim of our work was to study the pharmacogenetics features of pharmacotherapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease, with various forms of IHD, and patients taking statins.

We investigated 4 study groups: I — 60 patients with 2 type of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (*APOE* polymorphism); II — 187 patients with IHD (*eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6* polymorphisms); III — 111 people with AH and CHF (polymorphisms: *AGT*: 704 (Met235Thr), *AGT*:521 (Thr174Met), *AGTR1*: 1166, *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786); IV — 62 patients taking atorvastatin (*SLCO1B1*5* polymorphism).

Patients with E2, E4 alleles of the *APOE* gene, taking essential phospholipids, improved parameters of total cholesterol, HDL, LDL, CA, AP; patients with E3 alleles had a positive dynamics of cholesterol, HDL, TG, LDL, VLDL, CA, urea. Patients having "slow" allelic variants of the gene *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4* had received metoprolol, had greater decrease in heart rate: 1.6 times for *CYP2D6*10*, 1.7 — for *CYP2D6*4*. Earlier debut of IHD is noted in patients with TT variants of the *eNOS* gene comparing the patients with GG and GT variants. Dosages of perindopril depend on *AGTR2* gene polymorphisms.

The prevalence of polymorphisms *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *NOS3*: -786, *AGT*: 704, *GNB3*: 825 increases with the increase in the stage of CHF. The parameters of intracardiac hemodynamics in patients with CHF are associated with *AGT*: 704, *NOS3*: -786, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378, *AGT*: 521 polymorphisms. Allele C of the *SLCO1B1*5* gene is associated with an additional risk of statin-induced myopathy. So the treatment of diseases associated with atherosclerosis, needs using of a personalized approach for more effective and safe therapy.

Key words: *pharmacogenetics, IHD, CHF, polymorphism, APOE, eNOS, AGTR2, CYP2D6, AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786, SLCO1B1*5, metoprolol, atorvastatin*

For citation: Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Rybachkova J.V., Emelianov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 45-52. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

Введение

В течение последних 40-50 лет сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной в структуре смертности большинства европейских популяций [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. Согласно данным Росстата в 2016 году смертность от ССЗ составила 615 на 100 000 населения, а абсолютные потери — около 900 000 человек [2].

Этиологическим фактором данной патологии является атеросклероз — системное заболевание, которое поражает, как правило, несколько сосудистых бассейнов и проявляется нарушением функций многих жизненно-важных органов [3]. В основе атеросклероза лежат нарушения липидного обмена, которые играют большую роль в развитии различных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, инсульты, атеросклероз нижних конечностей и др. [4, 5, 6, 7]. Сложность терапии таких заболеваний заключается не только в коморбидности и полипрагмазии [8, 9, 10], но и в прогнозировании генетически детерминированного ответа на лечение [11].

Таким образом, целью нашей работы было исследование фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС, а также у лиц, принимающих статины.

Материалы и методы

В данном исследовании участвовало 4 группы больных, общей численностью 420 человек, с различными формами атеросклероза и нарушениями липидного обмена. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Первую исследуемую группу составили 60 пациентов от 18 лет и старше (мужчины — 8 (13,3%), женщины — 52 (86,7%), средний возраст $58,2 \pm 6,8$ лет), с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени. Исследуемая группа дополнительно к стандартному ранее проводимому лечению данной патологии (табл.1) дополнительно получала препарат эссенциальных фосфолипидов — глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides).

Проводилось изучение генов *APOE*. Больные, имеющие аллели *APOE* гена, располагающие к нарушению липидного обмена (E2, E4) объединены в подгруппу лечения «*APOE 1*», численностью 21 (35,0%) человек. Пациенты с изоформой гена *APOE* не располагающей к нарушению липидного обмена (E3/E3) — в подгруппу «*APOE 2*», численностью 39 (65,0%) человек. Не включались в исследование пациенты: с сахарным диабетом 1 типа или гестационным сахарным диабетом; отсутствием ультразвуковых изменений печени, характерных для диффузного повышенного содержания жировой ткани; отсутствием дисфункции печени и гиперхолестеринемии

