

Фармакогенетический анализ связи полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 с эффективностью терапии розувастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца

**С. И. Кононов¹, Г. С. Маль¹, М. И. Чурилин¹, Ю. Э. Азарова¹, Е. Ю. Клесова¹,
М. А. Быканова¹, Г. Н. Самко², А. В. Полоников¹**

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации», Курск, Россия.

² ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко», Тирасполь, Республика Молдова.

Авторы

Кононов Станислав Игоревич*, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Маль Галина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Чурилин Михаил Иванович, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Азарова Юлия Эдуардовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, заведующий лабораторией биохимической генетики и метаболомики Научно-исследовательского института Генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Клёсова Елена Юрьевна, инженер биотехнолог лаборатории биохимической генетики и метаболомики Научно-исследовательского института Генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Быканова Марина Алексеевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института Генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Самко Галина Николаевна, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения с циклом инфекционных болезней ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко», Тирасполь, Республика Молдова.

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор Научно-исследовательского института Генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия.

Целью настоящего исследования стало определение наличия связи между носительством полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 и уровнями общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), динамикой их изменения, а также дозой розувастатина, потребовавшейся для достижения целевых показателей липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при лечении розувастатином.

Материал и методы. В исследование включались 217 пациентов, жителей Центральной России с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III функциональных классов в возрасте 40–70 лет. Пациентам проводилось титрование дозы розувастатина с 5 мг/сутки до 10–20–40 мг с целью достижения рекомендованных параметров ОХС и ХС ЛНП. Общее время наблюдения составило 12 месяцев. Связь носительства rs2199936 с уровнями липидов устанавливалась методом линейного регрессионного анализа, связь с дозой розувастатина — методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. Снижение уровней ОХС и ХС ЛНП было значимым по итогам 1, 6 и 12 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$ для всех периодов). Ассоциаций генотипа со стартовыми уровнями липидов не обнаружено. Носительство вариантного аллеля А было связано с более выраженным снижением уровня ОХС по итогам 1 месяца наблюдения, выраженным как в абсолютных значениях (ммоль/л, $p = 0,045$), так и в процентах от исходного уровня ($p = 0,014$). Достижение целевых показателей липидного обмена при использовании низких доз розувастатина (5–10 мг/сутки) было ассоциировано с генотипом G/A (OR=0,20 95% CI 0,06–0,62, $p = 0,0029$), носительством вариантного аллеля А (OR=0,33 95% CI 0,13–0,82, $p = 0,014$).

Заключение. В настоящем исследовании среди пациентов с ИБС, получавших гиполипидемическую терапию розувастатином, установлена роль носительства полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 в индивидуальном лекарственном ответе на препарат. Установлен вклад генетических факторов в возможность достижения целевых показателей липидного обмена при использовании низких доз розувастатина.

Ключевые слова: фармакогенетика, розувастатин, ишемическая болезнь сердца, холестерин, ABCG2, полиморфизм, доза, статины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 19.12.2019 г.

Принята: 26.01.2020 г.

Pharmacogenetic analysis of the association between polymorphic variant rs2199936 of the ABCG2 gene and the effectiveness of rosuvastatin therapy in patients with coronary heart disease

Kononov S. I.¹, Mal G. S.¹, Churilin M. I.¹, Azarova Yu. E.¹, Klesova E. Yu.¹, Bikanova M. A.¹, Samko G. N.², Polonikov A. V.¹

¹ Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

² Transnistrian State University named after T. G. Shevchenko, Tiraspol, Republic of Moldova.

Authors

Stanislav I. Kononov, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of Pharmacology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Galina S. Mal, M.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Pharmacology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Mikhail I. Churilin, M.D., assistant professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Yulia E. Azarova, M.D., Ph.D., docent of the Department of Biological Chemistry of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Elena Yu. Kolesova, engineer biotechnologist of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of the National Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Marina A. Bikanova, Ph.D., junior researcher of the National Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Galina N. Samko, Ph.D., head of the Department of Public Health and Health Organization with the course of infectious diseases of the Transnistrian State University named after T. G. Shevchenko, Tiraspol, Republic of Moldova.

Alexey V. Polonikov, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, the director of the National Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia.

