

ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ rs7412 ГЕНА APOE КАК МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ

© Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э.,
Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Целью исследования явилась оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, а также оценка риска развития ИБС среди жителей Центральной России с учетом носительства полиморфного варианта rs7412 гена APOE.

Материалы и методы. В фармакогенетическом исследовании участвовали 144 пациента с ИБС в возрасте от 40 до 70 лет, которые получали розувастатин в начальной дозе 5 мг/сутки с последующим повышением последовательно до 10-20-40 мг с целью достижения рекомендованных уровней липидов согласно национальным рекомендациям. Для оценки риска развития ИБС использовались 669 образцов ДНК, взятых от пациентов с ИБС и относительно здоровых лиц. Устанавливалось наличие ассоциаций между генотипом и гиполипидемическим эффектом розувастатина у больных ИБС методом линейного регрессионного анализа с внесением поправки на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) и дозу розувастатина, а также влияние генотипа на риск развития ИБС методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. Наличие генотипов С/Т и Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена APOE было связано со сниженным риском развития ИБС (OR=0.51 95% CI 0.30-0.87, P=0.013). Пациенты с ИБС, гомозиготные по вариантному аллелю rs7412, характеризовались более высокими стартовыми уровнями общего холестерина (ОХС) (P=0.049) в зависимости от ИМТ и возраста. Гиполипидемический эффект розувастатина лучше проявлялся среди пациентов с генотипом Т/Т в отношении ОХС по итогам 1 (P=0.0022) и 12 месяцев терапии (P=0.037), в отношении холестерина липопротеидов низкой плотности – по итогам 1 (P=0.0018) и 6 месяцев наблюдения (P=0.043).

Заключение. Установлена связь между носительством полиморфного варианта rs7412 гена APOE и гиполипидемическим эффектом розувастатина у пациентов с ИБС, а также риском развития ИБС среди жителей Центральной России.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; APOE; розувастатин; фармакогенетика; холестерин; липопротеиды низкой плотности; риск.

Кононов Станислав Игоревич – ассистент кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Маль Галина Сергеевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: MalGS@kursksmu.net

Чурилин Михаил Иванович – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: mpmi2@yandex.ru

Азарова Юлия Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии, зав. лабораторией биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Клёсова Елена Юрьевна – инженер-биотехнолог лаборатории биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1543-9230. E-mail: ecless@yandex.ru

Быканова Марина Алексеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: marina.bickanova@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич – д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

Сердечно-сосудистые заболевания распространены во всем мире, лидируя по количеству смертельных исходов. По данным 2017 г. только в России смертность от болезней системы кровообращения составляет 587,6 случаев на 100 000 человек населения [7]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний обращает на себя внимание ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой лежит преимущественно атеросклеротическое поражение коронарных сосу-

дов [15]. Ведущим фактором в развитии и прогрессировании атеросклероза являются нарушения липидного обмена [11]. Данный факт обуславливает существование рекомендованных для пациентов с ИБС уровней липидов плазмы крови, достижение которых снижает риски осложнений и замедляет прогрессирование заболевания [1]. Однако при лечении статинами не все пациенты достигают целевых показателей липидного обмена. При использовании