Таблица 1. Характеристика лечения в группе изучения эффективности эссенциальных фосфолипидов
Table 1. Characteristics of treatment in study group of the effectiveness of essential phospholipids

Лечение/ Treatment	Группа лечения/ Study group, n=60 (%)	Группа сравнения/ Control group, n=67 (%)
I. Инсулиноterapia/ Insulin therapy	20 (33,4)	21 (31,3)
II. Таблетированные сахароснижающие препараты/ Tableted hypoglycemic drugs	34 (56,6)	39 (58,2)
III. Изменение образа жизни/ Change in lifestyle	6 (10,0)	7 (10,5)
IV. Гипотензивная терапия/ Hypotensive therapy	56 (93,3)	52 (77,6)
V. Гипохолестеринемическая терапия/ Hypocholesterolemic therapy	6 (10,0)	7 (10,4)

или дислипидемии; злоупотреблением алкоголем; гепатитом в анамнезе, независимо от этиологии; любой тяжёлой сопутствующей патологией; развитием неблагоприятной реакции в связи с применением препарата; принимающие препараты, способные оказывать гепатотоксическое воздействие.

Во вторую группу вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98), стабильная (n=43) и нестабильная формы стенокардии (n=46) (всего мужчин — 108 женщин 79, средний возраст $62,9 \pm 1,3$). Изучались ассоциации генов: *eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6* с дебютом ИБС и особенностями фармакотерапии. В исследование не включались пациенты: имеющие сахарный диабет, постоянные формы нарушения ритма сердца, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, психические заболевания, пороки сердца.

Третью группу составили 111 человек с АГ и ХСН (средний возраст $63,5 \pm 11,6$ лет). Изучались следующие полиморфизмы в их влиянии на успешность терапии ХСН и показатели внутрисердечной гемодинамики: *AGT*: 704 (Met235Thr), *AGT*: 521 (Thr174Met), *AGTR1*: 1166, *AGTR2*: 1675, *CYP1B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786. В исследование не включались пациенты, имеющие онкологические заболевания, пороки сердца.

В четвертую группы было включено 62 пациента (мужчины — 24 (38,7%), женщин — 38 (62,3%, средний возраст $65,6 \pm 1,7$)) принимающих аторвастатин. Определялась связь полиморфизмов гена *SLCO1B1*5* и степени выраженности плейотропных эффектов аторвастатина. В исследование не включались пациенты: принимающие ингибиторы или индукторы *CYP3A4*, за исключением аторвастатина и амиодарона; имеющие ревматологические заболевания в стадии обострения, либо обострение в анамнезе за последние 6 месяцев; имеющие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; имеющие психические заболевания, недееспособность, алкоголизм или наркозависимость в анамнезе;

беременные или находящиеся в периоде лактации; не готовые к сотрудничеству.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel и STATISTICA 10. Для оценки количественных признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для оценки признака, не относящегося к нормальному, использовался тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (p — достигнутый уровень значимости). При анализе значений 3 групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Для выявления зависимости одного признака от других использовали регрессионный анализ; связь признаков вычисляли корреляционным анализом по Спирмену.

Результаты

Подгруппы АРОЕ 1 и АРОЕ 2, между собой до начала лечения (0,7 ммоль/л) и по окончании приёма эссенциальных фосфолипидов (0,6 ммоль/л) сохраняли отличия в уровне триглицеридов ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). Результаты приведены в таблице (табл. 2).

Выявлено, что терапия ЭФЛ приводит к положительной динамике липидного и углеводного обмена: по сравнению с группой контроля повышаются показатели ЛПВП и снижаются — холестерина, ТГ, ЛПНП, КА, НbA1c, общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

Все целевые значения показателей липидного обмена у каждого отдельного пациента с сахарным диабетом достигнуть не удалось.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена АРОЕ:

- больные, имеющие аллели гена АРОЕ, располагающие к атеросклерозу (Е2, Е4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЩФ

- больные только с протективными аллелями (Е3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины

Во второй исследуемой группе обнаружена ассоциация аллельного варианта ТТ гена *eNOS* с ранним дебютом ИБС по сравнению с аллелями GG и GT (табл. 3). Регрессионный анализ выявил, что наличие полиморфного аллеля Т связано с более ранним развитием ишемической болезни сердца ($b=-2,54$, $p<0,05$).