Objective. *To determine the association between polymorphic variant rs2199936 of the ABCG2 gene and levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), its dynamics and rosuvastatin dosage in order to achieve target lipid levels in patients with coronary heart disease (CHD).*

Materials and methods. *The study included 217 patients, residents of Central Russia with CHD, II-III functional classes of stable angina aged 40-70 years. Patients received titrated dosages of rosuvastatin from 5 mg/day to 10-20-40 mg in order to achieve target TC and LDL cholesterol levels. The duration of follow-up was 12 months. The association between rs2199936 carriage and lipid levels was established using linear regression analysis; and with rosuvastatin dosage using logistic regression analysis.*

Results. *The decrease of TC and LDL cholesterol levels was significant at the end of 1, 6 and 12 months of follow-up ($p < 0.0001$ for all periods). No genotype associations with initial lipid levels were found. Carriage of variant allele A was associated with more pronounced decrease of TC level according to 1-month follow-up, in both absolute values (mmol / l, $p = 0.045$) and percentage of initial level ($p = 0.014$). Lipid metabolism targets achievement was associated with low rosuvastatin doses (5-10 mg / day), G / A genotype (OR = 0.20 95% CI 0.06-0.62, $p = 0.0029$) and carriage of variant allele A (OR = 0.33 95% CI 0.13-0.82, $P = 0.014$).*

Conclusion. *This study established the role of polymorphic variant rs2199936 of the ABCG2 gene in the individual drug response to rosuvastatin treatment in patients with coronary heart disease. Thus, genetic factors contribute to the ability to achieve lipids target levels during rosuvastatin treatment.*

Key words: *pharmacogenetics, rosuvastatin, coronary heart disease, cholesterol, ABCG2, polymorphism.*

Conflict of Interest: None declared.

Список сокращений

ИБС	— ишемическая болезнь сердца	MAF	— частота минорного аллеля (от англ. "minor allele frequency")
ОХС	— общий холестерин плазмы крови	OR	— отношение шансов
ФК	— функциональный класс	SNP	— однонуклеотидный полиморфизм (от англ. "single nucleotide polymorphism")
ХС ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности		
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота		

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения положение о том, что медикаментозная терапия требует персонализации, принимая во внимание неодинаковую её эффективность среди различных пациентов, а также возможность развития нежелательных лекарственных реакций [1]. В кардиологической практике для лечения пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), широкое применение получил препарат розувастатин, способный обеспечить гиполипидемический эффект, удовлетворяющий современным требованиям к целевым показателям липидного обмена для пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска

[2, 3]. Тем не менее, данное лекарственное средство не является исключением в отношении индивидуальности проявляемого эффекта, который зависит от генетически-обусловленных особенностей организма. Фармакокинетика препарата в высокой степени регулируется мембранными белками-переносчиками, которые, наряду с эндогенными субстратами, транспортируют розувастатин. В этой связи, внимания заслуживает АТФ-связывающий мембранный транспортер семейства G2, который вовлечен именно в фармакологическое действие розувастатина, нежели в действие других препаратов группы статинов [4, 5]. Данный белок кодируется геном ABCG2, который характеризуется

значительным полиморфизмом. Носительство полиморфного варианта rs2199936, указанного гена по данным фармакогенетических исследований, ассоциировано с усилением гипополипидемического эффекта препарата в отношении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [4, 6, 7]. Нами проведен фармакогенетический анализ влияния указанного полиморфного варианта на эффективность терапии розувастатином среди жителей Центральной России с учетом достижения целевых показателей липидного обмена, а также установлена ранее не изученная связь дозы препарата, потребовавшейся для достижения данных целевых показателей с генетической составляющей.