симвастатина до 31% пациентов [16] не достигают рекомендованных уровней липидов, ато-рвастатина – 23%-33% пациентов [16, 17]. Применение розувастатина сопровождается более высокой результативностью в отношении достижения целевых уровней липидов, тем не менее до 12.7% пациентов их не достигают, принимая во внимание даже достаточно длительную терапию, равную 12 месяцам [16]. Отсутствие достижения целевых уровней липидов, преимущественно общего холестерина плазмы крови (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с индивидуальными особенностями липидного обмена, а также метаболизма и распределения в организме гиполипидемических препаратов [9]. Учесть индивидуальные особенности пациента, то есть персонализировать терапию возможно с применением фармакогенетического тестирования, позволяющего прогнозировать возможную эффективность препарата [8]. Основным механизмом действия препаратов группы статинов является ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), что приводит к снижению уровня ХС ЛНП в крови. Данное действие реализуется как за счет снижения синтеза холестерина в гепатоцитах, так и за счет усиления захвата ЛНП гепатоцитами из крови. Усиленный эндоцитоз частиц ЛНП клетками печени вызван повышением экспрессии рецепторов к липопротеидам низкой плотности на поверхности клеток печени, вызванный падением концентрации холестерина внутри гепатоцита [23]. Таким образом, гены, вовлеченные в липидный обмен могут влиять на действие статинов, одним из таковых является ген *APOE*. Данный ген кодирует аполипопротеин Е, входящий в состав таких липидных частиц крови, как хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности и, образующиеся из последних, липопротеиды низкой плотности [23]. Продукты гена *APOE* представляют собой белки Е2, Е3 и Е4, которые синтезируются при носительстве определенных гаплотипов. Гаплотип $\epsilon 2$ включает в себя сочетание вариантного аллеля Т rs7412 и аллеля «дикого типа» Т rs429358 [9, 23]. Наличие белка Е2 способно усиливать гиполипидемический эффект статинов [12, 25]. Кроме того, носительство минорного аллеля полиморфного варианта rs7412 ассоциировано со снижением риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [10, 13]. Комплексных исследований, которые бы оценивали как риск развития ИБС при носительстве полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* среди жителей Центральной России, так и фармакогенетику розувастатина в отношении гиполипидемического эффекта у

пациентов с ИБС с учетом его носительства, ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, а также оценка риска развития ишемической болезни сердца среди жителей Центральной России с учетом носительства полиморфного варианта rs7412 гена *APOE*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В фармакогенетическом исследовании участвовали 144 пациента, жителя Центральной России, страдающие ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) по классификации канадского сердечно-сосудистого общества, с наличием дислипидемии первичного генеза, в возрасте 40-70 лет, женщины находились в состоянии менопаузы. Диагноз верифицирован клинически и по данным суточного электрокардиографического мониторинга. Средний возраст вовлеченных в исследование больных составил 60.3 ± 6.67 года ($M \pm$ стандартное отклонение), соотношение мужчин и женщин – 76% и 24% соответственно. Исключались пациенты с индивидуальной непереносимостью статинов, эндокринной патологией, повышенным уровнем печеночных трансаминаз (аспартат- и аланинаминотрансферазы) более 3 верхних границ нормы, креатинфосфокиназы более 5 верхних границ нормы, алкоголизмом, наличием миопатии или указания на ее развитие в анамнезе при приеме как статинов, так и других препаратов. Также исключались пациенты с хронической болезнью почек с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, пациенты со стенокардией напряжения IV ФК, нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью выше IIА стадии по Василенко-Стражеско.

Дизайн представлял собой открытое проспективное исследование. Пациентам назначался розувастатин в стартовой дозе 5 мг с последующим контролем гиполипидемического эффекта через 4 недели терапии. Критерием эффективности было достижение пациентами целевых показателей липидного обмена для больных очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений согласно Российским рекомендациям по лечению и профилактике нарушений липидного обмена [1]. При отсутствии достижения целевых уровней липидов крови (ОХС < 4.0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л) доза последовательно повышалась до 10-20-40 мг

в сутки, достижение целевых показателей контролировалось через каждые 4 недели после повышения дозы. Пациенты, достигшие целевых уровней, продолжали терапию на той дозе розувастатина, которая обеспечила достижение целевых показателей. При обработке полученных данных в качестве контрольных точек были приняты: 1 месяц терапии, 6 и 12 месяцев от начала исследования. Оценивалось наличие связи носительства полиморфного варианта rs7412 C>T гена *APOE* с выраженностью гиполлипидемического эффекта препарата. Кровь для определения уровней липидов плазмы крови забиралась натощак после 12-часового голодания. Уровни липидов (ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ)) определялись с помощью автоматического анализатора «Vitalab Flexor E» (Нидерланды), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда [1, 14] при условии уровня ТГ, не превышавшего 4.5 ммоль/л.