Анализ средних дозировок периндоприла, необходимых для достаточного гипотензивного эффекта, у пациентов с разными аллельными вариантами гена *AGTR2* выявил, что у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG дозировки периндоприла

ниже, чем гомозигот по полиморфному варианту AA — в 1,3 раза (GG — $4,6\pm 1,9$ мг, AA — $6,2\pm 2,0$ мг, $p<0,05$).

Фармакогенетическое исследование *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* у пациентов, принимающие метопролол, позволило обнаружить, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧЧС: в 1,6 раза для *CYP2D6*10*, в 1,7 раза для *CYP2D6*4* (табл. 4).

Таким образом, наличие «медленных» аллельных вариантов GA и CT гена *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для GG и CC носителей

Таблица 2. Средние значения биохимических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени: расположенных (APOE 1) и нерасположенных (APOE 2) к атеросклерозу по аллелям APOE

Table 2. The average values of biochemical parameters in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: disposed (APOE 1) and undisposed (APOE 2) to atherosclerosis by the APOE alleles

Показатель/ Parameter	APOE 1, n=21 (M ± m)		APOE 2, n=39 (M ± m)	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
ОХ/Total cholesterol	6,1±0,2	5,0±0,2	5,9±0,2	5,1±0,2
ТГ/Triglycerides	2,8±0,3	2,5±0,3	2,1±0,2	1,9±0,2
ЛПВП/High density lipoprotein	0,9±0,04	1,2±0,03*	1,0±0,03	1,2±0,03*
ЛПНП/ Low density lipoprotein	3,5±0,2	2,8±0,2*	3,5±0,2	3,1±0,1*
ЛПОНП/ Very low density lipoproteins	1,4 ±0,1	1,4±1,3	1,0±0,07	1,1±0,1
КА/Coefficient of atherogenicity	5,2±0,5	3,8±0,2*	4,6±0,2	3,4±0,2*
HbA1c	8,0±0,4	6,9±0,3*	8,2±0,3	7,2±0,2*
БО/ Total bilirubin	17,6 ±1,8	14,8±1,2	18,7±1,2	16,5±0,9*
БП/ Direct bilirubin	4,8±0,6	3,4±0,3*	5,0±0,4	3,7±0,2*
АСТ/AST	30,0±3,2	22,2±1,1*	36,0±4,1	28,2±1,9*
АЛТ/ALT	32,7±3,6	21,1±1,4	40,5±5,6	29,9±2,9*
ЩФ/АР (Alkaline phosphatase)	205,1±14,48	192±10,5	219,9±11,0	228,8±8,8
Мочевина/Urea	5,7±0,4	4,6±0,7	5,5±0,2	4,6±0,2*

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении результатов до и после лечения (критерий Уилкоксона)/**Note:** * — $p<0,05$ when comparing results before and after treatment (Wilcoxon test)

Таблица 3. Возраст развития ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена *eNOS*

Table 3. Age of IHD development: stable and unstable angina, myocardial infarction depending on the polymorphism of the *eNOS* gene

Полиморфный вариант гена <i>eNOS</i> / Polymorphic variant of the <i>eNOS</i> gene	Возраст развития ИБС, лет/ Age of development of IHD	Значение t/ t value	p
GG	56,4±0,7*	2,25	0,03
GT	55,8±0,7**	2,46	0,02
TT	47,0±0,8*, **	-	-

Примечание: * — при сравнении GG с TT; ** — при сравнении GT с TT. Статистическая обработка проведена t-критерием Стьюдента/
Note: — * — when comparing GG with TT; ** — when comparing GT with TT. Statistical processing was carried out by Student's t-test

В третьей исследуемой группе установлено, что частота встречаемости полиморфизмов генов меняется в зависимости от стадийности ХСН (табл. 5). В частности, это прослеживается для полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675, *CYP1B2*: -344 и *NOS3*:

-786. При этом частота встречаемости полиморфизма гена *AGTR2*: 1675 наиболее значительна при 2А стадии (21,3%) по сравнению с 1 стадией ХСН. Выявленные изменения были связаны с изменением частоты гетерозиготы. При сравнении частоты

Таблица 4. Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения у носителей полиморфизмов *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*

Table 4. The difference in heart rate before and after administration of metoprolol depending on *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*

Ген/ Gen	Аллели/Alleles	Разница ЧСС/ Difference in heart rate, n=113	ЧСС до приема метопролола/ Heart rate before metoprolol administration
<i>CYP2D6*10</i>	Норма гомозигота/ Homozygote — norm (CC)	10,7±0,5*	76,0±1,9
	Гетерозигота/Heterozygote (CT)	16,8±0,7*	78,1±0,9
<i>CYP2D6*4</i>	Норма гомозигота/ Homozygote — norm (GG)	10,6±0,5**	76,1±1,5
	Гетерозигота/Heterozygote (GA)	17,9±0,7**	78,4±0,9

Примечание: *, ** p<0,05. Статистическая обработка проведена t-критерием Стьюдента/**Note:** — *, ** p<0,05. Student's t-test

Таблица 5. Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от стадии ХСН

Table 5. Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the stage of CHF

Полиморфизмы генов/ Gene polymorphisms	1 стадия/1 stage, n=40 (36,03%)	2А стадия/2A stage, n=47 (42,3%)	2Б стадия/2B stage, n=24 (21,6%)
<i>ADD1</i> : 1378	8 (20%)	11 (23,4%)	7 (29,2%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	-	-	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	8 (20%)	11 (23,4%)	6 (25%)
<i>AGT</i> : 704	30 (75%)	39 (82,9%)	20 (83,3%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	11 (27,5%)	16 (34,5%)	6 (25%)
- гетерозигота/heterozygote	19 (47,5%)	23 (48,9%)	14 (58,3%)
<i>AGT</i> : 521	11 (27,5%)	12 (25,5%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	1 (2,5%)	2 (4,2%)	2 (8,3%)
- гетерозигота/heterozygote	10 (25%)	10 (21,3%)	7 (29,2%)
<i>AGTR1</i> : 1166	13 (32,5%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	1 (2,5%)	1 (2,1%)	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	12 (30%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
<i>AGTR2</i> : 1675	15 (37,5%)	24 (51,1%)	11 (45,8%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
- гетерозигота/heterozygote	2 (5%)	10 (21,3%)*	9 (37,5%)**
<i>CYP1B2</i> : -344	27 (67,5%)	37 (78,7%)	19 (79,2%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	12 (25,5%)	4 (16,7%)
- гетерозигота/heterozygote	14 (35%)	25 (53,2%)	15 (62,5%)**
<i>GNB3</i> : 825	19 (47,5%)	23 (48,9%)	12 (50%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	4 (10%)	4 (8,5%)	-
- гетерозигота/heterozygote	15 (37,5%)	19 (40,4%)	12 (50%)
<i>NOS3</i> : -786	33 (82,5%)	39 (82,9%)	23 (95,8%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	23 (48,9%)	8 (33,3%)
- гетерозигота/heterozygote	20 (50%)	16 (34%)	15 (62,5%)#
<i>NOS3</i> : 894	18 (45%)	19 (40,4%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	4 (10%)	4 (8,5%)	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	14 (35%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)

Примечание: * — p<0,05 при сравнении 1 и 2А стадий ХСН, ** - p<0,05 при сравнении 1 и 2Б стадий ХСН, # — p<0,05 при сравнении 2А и 2Б стадий ХСН/
Note: * — p<0,05 when comparing CHF 1 and 2A, ** — p<0,05 when comparing CHF 1 and 2B, # — p<0,05 when comparing 2A and 2B of CHF stage

встречаемости полиморфизмов генов при 1 и 2Б стадии, результаты исследования показали высокую частоту полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675 (37,5%) и *CYP11B2*: -344 (62,5%) при тяжелой стадии ХСН. Можно предположить, что данные полиморфизмы генов отвечают за более неблагоприятное течение ХСН. Кроме того, при 2Б стадии увеличивается частота полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675 на 16,2% и *NOS3*: -786 на 28,5% по сравнению со 2А стадией ХСН ($p < 0,05$).