Материал и методы исследования

В настоящее исследование включались 217 неродственных лиц славянского происхождения (самоидентификация), жителей центральной России, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества в возрасте от 40 до 70 лет. Пациенты характеризовались дислипидемией, верифицированной согласно Национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра [8], с повышением уровня общего холестерина (ОХС) более 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП более 1,8 ммоль/л. В выборку входили как мужчины (их доля составила 73%), так и женщины (в состоянии менопаузы). Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $61,0 \pm 7,25$ года ($M \pm$ стандартное отклонение). В исследование включались пациенты, ранее регулярно не принимавшие статины. В соответствии с Хельсинкской декларацией, было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании, а также разрешение Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критериями исключения из исследования послужили: индивидуальная непереносимость статинов, побочные эффекты от проводимой терапии, а также состояния и факторы, которые могут способствовать их развитию: повышение уровня аспартат- и аланинаминотрансферазы более трех верхних границ нормы, алкоголизм, гипотиреоз, наличие миопатии, а также данные анамнеза о развитии данного состояния, в том числе, как следствия приема лекарственных препаратов. Исключались пациенты с наличием хрониче-

ской болезни почек с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, а также больные с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше II А по классификации Василенко-Стражеско.

Настоящее исследование было проспективным. На момент включения проводился забор крови для генотипирования, определялся липидный состав плазмы крови. Все пациенты получали розувастатин в стартовой дозе 5 мг/сутки на фоне диеты с ограничением насыщенных жиров, трансжиров и простых углеводов. По прошествии 1 месяца лечения вновь определялся липидный состав крови. При его несоответствии требуемым целевым показателям для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [8] по уровням ОХС и ХС ЛНП пациенты получали более высокую дозу препарата (10–20–40 мг последовательно с её повышением и контролем липидного спектра 1 раз/месяц) до достижения целевых показателей. Пациенты, их достигшие, продолжали получать розувастатин в соответствующей дозе, которая обеспечила достижение. Липиды контролировались затем через 6 и 12 месяцев терапии. Уровень ОХС определялся прямым ферментативным методом на автоматическом анализаторе "Vitalab Flexor E" (Нидерланды), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда.

Для молекулярно-генетических исследований венозная кровь забиралась в объеме 5 мл (в пробирки с 0,5М калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)). ДНК выделялась стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Мультиплексное генотипирование проводилось на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США).

Статистический анализ данных. Нормальность распределения проверялась согласно критерию Колмогорова-Смирнова, распределение показателей ОХС и ХС ЛНП было отличным от нормального, показатели представлены как медиана (первый-третий квартили). Значимость изменения концентраций липидов во время терапии устанавливалась согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений. Использован статистический пакет Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа распределения частот генотипов и его тестирования на соответствие равновесию Харди-Вайнберга применялся точный тест Фишера. Для оценки ассоциаций генотипа с показателями липидного обмена для увеличения мощности исследования ис-

Таблица 1

Связь полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 со стартовыми уровнями ОХС и ХС ЛНП у пациентов с ИБС

Ген	Генотип	Частоты генотипов		ОХС		ХС ЛНП	
		п	%	Ме (Q1-Q3)	p _{кор} *	Ме (Q1-Q3)	p _{кор} *
ABCG2 rs2199936	A/A	2	0,9	5,84 [5,18-6,5]	0,43	3,66 [3,1-4,21]	0,16
	G/A	32	14,7	5,67 [4,75-6,14]		3,51 [2,73-4,16]	
	G/G	183	84,3	5,9 [5,28-6,3]		3,95 [3,22-4,49]	

Примечание. * — Уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела.

Таблица 2

Связь полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 с динамикой изменения уровня ОХС у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

Ген (SNP)	Генотип	Частоты генотипов		Δ ОХС, 1 месяц терапии			
		п	%	ммоль/л		%	
				Ме (Q1-Q3)	p _{кор} *	Ме (Q1-Q3)	p _{кор} *
ABCG2 rs2199936	A/A	2	0,9	-2,12 [-2,40...-1,83]	0,045	-36,12 [-36,92...-35,33]	0,014
	G/A	32	14,7	-1,56 [-2,34...-0,94]		-27,13 [-42,40...-16,67]	
	G/G	183	84,3	-1,18 [-1,84...-0,68]		-21,89 [-30,82...-11,86]	

Примечание. * — Уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина.

