

# Взаимосвязь полиморфизма генов, вовлеченных в обмен липопротеинов, и эффективности терапии статинами в максимальных дозах у пациентов с острым коронарным синдромом

М.А. Тетерина<sup>1</sup>, П.П. Потапов<sup>2</sup>, Т.С. Гетия<sup>2</sup>, И. Мерай<sup>1</sup>,  
А.В. Балацкий<sup>2</sup>, Л.М. Самоходская<sup>2</sup>, В.С. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфизма генов, вовлеченных в обмен липопротеинов, с липидоснижающим эффектом статинов в максимальных дозах у пациентов с острым коронарным синдромом.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 больных ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST, которым назначали аторвастатин или розувастатин в максимальных переносимых дозах, а также стандартную терапию в соответствии с рекомендациями ВНОК. Показатели липидов крови определяли через 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев. Безопасность терапии статинами оценивали на основании активности печеночных аминотрансфераз, уровня гликированного гемоглобина и креатинфосфокиназы (КФК) исходно, через 3 и 6 месяцев. Были определены гены-кандидаты, вовлеченные в обмен липопротеинов: аполипопротеин С3 (APOC3), аполипопротеин А5 (APOA5), аполипопротеин Е (APOE), липопротеин (а) (LPA), транспортер растворимых анионов (SLCO1B1).

**Результаты.** Выраженность гиполипидемического ответа на терапию статинами у больных ОКС ассоциировалась с полиморфизмом гена APOE. У носителей генотипа TC варианта rs662799 гена APOA5 наблюдалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов через 6 месяцев. Выраженное снижение содержания холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и общего ХС на фоне интенсивной терапии статинами отмечено при сочетании полиморфизмов CC/CT гена APOE rs7412 и CC гена APOC3 rs2854117, CC/CT гена APOE rs7412 и CT гена APOC3 rs2854116.

**Заключение.** Носительство аллели T варианта rs7412 гена APOE ассоциировано со значимым снижением уровня холестерина на фоне терапии статинами. Влияния других полиморфизмов на динамику показателей липидов крови на фоне приема статинов выявлено не было.

**Ключевые слова.** Острый коронарный синдром, полиморфизм генов, фармакогенетика, генетика дислипидемий, липиды, аторвастатин, розувастатин.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 54-58.**

Дислипидемия традиционно считается одним из факторов риска развития острого коронарного синдрома (ОКС), поскольку высокое содержание липопротеинов в крови или нарушение их нормального соотношения приводит к дальнейшему отложению липидов в стенках коронарных сосудов и росту бляшки, что способствует ее дестабилизации. В настоящее время в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКС делается акцент на раннем начале терапии статинами в высоких дозах как более эффективном способе профилактики развития повторных коронарных событий и снижения смертности от них по сравнению с более низкими дозами этих препаратов [1].

В основе действия статинов лежит ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, катализирующей образование мевалоната — одного из предшественников холестерина и изопреноидов. Уменьшение продукции эндогенного холестерина ведет к снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также их предшественников — липопротеинов очень низкой (ЛОНП) и промежуточной плотности (ЛПП) из-за их усиленного захвата печенью, что обуславливает антиатерогенный эффект. Кроме того, статины обладают плеiotропными свойствами и оказывают влияние на ключевые элементы патогенеза ОКС, в том числе дают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, способствуют восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации и повышают стабильность атеросклеротических бляшек за счет уменьшения в них количества макрофагов и продукции матриксных металлопротеиназ [2].

Ключевым показателем эффективности терапии статинами является достижение целевых показателей липидного обмена, в первую очередь ЛНП (целевой уровень <1,8 ммоль/л). Важное значение имеет приверженность пациентов к лечению, хотя в некоторых случаях абсолютная приверженность препарату, даже в максимальных дозах, не позволяет достичь целевых уровней липидов. Среди пациентов высокого риска до 87% не достигают целевого уровня ЛНП [2]. Причиной этого могут быть генетически обусловленные особенно-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

сти обмена липопротеинов. Целью исследования было изучение генетически детерминированных факторов эффективности статинов и идентификация генетических маркеров ответа на терапию у пациентов, перенесших ОКС.