Таким образом, с нарастанием тяжести ХСН частота встречаемости полиморфизмов генов повышается и достигает максимальных значений при 2Б стадии. Это касается, прежде всего, полиморфизма гена *NOS3*: -786, который достоверно чаще встречался при более тяжелых проявлениях ХСН.

Также была изучена ассоциация полиморфизмов с благоприятным течением ХСН: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН в течение 1 года, отсутствие госпитализации в течение 1 года; и неблагоприятным вариантом: прогрессирование ХСН, увеличение стадии или функционального класса (ФК) ХСН в течение 1 года, наличие госпитализации в течение 1 года.

Наличие госпитализации было ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена *AGTR2*: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 32,2%, а отдельно для гетерозиготы на 31,1% ($p < 0,05$). Аналогичная направленность прослеживалась со стороны гетерозиготы полиморфизма гена *GNB3*: 825 на 26,9%.

Выявлены закономерности между показателями внутрисердечной гемодинамики и полиморфизмами генов. При неблагоприятных показателях ЭхоКГ наиболее часто отмечались полиморфизмы генов *AGT*: 704, *NOS3*: -786 и *GNB3*: 825. Данные полиморфизмы генов были связаны со сниженной ФВ ЛЖ (<50%), увеличением КДР (>57мм) и КСР (КСР > 44 мм) сердца, ТЗС ЛЖ (>12 мм) и ТМЖП (>12 мм). Статистически значимые данные были получены при ФВ ЛЖ и ТМЖП. Сниженная ФВ ЛЖ была ассоциирована с полиморфизмами генов *AGT*: 704 и *GNB3*: 825, повышение ТМЖП — с полиморфизмами генов *ADD1*: 1378 и *AGT*: 521 ($p < 0,05$). При увеличении размеров ЛП (>40 мм) отмечалась тенденция к увеличению частоты полиморфизма гена *AGT*: 521 на 16%.

В четвертой исследуемой группе: все пациенты исследования были разделены на две подгруппы: носители «дикого» (ТТ) варианта генотипа аллельного гена *SLCO1B1**5 — группа ТТ, и обладатели С аллели, ассоциированной с риском развития статин-индуцированной миопатии, в генотипе — группа ТС. Анализ показателей безопасности применения атор-

вастатина у выделенных по генетическому признаку групп, который включал биохимические показатели (КФК, АЛТ, АСТ), значения кистевой динамометрии, достоверных отличий не выявил.

При оценки маркеров плейотропных эффектов статинов у групп ТТ и ТС среднее значение маркера воспалительной реакции — интерлейкина 6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ($4,85 \pm 1,45$ пг/мл и $1,67 \pm 0,26$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Более низкий уровень интерлейкина 6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плейотропном) эффекте аторвастатина. Проведена оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная прямая связь между уровнем интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена *SLCO1B1**5 ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$). Таким образом, аллель С ассоциируется с дополнительным риском развития статин-индуцированной миопатии, из-за увеличения плазменной концентрации статина по сравнению с обладателем генотипа ТТ.

Обсуждение результатов

В ходе нашей работы удалось выявить ассоциации генов, участвующих в тонусе сосудистой стенки: *eNOS*, *AGT*, *AGTR2* с более тяжелым течением ХСН, с ранним развитием ИБС, с наличием неблагоприятных параметров гемодинамики. Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Гены, участвующие в регуляции РААС, также оказывают большое влияние регуляцию тонуса сосудистой стенки, в том числе с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [12, 13], пролиферации и апоптоза клеток [14, 15].

Таким образом, экспрессия данных генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при наличии их полиморфизмов, может значительно изменить как течение и скорость прогрессирования заболевания сердечно-сосудистой системы, так и динамический ответ на фармакотерапию [16].