Для оценки ассоциаций исследованного генетического варианта с риском развития ИБС у жителей Центральной России дополнительно использовались образцы ДНК из НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, взятые от пациентов с ИБС и относительно здоровых лиц, не имевших клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний (всего 669 человек) [2, 3, 5, 6, 18, 19, 20, 22]. Группы больных и здоровых не отличались по полу и возрасту. Для молекулярно-генетических исследований производился забор крови объемом 5 мл в пробирки с 0,5М ЭДТА. Экстракция ДНК осуществлялась стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом [4]. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США), после чего ДНК разводили, аликвотировали и замораживали при температуре -20°C до этапа генотипирования. Генотипирование проводилось по технологии iPLEX мультиплексным генотипированием на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США).

Характер распределения полученных данных устанавливался согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Ассоциации исследованного полиморфного варианта с показателями липидного обмена и динамикой их изменений устанавливались методом линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина. В связи с распределением, отличным от нормального, данные подвергались трансформации. Уровни статистической значимости приведены для расчетов с трансформированными переменными. Ас-

социации генотипов с риском развития ИБС оценивались по показателю отношения шансов (OR). OR=1 интерпретировалось как отсутствие ассоциации генотипа с риском развития ИБС; OR>1 свидетельствовало о повышенном риске болезни, тогда как OR<1 – о пониженном риске развития патологии. Отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95% CI) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на кофакторы (пол, возраст). Для расчетов методами логистического и линейного регрессионного анализа использовался статистический пакет SNPStats [24]. При установлении ассоциаций тестировались генетические модели: доминантная, рецессивная, сверхдоминантная, кодоминантная, Log-аддитивная.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За общее время наблюдения (12 месяцев) 94% пациентов достигли целевых показателей ХС ЛНП. Большинству больных достижение целевых уровней обеспечило применение розувастатина в дозе 10-20 мг в сутки.

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с риском развития ишемической болезни сердца среди жителей Центральной России. Результаты представлены в таблице 1. Снижение риска ИБС было характерно для носителей вариантного аллеля Т (доминантная модель).

Оценивалась связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* со стартовыми уровнями липидов (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты представлены в таблице 2.

Среди представленных стартовых уровней липидов плазмы крови полиморфный вариант был ассоциирован только с уровнем общего холестерина в зависимости от возраста и ИМТ – более высокий уровень ОХС у гомозигот Т/Т (рецессивная модель) имел место среди пациентов от 60 лет и старше и у лиц с ожирением 1 степени.

Устанавливалась связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с динамикой уровней липидов у больных ИБС при лечении розувастатином. Результаты представлены в таблице 3.

С учетом проведенного анализа, гомозиготы по минорному аллелю Т характеризовались более выраженным снижением уровня общего холестерина (по итогам 1 и 12 месяцев терапии). Эффект по прошествии 12 месяцев терапии зависел от ИМТ и дозы – проявлялся в группе пациентов с ожирением 1 степени и среди больных, получавших розувастатин в дозе 20 мг.

Таблица 1
Table 1

Частоты генотипов полиморфного варианта rs7412 гена APOE у пациентов, страдающих ИБС и здоровых жителей Центральной России

The frequencies of genotypes of the polymorphic rs7412 in APOE gene in patients with ischemic heart disease and healthy individuals in Central Russia

Ген (SNP) Gene (SNP)	Генотип Genotype	Здоровые (n=108), n (%) ¹ Healthy (n=108), n (%) ¹	Больные (n=561), n (%) ¹ Ischemic heart disease (n=561), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P
APOE rs7412	C/C	80 (74.1%)	474 (84.5%)	1.00	0.013
	C/T	25 (23.1%)	74 (13.2%)	0.51 (0.30-0.87)	
	T/T	3 (2.8%)	13 (2.3%)	0.56 (0.15-2.13)	

Примечание: ¹ – абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами; ² – отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст.

Note: ¹ – absolute number and % of patients with presented genotypes, ² – odds ratio (95% confidence interval) adjusted for gender and age.