пользованы образцы ДНК и фенотипические данные 100 пациентов с ИБС НИИ Генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, принимавших участие в фармакогенетическом исследовании [9]. Установление ассоциаций полиморфного варианта rs2199936 в гене ABCG2 с показателями липидного обмена и динамикой их изменений осуществлялось методом линейного регрессионного анализа. Расчет уровня статистической значимости проводился для логарифмически трансформированных переменных. Вносилась поправка на пол, возраст, индекс массы тела и дозу препарата. Ассоциация генотипа с дозой препарата оценивалась у 115 пациентов, включенных в исследование, методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела с расчетом показателя отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% CI). Регрессионный анализ выполнен с помощью инструмента SNPStats (<https://www.snpstats.net>; Испания). Критический уровень статистической значимости для всех расчетов принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В отношении исследованного полиморфного варианта проводилось сравнение частот аллелей в популяции жителей Центральной России с популяциями Европы и Восточной Азии, что было продиктовано тем, что именно в данных популяциях проводились фармакогенетические исследования розувастатина [6, 10–12]. Частоты аллелей сравнивались с данными, полученными в проекте

«1000 геномов» (1000 Genomes Project, Phase 3) [13]. Частота минорного аллеля (MAF) А в исследованной популяции составила 0,083, значимо не отличалась ($p=0,6372$) от популяции жителей Европы (MAF=0,094), но была отличной ($p<0,00001$) от популяции жителей Восточной Азии (MAF=0,6372). При тестировании частот генотипов полиморфного варианта rs2199936 в исследованной популяции на соответствие равновесию Харди-Вайнберга отклонения от такового не наблюдалось ($p=0,8030$).

Носительство полиморфного варианта rs2199936 не было ассоциировано со стартовыми уровнями ОХС и ХС ЛНП. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Ассоциация исследованного полиморфного варианта с динамикой ОХС при лечении розувастатином пациентов с ИБС была установлена в отношении результатов 1 месяца наблюдения (табл. 2). Так, носительство минорного аллеля А было связано с более выраженным гиполипидемическим эффектом исследованного препарата, выраженным как в абсолютных значениях (ммоль/л), так и в относительных (процентах от исходного уровня). Ассоциаций динамики ОХС с генетической составляющей при последующем наблюдении получено не было ($p=0,54$ и $0,47$ соответственно для динамики в абсолютных и относительных значениях по итогам 6 месяцев наблюдения, $p=0,42$ и $0,23$ соответственно по итогам 12 месяцев наблюдения).

При анализе ассоциаций полиморфного варианта rs2199936 с динамикой изменения уровня ХС ЛНП при лечении розувастатином, статистически значимой являлась лишь связь генотипа с дина-

Таблица 3

Стартовые уровни ОХС, ХС ЛНП у пациентов с ИБС и динамика их изменения через 1, 6 и 12 месяцев терапии розувастатином (Ме (Q1-Q3))

Показатель	Стартовый уровень, ммоль/л	1 месяц терапии		6 месяцев терапии		12 месяцев терапии	
		Δ^* , ммоль/л	p^{\dagger}	Δ^* , ммоль/л	p^{\dagger}	Δ^* , ммоль/л	p^{\dagger}
ОХС	5,28 [4,61-6,03]	-1,57 [-2,21...-0,94]	<0,0001	-1,92 [-2,56...-1,30]	<0,0001	-1,93 [-2,49...-1,38]	<0,0001
ХС ЛНП	3,27 [2,70-4,08]	-1,34 [-1,96...-0,85]	<0,0001	-1,69 [-2,40...-1,15]	<0,0001	-1,62 [-2,29...-1,12]	<0,0001

Примечание. * — Изменение показателя по отношению к исходному уровню, \dagger — уровень значимости изменения показателя по отношению к исходному уровню согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений.

Таблица 4

Частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта rs2199936 гена ABCG2 у пациентов, получавших высокие и низкие дозы розувастатина

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Низкая доза, n (%) ¹	Высокая доза, n (%) ¹	OR (95 % CI) ²	p
ABCG2 G>A rs2199936	G/G	39 (69,6)	53 (89,8)	1,00	0,0029
	G/A	16 (28,6)	5 (8,5)	0,20 [0,06-0,62]	
	A/A	1 (1,8)	1 (1,7)	0,72 [0,03-15,43]	
	A	18 (16,1)	7 (5,9)	0,33 [0,13-0,82]	0,014

Примечание. ¹ Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами/число (частота) вариантного аллеля.

² Отношение шансов (95 % ДИ) с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела.