**Материал и методы**

В исследование было включено 60 пациентов, госпитализированных в отделение кардиореанимации ГКБ №64 г. Москвы в 2015-2016 гг. с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST, которым назначали atorвастатин или розувастатин в максимальных переносимых дозах, а также стандартную терапию в соответствии с рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ОКС. Средняя доза atorвастатина составила 52±18 мг, розувастатина – 28±10 мг. Показатели липидов крови, в том числе общий холестерин (ОХС), ЛНП, липопротеины высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), липопротеин (а), определяли исходно (через 2 недели от начала события), через 3 и 6 месяцев. Для оценки безопасности терапии статинами контролировали активность печеночных аминотрансфераз и содержание гликированного гемоглобина и креатинфосфокиназы (КФК) исходно, через 3 и 6 мес. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной ЭДТА, с помощью набора QIAmp DNA Blood Mini Kit и автоматической станции QIAcube™ (QIAGEN). Выделенную ДНК хранили при -20°C до проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотип определяли с помощью ПЦР с детекцией в реальном времени. Использовали готовые наборы для определения однонуклеотидных полиморфизмов (“ДНК-технология”, Россия). ПЦР проводили в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (“ДНК-технология”, Россия) по программе, рекомендованной производителем наборов. Изучали потенциальные гены-кандидаты, вовлеченные в обмен липопротеинов: апополипротеин С3 (APOC3), апополипротеин А5 (APOA5), апополипротеин Е (APOE), липопротеин (а) (LPA), транспортер растворимых анионов (SLCO1B1) (табл. 2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики с учетом малого объема исследуемой выборки и непараметрического распределения показателей. Методы описательной статистики количественных показателей включали в себя оценку медиан и интерквартильных размахов. Для качественных показателей рассчитывали частоту. Для сравнения частоты аллелей и генотипов исследуемых признаков использовали таблицы сопряженности и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах более 10 и точный критерий Фишера при ожидаемых частотах менее 10. Статистическую значимость динамики количе-

**ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов**

Показатели	Значения (n=60)
Мужчины, n (%)	45 (75)
Средний возраст, годы	60,5 (40;83)
Артериальная гипертония, n (%)	52 (87)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (10)
Стенокардия напряжения, n (%)	15 (25)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (3)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	21 (35)
Курение, n (%)	18 (30)
Сахарный диабет, n (%)	14 (23)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	29 (48)

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика исследуемых генов-кандидатов**

Гены	rs – регуляторная область гена	Полиморфный маркер
SLCO1B1	rs4149056	37041T>C (V174A)
LPA	rs3798220	14399M (Ile4399Met)
APOE	rs7412	Arg176Cys
APOA5	rs662799	1131T>C
APOC3	rs2854117	-482C>T
APOC3	rs2854116 (rs45537037)	-455A>G
APOC3	rs5128	3238C>G (Sst1)

ственных показателей на фоне терапии оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона; межгрупповых различий количественных параметров в несвязанных выборках – с использованием критерия Манна-Уитни. Влияние бинарных предикторов (аллелей) на значения количественных показателей оценивали с применением ANOVA-факторного анализа. Данные обрабатывали с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica 10.0; Statsoft Inc., США). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

**Результаты**

Частота носительства генотипа TT варианта rs3798220 гена LPA у обследованных пациентов составила 87%, генотипа TC – 13%. У пациентов с генотипом TC выявлен исходно более высокий уровень липопротеина (а) в крови: 97,9 мг/дл (85,7-141,0 мг/дл) при генотипе TC и 15,1 мг/дл (4,2-31,1 мг/дл) при генотипе TT (p<0,001).

TT вариант гена APOA5 определялся у 87% пациентов, TC – у 13%. При генотипе TC снижение уровня триглицеридов через 6 месяцев составило 1,37 ммоль/л (1,65-3,80 ммоль/л), при генотипе TT – 0,49 ммоль/л (1,00-2,16 ммоль/л, p<0,05). Уровни ОХС, ЛНП и ЛВП в разных группах пациентов, выделенных в зависимости от генотипа и аллельных вариантов гена APOA5, значимо не отличались (p>0,05).