Безопасность и эффективность применяемых препаратов также имела связь с наличием полиморфизмов генов как участвующих в метаболизме лекарств, так и ответственных за связь препарата с рецептором. Была обнаружена связь носительства «медленных аллелей» *CYP2D6* с более выраженным сниже-

нием ЧСС при приеме метопролола — у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧСС: в 1,6 раза для *CYP2D6*10*, в 1,7 раза для *CYP2D6*4*. Это является важным фактором в прогнозировании фармакодинамического ответа при титровании дозировок липофильного бета-блокатора. Таким образом, персонализированный подход к назначению метопролола при ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена *CYP2D6*. Наличие «медленных» аллельных вариантов GA и CT гена *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для GG и CC носителей.

Полиморфизм *AGTR2*, участвующего в процессах вазодилатации, также может быть ассоциирован с различным эффектом на терапию [17] — более выраженный фармакодинамический ответ у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена *AGTR2*, принимающих периндоприл и дозировки иАПФ, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG в 1,3 раза ниже, чем у гомозигот по полиморфному варианту AA.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена *APOE*:

- больные, имеющие аллели гена *APOE*, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЦФ
- больные только с протективными аллелями (E3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1* и осуществляющих захват статинов гепатоцитами [18, 19].

Показанием для применения фармакогенетического теста является прогнозирование развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. *SLCO1B1*5* (с.521Т>С, rs4149056) — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *SLCO1B1* (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующего в выведении статинов печенью в желчь) [20, 21].

Распределение генотипов по *SLCO1B1*5* в российской популяции по данным многих авторов, при-

мерно, представлено следующим образом: генотип ТТ — 61%, ТС — 32,5%, СС — 6,5% больных [22, 23]. Это говорит о частой встречаемости С-аллели гена *SLCO1B1* в российской популяции, в связи с чем у пациентов следует ожидать высокий риск развития миопатий при приеме статинов.

В результате нашей работы было выявлено, что носительство генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* не влияет на маркеры миопатии (КФК, болевой синдром, данные динамометрии) аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке 20,5±5,03 мг. В целом, выявление при фармакогенетическом тестировании варианта генотипа ТС и СС аллельного гена *SLCO1B1*5* может быть использовано для прогнозирования более выраженного плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина. Данный эффект сохраняется при совместном применении аторвастатина и амиодарона.

Таким образом, персонализированный подход к лечению пациентов с заболеваниями, связанными с нарушением липидного обмена, основанный на генетическом анализе, может позволить назначать более эффективную и безопасную фармакотерапию.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. JAMA 2001; 285: 2486-97.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3(28): 5-22.
Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 3(28): 5-22 [in Russian].
3. Daly A.K., Ballestri S., Carruli L. et al. Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 5(2): 253 — 263.
4. Тухватуллина Г.В., Спиридонов А.В., Гималетдинова И.А. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена. Вестник современной клинической медицины. 2013; Приложение 1.
Tuhvatullina G.V., Spiridonov A.V., Gimaletdinova I.A. Laboratory diagnosis of lipid metabolism disorders. Herald of modern clinical medicine. 2013; Annex 1 [in Russian].
5. Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Экология и сердечно-сосудистые заболевания. Экология человека. 2014; 5: 53-59
Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Ecology and cardiovascular diseases. Ecology of man. 2014; 5: 53-59 [in Russian].