микой ХС ЛНП в процентах от исходного уровня (Δ , %) за период наблюдения 6 месяцев ($P_{\text{кор}} = 0,046$). Ассоциации с эффектом за другие периоды наблюдения не достигли статистической значимости ($p = 0,28$ и $0,14$ соответственно для динамики в абсолютных и относительных значениях по итогам 1 месяца наблюдения; $p = 0,31$ и $0,23$ соответственно по итогам 12 месяцев наблюдения).

Достижение целевого уровня ОХС и ХС ЛНП за весь период наблюдения состоялось у 94% пациентов, включенных в исследование. Оценена статистическая значимость динамики липидов, после чего была установлена связь носительства полиморфного варианта rs2199936 с необходимой дозой розувастатина. Относительно как ОХС, так и ХС ЛНП, снижение их уровня являлось достоверным на всех контрольных точках наблюдения ($p < 0,0001$). Стартовые уровни и динамика изменения концентрации ОХС и ХС ЛНП у пациентов с ИБС при лечении розувастатином представлены в таблице 3.

Целесообразно было оценить наличие ассоциации генотипа по полиморфному варианту rs2199936 гена ABCG2 и дозы препарата, потребовавшейся для достижения целевых показателей ОХС и ХС ЛНП. Были выделены 2 группы пациентов: группа, потребовавшая низких доз розувастатина (5 и 10 мг/сутки, составили 48,7%) и высоких доз препарата (20–40 мг/сутки, составили 51,3%). Результаты анализа представлены в таблице 4.

Исходя из полученных данных, лица гетерозиготные по варианту rs2199936 (генотип G/A) чаще достигали целевых показателей липидного обмена

на при использовании низких доз исследованного препарата (OR=0,20 95% CI 0,06–0,62, $P = 0,0029$). Само по себе носительство вариантного аллеля А было связано с достаточностью низких доз розувастатина для достижения целевых уровней липидов (OR=0,33 95% CI 0,13–0,82, $p = 0,014$).

Обсуждение

ABCG2 (АТФ-связывающий кассетный транспортер G2) относится к семейству АТФ-связывающих белков-транслокаторов и принимает участие в транспорте как эндогенных веществ, так и ксенобиотиков, в том числе, и лекарственных средств. ABCG2 экспрессируется в энтероцитах, где обеспечивает активный транспорт розувастатина в просвет кишечника, что приводит к снижению всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта. Транспортер также экспрессируется в гепатоцитах, где обеспечивает экскрецию розувастатина в желчь [4, 5, 7, 14]. Изначально переносчик ABCG2 стал известен как белок множественной лекарственной устойчивости рака молочной железы к химиотерапии, затем была установлена его функция выводящего транспортера в печени, в том числе в отношении розувастатина [6]. Транспортер кодируется геном ABCG2, который характеризуется наличием полиморфных вариантов, влияющих на активность белка-переносчика. Носительство варианта rs2231142 приводит к синтезу белка с ослабленной транспортной функцией, энтероциты слабее выводят розувастатин, следовательно, абсорбция препарата, его биодоступность и плазмен-

ная концентрация повышаются [10]. Носительство варианта rs2231142 ассоциировано и с усиленным гиполлипидемическим эффектом розувастатина [4], что имеет место и при наличии в генотипе полиморфизма rs2199936, ассоциация которого с гиполлипидемическим эффектом характеризовалась наиболее высоким уровнем значимости при полногеномном поиске ассоциаций в исследовании JUPITER (от англ. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Последний SNP находится в неравновесии по сцеплению с rs2231142 по данным проекта HarMap ($r^2=0,81$ в популяции лиц северо- и западноевропейского происхождения) [6], в связи с чем, механизм влияния варианта rs2199936 на белковый продукт, вероятно, можно считать сходным с функциональным эффектом варианта rs2231142. В настоящем исследовании эффект носительства rs2199936 в отношении гиполлипидемического действия розувастатина был подтвержден, однако, для лиц, страдающих ИБС, тогда как в ранее приведенном исследовании JUPITER ассоциации генотипа с действием препарата устанавливались для лиц в отношении первичной профилактики. В настоящем исследовании значимые ассоциации rs2199936 установлены с динамикой изменения ОХС по итогам одного месяца терапии, как с абсолютной, так и с относительной динамикой данного показателя. Кроме того, в настоящем исследовании нами применен подход, в большей степени приближенный к реальной клинической практике. Пациенты получали не фиксированную дозу препарата, а претерпевали постепенную титрацию дозы, которая обеспечивала им достижение рекомендуемых уровней ОХС и ХС ЛНП, а затем устанавливался вклад генетических факторов в результат терапии. При этом полиморфный вариант rs2199936 гена *ABCG2*, наиболее значимый предиктор усиленного гиполлипидемического от-