Таблица 2
Table 2

Связь полиморфного варианта rs7412 гена APOE со стартовыми уровнями липидов плазмы крови у пациентов с ИБС

Association of rs7412 variant in APOE gene with initial lipid levels in ischemic heart disease patients

Ген (SNP) Gene (SNP)		APOE (rs7412)		
Генотипы Genotypes		C/C	C/T	T/T
Частоты генотипов Genotype frequencies	N	120	21	3
	%	83.3	14.6	2.1
ОХС TC	Me (Q1-Q3)	5.9 (5.65-6.31)	6.1 (5.7-6.4)	6.52 (5.15-7.6)
	$P_{кор}^*$	0.049		
	P_{adj}^*			
ХС ЛНП LDL-C	Me (Q1-Q3)	4.02 (3.2-4.47)	4.29 (4.08-4.58)	4.61 (2.99-5.63)
	$P_{кор}^*$	0.064		
	P_{adj}^*			
ХС ЛВП HDL-C	Me (Q1-Q3)	1.04 (0.95-1.15)	1.01 (0.93-1.2)	1.1 (1.06-1.32)
	$P_{кор}^*$	0.3		
	P_{adj}^*			
ТГ TG	Me (Q1-Q3)	1.74 (1.59-1.9)	1.6 (1.36-1.85)	1.87 (1.81-2.03)
	$P_{кор}^*$	0.19		
	P_{adj}^*			

Примечание: * – уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Note: * – statistical significance level adjusted for gender, age, body mass index; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides.

Наличие генотипа Т/Т было ассоциировано и с более выраженным гиполипидемическим эффектом в отношении ХС ЛНП (по итогам 1 и 6 месяцев терапии). Эффект по прошествии 6 месяцев терапии зависел от возраста и дозы препарата – регистрировался среди лиц в возрасте от 60 лет и получавших препарат в дозе 20 мг. Ассоциаций генотипа по полиморфному

варианту rs7412 с динамикой изменения уровней ХС ЛВП и ТГ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином в настоящем исследовании установлено не было.

Ген APOE кодирует аполипопротеин Е, который входит в состав хиломикрон, ЛОНП и образующихся из них ЛНП, и обеспечивает клиренс данных частиц, взаимодействуя с рецепто-

Таблица 3
Table 3

Связь полиморфного варианта rs7412 гена APOE
с динамикой изменения уровней липидов плазмы крови у больных ИБС при лечении розувастатином
Association of rs7412 variant in APOE gene with changes of lipid levels in ischemic heart disease patients treated with Rosuvastatin

Ген (SNP) Gene (SNP)		APOE (rs7412)			
Генотипы Genotypes		C/C	C/T	T/T	
Частоты генотипов Genotype frequencies		N	120	21	3
		%	83.3	14.6	2.1
Δ ОХС Δ TC	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.93 (-1.59--0.53)	-1.06 (-1.74--0.85)	-3.0 (-3.29--1.54)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.0022^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.12 (-2.55--1.6)	-2.37 (-2.79--1.56)	-3.31 (-3.94--1.85)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.06 ^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.28 (-2.8--1.92)	-2.6 (-2.76--1.45)	-3.1 (-4.49--1.88)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.037^R		
Δ ХС ЛНП Δ LDL-C	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.93 (-1.54--0.58)	-1.24 (-1.65--0.75)	-3.04 (-3.63--1.03)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.0018^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.16 (-2.69--1.53)	-2.5 (-2.96--1.16)	-3.07 (-4.04--1.69)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.043^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.27 (-2.76--1.6)	-2.62 (-2.81--1.17)	-2.92 (-4.18--1.53)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.056 ^R		
Δ ХС ЛВП Δ HDL-C	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.07 (-0.01-0.19)	0.07 (-0.01-0.12)	0.04 (0.03-0.08)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.41 ^{Log-AD}		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.13 (0-0.27)	0.1 (0.01-0.22)	0.04 (0.02-0.12)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.42 ^{OD}		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.17 (0.03-0.31)	0.07 (-0.07-0.24)	-0.07 (-0.45-0.11)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.21 ^{Log-AD}		
Δ TG Δ TG	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.05 (-0.25-0.01)	-0.1 (-0.3--0.01)	-0.65 (-0.73--0.57)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.38 ^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.18 (-0.5--0.06)	-0.19 (-0.5--0.07)	-0.63 (-1.0--0.05)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.75 ^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.24 (-0.62--0.08)	-0.21 (-0.77--0.07)	-0.54 (-0.65-0.22)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.39 ^{Log-AD}		

Примечание: * – уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела; в надстрочном индексе указана генетическая модель: R – рецессивная, OD – сверхдоминантная, Log-AD – Log-аддитивная.

