Маль Г.С., Полякова О.В.

*Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия*

doi: 10.18411/lj-31-01-2017-3-03

idsp 000001:lj-31-01-2017-3-03

Полиморфизм генов *setp*, *NOS3* в подборе индивидуальных доз розувастатина у больных ИБС

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. Ежегодно в России от заболеваний органов кровообращения умирает более миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тыс. населения). В 2014г 57% всех смертей пришлось на долю сердечно-сосудистых заболеваний. Причем стандартизованные показатели смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний превышают таковые в странах Европы в 2-3 раза.

Внедрение фармакогенетического подхода к оценке индивидуальных особенностей эффективности и безопасности гиполипидемических препаратов позволит определить рациональную лекарственную терапию и существенно сэкономить время подбора эффективной схемы терапии и финансовые затраты пациентов.

Цель: оценка гиполипидемической эффективности ингибиторов синтеза холестерина с помощью фармакогенетических маркеров у больных ишемической болезнью сердца.

Методы: лабораторно-инструментальное исследование проводилось до начала фармакологического вмешательства, через 4, 8, 24 и 48 недель гиполипидемической терапии: антропометрия, определение липидного спектра крови (общего холестерина, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, атерогенного индекса, проведение суточного мониторирования электрокардиографии, велоэргометрии, проведение ультразвукового сканирования брахиоцефальных сосудов, фармакогенетическое тестирование – определение носительства аллельных вариантов генов *SETP*, *NOS3*.

В исследование было включено 120 мужчин с ишемической болезнью сердца (II функциональный класс стенокардии напряжения) с первичными

атерогенными гиперхолестеринемиями. Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии осуществлялась статином IV поколения – розувастатином.

Результаты. Изучены полиморфные варианты генов, вовлеченных в регуляцию липидного обмена для определения различий в эффективности розувастатина. Проведена оценка влияния полиморфизма гена белка – переносчика эфиров холестерина (СЕТР) на эффективность лечения больных розувастатином. Среди протестированных генетических моделей фенотипических эффектов СЕТР Taq1В полиморфизма на уровень показателей липидного обмена рецессивная модель показала наиболее значимые гено-фенотипические взаимосвязи. Гомозиготы +279АА имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена - общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, атерогенного индекса, а также больший базальный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности.

Динамика изменений показателя холестерина липопротеидов высокой плотности терапии розувастатином отличалась у пациентов с генотипом +279АА в сравнении с другими генотипами СЕТР. У гомозигот +279АА преобладание уровня холестерина липопротеидов высокой плотности обнаружено уже на 8 неделе и сохранялось в течение всего периода исследования (+27,3%, $p=0,004$), сравнительно с носителями других генотипов (+16,7%, $p<0,001$) к 48 неделе.

Полиморфные варианты NOS3 не оказывали влияния на базальные уровни липопротеидов у пациентов с ИБС и атерогенными гиперхолестеринемиями, за исключением содержания триглицеридов ($P=0,054$). Носительство генотипа -786СС приводило к резистентности используемого статина в качестве гипوليлипидемического средства, что проявилось меньшим снижением атерогенных показателей липид-транспортной системы. Не было различий в базальном уровне общего холестерина у пациентов с различным генотипом NOS3, в ходе фармакологической коррекции нарушений липидного обмена у гомозигот -786СС этот показатель оставался высоким и снизился незначительно к 48 недели (-11,55%, $P=0,524$) на фоне лечения розувастатином у пациентов с ИБС и атерогенными ГХС в сравнении с генотипом -786ТТ/ТС, у которого снижение ОХС достигло 39% ($P<0,001$).

Закключение: при монотерапии розувастатином носительство генотипа +279АА по полиморфизму СЕТР Taq1В ассоциировалась с повышением уровня ХС ЛВП на 27% в сравнении с генотипами +279GG/GA (16,7%) у больных с ишемической болезнью сердца. Носительство генотипов -786СС по полиморфизму NOS3 -786Т>С определяло низкую эффективность розувастатина. Определение генотипов по полиморфизмам СЕТР Taq1В и NOS3 -786ТС маркеру может быть использовано для персонализированного подхода к назначению розувастатина у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперхолестеринемией.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2013: стат. сб. – М.: Росстат, 2013. – 543 с.
2. Дзвониская, В.Н. Влияние индивидуальных особенностей окислительного метаболизма и генетических факторов на эффект гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.06 / В.Н. Дзвониская. – Курск, 2011. – 22 с.
3. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиций системы здравоохранения / под ред. Ellen Nolte, Martin McKee; Всемирная организация здравоохранения, от имени Европейской обсерватории по системам и политики здравоохранения. – [Женева], 2011 – 256 с.
4. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / WHO. – Geneva, Switzerland, 2011. – 164 p.
5. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3375-3383.