6. Карпов Ю.А. Роль статинов в первичной и во вторичной профилактике инсульта. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013; 2: 2-9.
Karpov Yu.A. The role of statins in primary and secondary prevention of stroke. Atmosphere. Cardiology news. 2013; 2: 2-9 [in Russian].
7. Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Езов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»). Вестник современной клинической медицины. 2017; 1: 83-88.
Sokolov A.A., Alexandrova O.Yu., Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Ezhov M.V. Methodical recommendations for the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic lipid metabolism disorders in the subjects of the Russian Federation (a joint project of the National Society for the Study of Atherosclerosis and the Noncommercial Partnership «National Council of Experts on Rare Diseases»). Herald of modern clinical medicine. 2017; 1: 83-88 [in Russian].
8. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012; 10: 4-11.
Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. Clinical medicine. 2012; 10: 4-11 [in Russian].
9. Колопкова Т.А., Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Субботина В.Г. Метаболический синдром — пандемия XXI века. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 3: 130-134.
Kolopkova T.A., Blinova V.V., Skvortsov Yu.I., Subbotina V.G. Metabolic syndrome is a pandemic of the XXI century. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2008; 3: 130-134 [in Russian].
10. Поровский Я.В., Тетенов Ф.Ф. Коморбидность во врачебной практике. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 4(94): 5-10.
Porovskiy Ya.V., Tetenev F.F. Comorbidity in medical practice. Siberian medical review. 2015; 4 (94): 5-10 [in Russian].
11. Кукес В.Г., Сулейманов С.Ш., Сычев Д.А., Кирпичникова Н.В., Губва Т.Д., Никонов Е.Л., Игнатев И.В. Фармакогенетические аспекты. Дальневосточный медицинский журнал. 2006; 2: 107-110.
Kukes V.G., Suleimanov S.Sh., Sychev D.A., Kirpichnikova N.V., Gubva T.D., Nikonov E.L., Ignatov I.V. Pharmacogenetic aspects. Far Eastern Medical Journal. 2006; 2: 107-110 [in Russian].
12. Ming-Sheng Zhou, Ivonne H. Schulman, and Leopoldo Raij. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. Seminars in Nephrology 2004; 4(Pt24): 366-378.
13. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши». Consilium Medicum, 2007; 5(9): 36-44.
Perepetch N.B. Angiotensin II receptor antagonists in search of a «pharmacological niche». Consilium Medicum, 2007; 5 (9): 36-44 [in Russian].
14. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(1): 156-160.
15. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. Journal of Molecular Endocrinology 2003; 31: 359-372.
16. Хохлов А.Л., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Царева И.Н., Поздняков С.О. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов *eNOS* и *AGTR2* у пациентов с ИБС. Архивъ внутренней медицины. 2016; 3(29): 53-58.
Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Tsareva I.N., Pozdnyakov S.O. The clinical significance of polymorphic variants of *eNOS* and *AGTR2* genes in patients with ischemic heart disease. Archive of internal medicine. 2016; 3 (29): 53-58 [in Russian].
17. Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Могутова И.С., Комаров Д.П. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. Клиническая геронтология. 2015; 11-12: 66-70.
Pozdnyakov N.O., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Mogutova I.S., Komarov D.P. The importance of an integrated approach using genetic polymorphism and evaluation of drug interactions during ischemic heart disease. Clinical gerontology. 2015; 11-12: 66-70 [in Russian].
18. Dou Y., Zhu X., Wang Q., Tian X., Cheng J., Zhang E. Meta-Analysis of the *SLCO1B1* c.521T>C Variant Reveals Slight Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins. Ann. Lab. Med. 2015 May; 35(3): 329-35.
19. Hou Q., Li S., Li L., Li Y., Sun X., Tian H. Association Between *SLCO1B1* Gene *T521C* Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. Medicine (Baltimore). 2015 Sep; 94(37):e1268.
20. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). Москва. 2011; 25 с.
Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results (recommendations for practicing physicians). Moscow. 2011; 25 p. [in Russian].
21. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. Eur. J. Clin. Invest. 2015 Jul; 45(7): 745-54.
22. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н., Лимонова О.А. Распространенность полиморфного маркера гена *SLCO1B1* у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; апрель: 22.
Sirotkina A.M., Khokhlov A.L., Voronina E.A., Mogutov M.S., Dryazhenkova I.V., Tsareva I.N., Limonova O.A. The prevalence of the polymorphic marker of the *SLCO1B1* gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis. Cardiovascular therapy and prevention. 2013; april: 22 [in Russian].
23. Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиции персонализированной медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11(1): 31-35.
Solodun M.V., Yakushin S.S. Features of hypolipidemic therapy atorvastatin in myocardial infarction from the position of personalized medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11 (1): 31-35 [in Russian].