Note: * – statistical significance level adjusted for gender, age, body mass index; TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides; the superscript specifies genetic model: R – recessive, OD – overdominant, Log-AD – Log-additive.

ром к ЛНП [9, 23]. Наличие в генотипе минорного аллеля Т полиморфного варианта этого гена rs7412 (в сочетании с аллелем Т «дикого» типа rs429358, что формирует гаплотип $\epsilon 2$) определяет синтез изоформы E2, которая обладает сниженной аффинностью по отношению к ЛНП-рецептору. Это приводит к снижению захвата печенью липидных частиц, богатых триглицеридами, вследствие чего повышается экспрессия рецепторов к ЛНП на поверхности гепатоцитов и, следовательно, повышается катаболизм частиц ЛНП и снижается их концентрация в крови [13].

В настоящем исследовании было выявлено снижение риска ИБС у носителей вариантного аллеля Т, что согласуется с литературными данными, где, кроме риска развития ИБС, данный вариант ассоциирован со снижением риска инфаркта миокарда. Функциональный эффект полиморфизма выражается в виде более низкого уровня аполипопротеина В (АпоВ) у носителей аллеля Т, более низким соотношением АпоВ/АпоА1 [10, 13]. При использовании гиполипидемической терапии розувастатином нами был выявлен более выраженный гиполипидемический эффект у гомозигот по редкому аллелю (Т/Т) rs7412 гена *APOE* (в отношении динамики ОХС и ХС ЛНП), что подтверждается литературными данными в отношении розувастатина [12]. Данное влияние генотипа отражает общность функционального эффекта указанного полиморфизма в отношении не только розувастатина, но и других представителей данной группы препаратов, в частности аторвастатина. Носители вариантного аллеля Т демонстрируют более выраженное ингибирование синтеза холестерина [21].

Таким образом, по итогам проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

В настоящем исследовании была выявлена ассоциация генотипов С/Т и Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE* со сниженным риском развития ИБС в популяции жителей Центральной России.

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК носительство генотипа Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE* было ассоциировано с более высоким уровнем общего холестерина до применения гиполипидемической терапии среди лиц с ожирением 1 степени в возрасте от 60 лет.

При лечении розувастатином пациенты с ИБС, гомозиготные по минорному аллелю (Т/Т) по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE*, демонстрировали более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина в отноше-

нии динамики общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в сравнении с носителями генотипов С/С и С/Т.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В соответствии с Хельсинкской декларацией было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в настоящем исследовании; дизайн одобрен региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 5 от 11.05.2015 г.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кононов С.И. – написание статьи, разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, реализация клинических и молекулярно-генетических методов исследования, статистическая обработка данных; Маль Г.С. – руководство фармакологической частью исследования, Чурилин М.И. – определение параметров липидного спектра, Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А. – генотипирование, Полоников А.В. – руководство генетической частью исследования, статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Грацианский Н.А., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Денисенко А.Д., Драпкина О.М., Ежов М.В., Ерегин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Мартынов А.И., Мишланов В.Ю., Небиеридзе Д.В., Никитин Ю.П., Ойроткинова О.Ш., Перова Н.В., Покровский С.Н., Рогоза А.Н., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Симерзин В.В., Смоленская О.Г., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В., Титов В.Н., Чазова И.Е., Шалаев С.В., Щербакова М.Ю. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4(6-S1): 2-32 [Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Galyavich A.S., Gratsianskiy N.A., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Denisenko A.D., Drapkina O.M., Ezhov M.V., Eregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kukharchuk V.V.,