вета в исследовании JUPITER показал себя высоко значимым предиктором достаточности низких доз розувастатина для пациентов с ИБС в настоящем исследовании.

Заключение

В настоящем фармакогенетическом исследовании среди пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК установлены индивидуальные особенности лекарственного ответа при лечении розувастатином. Полученные результаты исследования могут предоставить возможность использования генотипирования полиморфного варианта rs2199936 гена *ABCG2* для прогнозирования ответа пациентов с ИБС на гиполлипидемическую терапию розувастатином.

Выводы

1. Установлена ассоциация гиполлипидемического эффекта розувастатина в отношении динамики изменения уровня ОХС плазмы крови с носительством полиморфного варианта rs2199936 гена *ABCG2*. Наличие в генотипе минорного аллеля А приводило к усилению гиполлипидемического действия препарата.
2. Стартовые уровни общего холестерина и ХС ЛНП не зависели от носительства полиморфного варианта rs2199936 гена *ABCG2*.
3. При наличии генотипа G/A по полиморфному варианту rs2199936, а также носительстве варианта аллеля А, для пациентов с ИБС характерно достижение рекомендованных уровней ОХ и холестерина ЛПНП при использовании низких доз розувастатина (5–10 мг/сутки).

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Sychev D. A., Kazakov R. E., Otdelenov V. A., et al. Applications of pharmacogenetic testing for personalization of therapy with oral anticoagulants in Russia. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2013;9 (5): 525–531. Russian [Сычев Д. А., Казаков Р. Е., Отделенов В. А. и др. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLC01B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9 (5): 525–531].
2. Arutyunov A. G., Arutyunov G. P. Correction of cardiovascular risk with statins. Challenges and unsolved issues at the current stage. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (4): 193–212. Russian [Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (4): 193–212].
3. Urazgildeeva S. A., Malygina O. F. Features of dyslipidemia management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet.* 2016;3:48–53. Russian [Уразгильдеева С. А.,

- Малыгина О.Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет 2016;3:48–53).
4. 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.
 5. Birmingham B.K., Bujac S.R., Elsby R. et al. Impact of ABCG2 and SLC01B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71 (3): 341–55. doi: 10.1007/s00228-014-1801-z
 6. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J. et al. 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): 257–64. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
 7. Soko N.D., Masimirembwa C., Dandara C. Pharmacogenomics of Rosuvastatin: A Glocal (Global+Local) African Perspective and Expert Review on a Statin Drug. *OMICS.* 2016;20 (9): 498–509. doi: 10.1089/omi.2016.0114.
 8. Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations 5th revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2012;4 (96). S1:2–32. Russian (Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации [V пересмотр]. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4 (96). Прил. 1:2–32).
 9. Zvyagina M.V., Mal' G.S., Bushueva O.Yu. et al. 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. Russian (Звягина М.В., Маль Г.С., Бушуева О.Ю. и др. Оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от генотипов липопротеинлипазы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016;79 (1): 15–19).
 10. Lee H.K., Hu M., Lui S,Sh, et al. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLC01B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics.* 2013;14 (11): 1283–94. doi: 10.2217/pgs.13.115.
 11. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H. A. et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5:5068. doi: 10.1038/ncomms6068.
 12. Chu A.Y., Giulianini F., Barratt B. J. et al. Differential Genetic Effects on Statin-Induced Changes Across Low-Density Lipoprotein-Related Measures. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8 (5): 688–95. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000962.
 13. Auton A., Brooks L.D., Durbin R. M. et al. 1000 Genomes Project Consortium, A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526 (7571): 68–74. doi: 10.1038/nature15393.
 14. Mo W., Zhang J.T. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol.* 2012;3 (1): 1–27.