DOI: 10.17117/na.2016.09.02.100

<http://ucom.ru/doc/na.2016.09.02.100.pdf>

Поступила (Received): 03.09.2016

**Маль Г.С., Лазарева И.А., Кононов С.И.,
Грибовская И.А., Кувшинова Ю.А.
Роль генетического полиморфизма в
формировании лекарственного ответа у
больных ИБС в условиях инфекции**

**Mal G.S., Lazarev I.A., Kononov S.I.,
Gribovskaya I.A., Kuvshinova Yu.A.
The role of genetic polymorphism in the
development of drug-response in patients with
ischemic heart disease in terms of infection**

В статье рассмотрены аспекты влияния полиморфизма гена белка-переносчика эфиров холестерина на эффективность гиполипидемической терапии. Крупномасштабные геномные исследования обнаружили более значимую корреляцию между полиморфизмами. Розувастатин показал значительный гиполипидемический эффект в отношении всех исследованных показателей липидного обмена уже на 12 неделе лечения. Что касается, влияния острого инфекционного процесса на течение ИБС, нами выявлен факт дестабилизации атеросклеротической бляшки, обусловленный хроническим воспалением, имеющим место при атеросклерозе, что приводит к прогрессированию ишемии у данных пациентов

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, гиперлипидемия, белок-переносчик эфиров холестерина

Маль Галина Сергеевна

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Лазарева Ирина Алексеевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

The article deals aspects of the impact of gene polymorphism ester transfer – protein on the effectiveness of cholesterol lowering therapy. Rosuvastatin showed a significant lipid-lowering effect in respect of all the studied parameters of lipid metabolism is already at 12 weeks of treatment. As for the effects of acute infection on the course of coronary artery disease, we have revealed the destabilization of atherosclerotic plaque caused by chronic inflammation, occurring in atherosclerosis, which leads to the progression of ischemia in these patients

Key words: coronary heart disease, inflammation, hyperlipidemia, ester transfer-protein cholesterol

Mal Galina Sergeevna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of
Department
Kursk state medical university
Kursk, K. Marx st., 3

Lazareva Irina Alekseevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Kursk state medical university
Kursk, K. Marx st., 3

Кононов Станислав Игоревич

Ассистент

Курский государственный медицинский
университет

г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Kononov Stanislav Igorevich

Assistant

Kursk state medical university

Kursk, K. Marx st., 3

Грибовская Ирина Александровна

Ассистент

Курский государственный медицинский
университет

г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Gribovskaya Irina Alexandrovna

Assistant

Kursk state medical university

Kursk, K. Marx st., 3

Кувшинова Юлия Анатольевна

Студент

Курский государственный медицинский
университет

г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Kuvshinova Julia Anatolevna

Student

Kursk state medical university

Kursk, K. Marx st., 3

Основным белком, участвующим в метаболизме липидов и обеспечивающим обратный транспорт ХС, является белок-переносчик ЭХ – СЕТР. Функциональная активность СЕТР заключается в переносе ЭХ от ХС ЛВП к атерогенным ЛП (ХС ЛПП, ХС ЛОНП, ХС ЛНП), что ведет к снижению уровня ХС ЛВП. В то же время происходит обратный перенос ТГ в направлении от ХС ЛНП, ХС ЛОНП к ХС ЛВП [6].

СЕТР, как участник липидного обмена, обладает двойственной функцией и может проявлять как анти-, так и проатерогенные свойства. Во-первых, проатерогенные свойства СЕТР выражаются в снижении переноса ЭХ от ХС ЛВП к печеночному рецептору B1 (SR-B1) по прямому пути обратного транспорта холестерина, и в увеличении тока ЭХ через атерогенные ХС ЛОНП, ХС ЛПП и ХС ЛНП. Во-вторых, при постпрандиальной гипертриглицеридемии активируется перенос ТГ от ХС ЛОНП к ХС ЛВП, что ведет к образованию обогащенных ТГ ХС ЛВП с последующей редукцией их размера и интенсивной экскрецией почками [3]. Тем не менее, СЕТР может проявлять антиатерогенные свойства, т.к. содействует передачи ЭХ к печени через непрямой путь RST, осуществляемый преимущественно через активацию печеночного ХС ЛНП-рецептора. Направленность и степень влияния СЕТР на ЛО зависят не только от корригируемых факторов, таких как, например, концентрация свободных жирных кислот, образованных в результате гидролиза пищевых ТГ, но и генетически детерминированы.