- Lyakishev A.A., Martynov A.I., Mishlanov V.Yu., Nebiyeridze D.V., Nikitin Yu.P., Oynotkinova O.SH., Perova N.V., Pokrovskiy S.N., Rogoza A.N., Semanova A.E., Sergiyenko I.V., Simerzin V.V., Smolenskaya O.G., Solov'yeva E.Yu., Susekov A.V., Titov V.N., Chazova I.E., Shalayev S.V., Shcherbakova M.Yu. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 4(6-S1): 2-32 (in Russ.)
2. Бушуева О.Ю., Булгакова И.В., Иванов В.П., Полоников А.В. Ассоциация полиморфизма E158K гена флавиновой монооксигеназы 3 с риском развития ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(6): 754-757 [Bushueva O.Y., Bulgakova I.V., Ivanov V.P., Polonikov A.V. Association of Flavin Monooxygenase Gene E158K Polymorphism with Chronic Heart Disease Risk. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(6): 754-757 (in Russ.)]
 3. Звягина М.В., Маль Г.С., Бушуева О.Ю., Алыменко М.А., Быканова М.А., Летова И.М., Грибовская И.А., Чурносоев М.И., Солодилова М.А., Полоников А.В. Оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от генотипов липопротеинлипазы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016; 79(1): 15-19. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-1-15-19. [Zvyagina M.V., Mal' G.S., Bushueva O. Yu., Alymenko M.A., Bykanova M.A., Letova I.M., Gribovskaya I.A., Churnosov M.I., Solodilova M.A., Polonikov A.V. Estimating the Effectiveness of Hypolipidemic Therapy with Rosuvastatin in Patients with Coronary Heart Disease Depending on the Genotype of Lipoprotein Lipase. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016; 79(1): 15-19 (in Russ.)]
 4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. Москва: Мир, 1984. 480 с. [Maniatis T., Frich E., Sembruk Dzh. *Methods of genetic engineering. Molecular cloning*. Moscow: Mir, 1984. 480 p.]
 5. Полоников А.В., Иванов В.П., Солодилова М.А. Промоторный полиморфизм -1293G>C гена CYP2E1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 155(6): 695-698 [Polonikov A.V., Ivanov V.P., Solodilova M.A. CYP2E1 gene promoter polymorphism -1293G>C increases the risk of essential hypertension in men with alcohol abuse. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 155(6): 695-698 (in Russ.)]
 6. Полоников А.В., Ушачев Д.В., Шестаков А.М., Иванов В.П., Солодилова М.А., Кононенко Е.К., Кожухов М.А., Колесникова О.Е., Ивакин В.Е., Катаргина Л.Н., Кабанина В.А., Куприянова Я.С., Тевс Д.С. Полиморфизм Gly460Trp гена α -аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции. *Кардиология*. 2011; 51(10): 33-38 [Polonikov A.V., Ushachev D.V., Shestakov A.M., Ivanov V.P., Solodilova M.A., Kononenko E.K., Kozhukhov M.A., Kolesnikova O.E., Ivakin V.E., Katargina L.N., Kabanina V.A., Kupriyanova Ya.C., Tevs D.S. Polymorphism Gly460Trp of Alpha-Adducin Gene and Predisposition to Essential Hypertension. The Role of Gene-Environment Interactions in the Development of the Disease in Russian Population. *Kardiologiya*. 2011; 51(10): 33-38 (in Russ.)]
 7. *Российский статистический ежегодник 2018*. Москва: Росстат, 2018. 694 с. [*Russian statistical yearbook 2018*. Moscow: Rosstat, 2018. 694 p.]
 8. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(6): 698-700 [Sychev D.A., Shuev G.N., Prokofiev A.B. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 698-700 (in Russ.)]
 9. Alfonsi J.E., Hegele R.A., Gryn S.E. Pharmacogenetics of Lipid-Lowering Agents: Precision or Indecision Medicine? *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18(5): 24. DOI: 10.1007/s11883-016-0573-6.
 10. Anand S.S., Xie C., Paré G., Montpetit A., Rangarajan S., McQueen M.J., Cordell H.J., Keavney B., Yusuf S., Hudson T.J., Engert J.C.; INTERHEART Investigators. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(1): 16-25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.813709.
 11. Blackburn H. Invited Commentary: 30-Year Perspective on the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(11): 1143-1147. DOI: 10.1093/aje/kwx071.
 12. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5(2): 257-264. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144.
 13. Dergunov A.D. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies *Biomed Pharmacother*. 2011; 65(8): 597-603. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.04.003.
 14. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6): 499-502
 15. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974; 34(1): 48-55.
 16. Harley C.R., Gandhi S.K., Heien H., McDonough K., Nelson S.P. Lipid levels and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in diabetic patients: rosuvastatin compared with other statins in usual care.

- Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(5): 669-676. DOI: 10.1517/14656566.9.5.669.
17. Kirac D., Bayam E., Dagdelen M., Gezmis H., Sarikaya S., Pala S., Altunok E.C., Genc E. HMGCR and ApoE mutations may cause different responses to lipid lowering statin therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017; 63(10): 43-48. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.10.6.
 18. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., Sirotina S., Ponomarenko I., Bocharova A., Vagaytseva K., Stepanov V., Bushueva O., Churnosov M., Solodilova M. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017; 627: 451-459. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004.
 19. Polonikov A.V., Ivanov V.P., Solodilova M.A., Khoroshaya I.V., Kozhuhov M.A., Ivakin V.E., Kataragina L.N., Kolesnikova O.E. A common polymorphism G-50T in cytochrome p450 2J2 gene is associated with increased risk of essential hypertension in a Russian population. *Dis Markers*. 2008; 24(2): 119-126.
 20. Polonikov A.V., Vialykh E.K., Churnosov M.I., Illig T., Freidin M.B., Vasileva O.V., Bushueva O.Yu., Ryzhaeva V.N., Solodilova M.A. The C718T polymorphism in the 3-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2012; 35(5): 507-512. DOI: 10.1038/hr.2011.213.
 21. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A., Barnes M.R., Li X., Warren H.R., Chasman D.I., Zhou K., Arsenault B.J., Donnelly L.A., Wiggins K.L., Avery C.L., Griffin P., Feng Q., Taylor K.D., Li G., Evans D.S., Smith A.V., de Keyser C.E., Johnson A.D., de Craen A.J., Stott D.J., Buckley B.M., Ford I., Westendorp R.G., Slagboom P.E., Sattar N., Munroe P.B., Sever P., Poulter N., Stanton A., Shields D.C., O'Brien E., Shaw-Hawkins S., Chen Y.D., Nickerson D.A., Smith J.D., Dubé M.P., Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Kastelein J.J., McKeigue P.M., Betteridge J., Neil A., Durrington P.N., Doney A., Carr F., Morris A., McCarthy M.I., Groop L., Ahlqvist E.; Welcome Trust Case Control Consortium, Bis J.C., Rice K., Smith N.L., Lumley T., Whitsel E.A., Stürmer T., Boerwinkle E., Ngwa J.S., O'Donnell C.J., Vasani R.S., Wei W.Q., Wilke R.A., Liu C.T., Sun F., Guo X., Heckbert S.R., Post W., Sotoodehnia N., Arnold A.M., Stafford J.M., Ding J., Herrington D.M., Kritchevsky S.B., Eiriksdottir G., Launer L.J., Harris T.B., Chu A.Y., Giulianini F., MacFadyen J.G., Barratt B.J., Nyberg F., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., Hofman A., Rivadeneira F., Emilsson V., Franco O.H., Ridker P.M., Gudnason V., Liu Y., Denny J.C., Ballantyne C.M., Rotter J.L., Adrienne Cupples L., Psaty B.M., Palmer C.N., Tardif J.C., Colhoun H.M., Hitman G., Krauss R.M., Wouter Jukema J., Caulfield M.J. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014; 5: 5068. DOI: 10.1038/ncomms6068.
 22. Sirotina S., Ponomarenko I., Kharchenko A., Bykanova M., Bocharova A., Vagaytseva K., Stepanov V., Churnosov M., Solodilova M., Polonikov A. A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Dis Markers*. 2018; 2018: 5812802. DOI: 10.1155/2018/5812802.
 23. Soko N.D., Masimirembwa C., Dandara C. Pharmacogenomics of Rosuvastatin: A Global (Global+Local) African Perspective and Expert Review on a Statin Drug. *OMICS*. 2016; 20(9): 498-509. DOI: 10.1089/omi.2016.0114.
 24. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15): 1928-1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
 25. Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S., Paciga S.A., Hinds D.A., Cox D.R., Hovingh G.K., Kastelein J.J. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(2): 173-181. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062.

Поступила в редакцию 27.11.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В. Полморфный вариант rs7412 гена *APOE* как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):5-13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01.

POLYMORPHIC RS7412 IN *APOE* GENE AS A PREDICTOR OF ISCHEMIC HEART DISEASE RISK AND EFFECTIVENESS OF ROSUVASTATIN THERAPY

© Kononov S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the hypolipidemic therapy with Rosuvastatin in patients, suffering from ischemic heart disease (IHD), II-III class stable angina, and to estimate the risk of IHD development among the inhabitants of Central Russia taking into account carriers of *APOE* rs7412 gene variant.

Materials and methods. We participated 144 patients in pharmacogenetic study, aged 40-70 years, who were prescribed Rosuvastatin in initial dose 5 mg daily with gradual increase up to 10-20-40 mg to attain the target lipid levels in accordance with national recommendations. To estimate IHD risk we used 669 DNA samples, taken from IHD patients and relatively healthy individuals. We estimated the association between genotype and hypolipidemic effect of Rosuvastatin in IHD patients using linear regression, corrected by sex, age, body mass index (BMI), and Rosuvastatin dose. The influence of genotype on IHD risk was estimated using logistic regression.

Results. The presence of *APOE* rs7412 C/T and T/T genotypes was associated with decreased IHD risk (OR=0.51 95% CI 0.30-0.87, $P=0.013$). IHD patients, being homozygotes in rs7412 had higher initial total cholesterol (TC) levels ($P=0.049$) in interaction with age and BMI. T/T genotype was associated with increased response to Rosuvastatin in terms of TC in 1 month ($P=0.0022$) and 12 months of therapy ($P=0.037$), and in terms of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 1 ($P=0.0018$) and 6 months ($P=0.043$).

Conclusion. We have found the association between *APOE* rs7412 polymorphism and hypolipidemic effect of Rosuvastatin in IHD patients, and IHD risk in inhabitants of Central Russia.

Keywords: Rosuvastatin; CAD; *APOE*; ischemic heart disease; pharmacogenetics; risk; LDL-C; cholesterol.

Kononov Stanislav I. – Assistant of Pharmacology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru (correspondence author)

Mal Galina S. – DM, Professor, Head of Pharmacology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: MalGS@kursksmu.net

Churilin Mikhail I. – Assistant of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: mpmi2@yandex.ru

Azarova Yulia E. – PhD in Medicine, Associate Professor of Biochemistry Department, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Klyosova Elena Yu. – Biotechnology Engineer of Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1543-9230. E-mail: ecless@yandex.ru

Bykanova Marina A. – PhD in Biology, Junior Researcher of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Assistant of Biology, Medical Genetics and Ecology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: marina.bickanova@yandex.ru

Polonikov Alexey V. – DM, Professor, Professor of Biology, Medical Genetics and Ecology Department; Director of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

In accordance with the Declaration of Helsinki, voluntary informed consent was obtained from patients to participate in

this study; the design was approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 5 of 11.05.2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Kononov S.I. – writing the manuscript, developing the research concept and design, data analyzing and interpreting, implementing the clinical and molecular genetic research methods, statistical data analysis; Mal G.S. – guidance of the pharmacological part of the study, Churilin M.I. – determination of lipid spectrum parameters, Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A. – genotyping, Polonikov A.V. – guidance of the genetic part of the study, statistical data analysis.

Received 27.11.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Kononov S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V. Polymorphic rs7412 in *APOE* gene as a predictor of ischemic heart disease risk and effectiveness of Rosuvastatin therapy. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):5–13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01.