Интересным фактором является поддержание местного воспаления в атеросклеротической бляшке с активацией клеток эндотелия и индукцией экспрессии молекул адгезии, протромботической активности эндотелия про- и противовоспалительными цитокинами [1,4].

Существуют предположения о влиянии активации системы интерлейкинов при развитии инфекционных процессов в организме на течение хронического воспаления в атеросклеротической бляшке [2,5]. Тем самым заслуживает внимания изучение влияния инфекционного заболевания на течение ишемической болезни сердца и приверженности к лечению.

Цель исследования - провести сравнительную оценку эффективности гиполипидемической коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами синтеза холестерина (розувастатин в дозе 10мг/сут) у больных ИБС с атерогенной гиперлипидемией в сочетании с острым инфекционным заболеванием с учетом фармакогенетических принципов

Материалы и методы. Под наблюдение взято 60 пациентов, находящихся на госпитализации в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больнице имени Н.А. Семашко» и в кардиологическом отделении ОБУЗ «Курская городская больница № 1 имени Н.С. Короткова».

Результаты исследования и их обсуждение.

В момент заболевания ОРВИ наблюдается статистически значимое повышение ХС ЛНП и снижение ХС ЛВП при постоянном приеме розувастатина в дозе 10 мг в сутки, тем самым свидетельствуя об его неэффективности при сопутствующем инфекционном процессе. К 24 неделе наблюдения за инфекционными больными зафиксировано выраженное снижение уровня ОХ, ХС ЛПН на фоне повышения уровня ХС ЛВП, доказывающее наличие гиполипидемического эффекта при использовании данного препарата для лечения пациентов с атерогенными гиперлипидемиями на фоне ОРВИ.

Анализ результатов показал у пациентов без сопутствующего инфекционного процесса возможность получения статистически достоверного гипохолестеринемического эффекта ($p < 0,05$) при фармакологической коррекции розувастатином в дозе 10 мг в сутки.

Затем нами проведена оценка влияния частого полиморфизма гена белка-переносчика ЭХ (*CETP*) – одного из ключевых ферментов в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, на эффективность лечения больных розувастатином. Так, на фоне гиполипидемической терапии розувастатином у гомозигот +279AA у всех обследованных пациентов достигнуты целевые уровни холестерина, что выражается в преобладании ХС ЛВП уже на 2 неделе и в течение всего периода исследования сравнительно с носителями других генотипов. Достоверных различий в динамике изменений липидного спектра у носителей аллеля +279AA у больных с вирусной инфекцией не было выявлено. Полученные результаты сопоставимы с данными генотипами среди больных.

Выводы

У больных ИБС была обнаружена приверженность к монотерапии розувастатином 10мг/сут; тогда как в условиях острого инфекционного процесса ответ на гиполипидемическую терапию менее выражен.

Носительство генотипа +279AA по полиморфизму *CETP*Taq1B ассоциировано с большей эффективностью розувастатина 10 мг/сут по сравнению с носителями генотипов +279GG и GA.

В условиях острого инфекционного процесса носительство данных генотипов не определяет различий в выраженности достижения целевых уровней липидного спектра.

Нами установлено влияние функционально значимого полиморфизма гена белка-переносчика ЭХ на изменение показателей липидного обмена, что

может косвенно указывать на вовлеченность данного гена в патогенез гиперлипидемий у обследованных нами больных ИБС.

Список используемых источников:

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Профилактическая медицина. 2013. № 5. С. 9–19.
2. Жилыева Ю.А. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами // Человек и его здоровье. 2013. № 4. С. 68–75.
3. Маль Г.С., Звягина М.В., Грибовская И.А. Влияние генетических маркеров на эффективность гиполлипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперлипидемией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10 С. 101–102.
4. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // Тер арх 2014. (1).4. С. 78–82.
5. Салахова Г.М. Клинико- диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск. 2010. С. 25.
6. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk / D.C. Goff et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 25. P. 2935–2959.

© 2016, Маль Г.С., Лазарева И.А., Кононов С.И.,
Грибовская И.А., Кувшинова Ю.А.

Роль генетического полиморфизма в формировании
лекарственного ответа у больных ИБС в условиях
инфекции

© 2016, Mal G.S., Lazarev I.A., Kononov S.I.,
Gribovskaya I.A., Kuvshinova Yu.A.

The role of genetic polymorphism in the development
of drug-response in patients with ischemic heart
disease in terms of infection