При анализе генетической информации по полиморфизму гена APOE rs7412 носительство генотипа CC встречалось в 77% случаев, генотипа СТ/ТТ – в 23% (СТ – 21%, ТТ – 2%). Исходные уровни ОХС, ЛНП, ЛВП и ТГ не зависели от генотипа и аллельных вариантов гена APOE (p>0,05). При генотипе CC снижение уровня ХС на фоне терапии через 6 месяцев составило 1,2 ммоль/л (0,7-2,1 ммоль/л), при генотипе СТ/ТТ – 2,3 ммоль/л (2,0-2,7 мг/дл, p<0,05). У носителей генотипов CC изменение уровня триглицеридов составило 0,5 ммоль/л (0,2-1,0 ммоль/л), при генотипе СТ/ТТ – 1,0 ммоль/л (0,6-1,6 ммоль/л, (p=0,08) (табл. 3).

Данные по распространенности различных вариантов гена APOC3 представлены в табл. 4.

Исходный уровень триглицеридов при генотипе СТ варианта rs2854117 гена APOC3 составил 2,5 ммоль/л (1,0-7,1 ммоль/л), при генотипе ТТ – 2,2 ммоль/л (1,2-4,0 ммоль/л), при генотипе СС – 1,8 ммоль/л (0,6-4,4 ммоль/л, p<0,05).

**ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей липидного спектра у носителей аллельных вариантов гена APOE rs7412**

Показатели	APOE CC (77%)			APOE CT/TT (23%)		
	Исходно	6 мес	Δ абс.	Исходно	6 мес	Δ абс.
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,5-5,6)	3,5 (3,0-4,4)	1,2 (0,7-2,1)*	5,3 (4,5-5,8)	3,1 (2,5-4,2)	2,3 (2,0-2,7)*
ЛНП, ммоль/л	3,1 (2,5-3,6)	2,2 (1,6-2,9)	0,7 (0,0-1,8)	3,2 (2,6-3,7)	1,8 (1,0-2,5)	1,5 (0,4-2,0)
ЛВП, ммоль/л	0,9 (0,8-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	0,2 (0,3-0,0)	1,0 (0,8-1,3)	1,2 (1,0-1,3)	0,2 (0,4-0,0)
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,5-2,5)	1,4 (1,2-2,0)	0,5 (0,2-1,0)**	2,0 (1,7-3,3)	1,4 (1,1-2,0)	1,0 (0,6-1,6)**

Примечание: \*p<0,05, \*\*p=0,08 по сравнению с исходным значением. ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

При анализе полиморфизма гена SLCO1B1 rs4149056 носительство генотипа ТТ встречалось в 63% случаев, генотипа СТ/СС – в 37% (СС – 2%, ТС – 35%). Генотип ТТ гена SLCO1B1 rs4149056 ассоциировался с исходно более низким уровнем ЛВП (0,97 ммоль/л; 0,78-1,17) по сравнению с таковым при генотипе СС/СТ (1,12 ммоль/л, 0,89-1,35, p=0,05).

С помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) было изучено влияние различных комбинаций генов APOC3, APOA5, APOE, LPA и их ассоциаций на динамику уровня атерогенных липидов на фоне интенсивной терапии статинами в течение 6 месяцев у пациентов с ОКС. Более выраженное снижение концентрации ЛНП наблюдалось при сочетании полиморфизмов следующих генов: СС/СТ гена APOE rs7412 и СС гена APOC3 rs2854117, СС/СТ гена APOE rs7412 и СТ гена APOC3 rs2854116. Также отмечена тенденция к снижению уровня ОХС при сочетании этих же полиморфизмов (p=0,056 и p=0,076).

Значимого повышения активности аминотрансфераз на фоне интенсивной терапии статинами выявлено не было (p>0,05). У 8 пациентов отмечалось нарастание уровня КФК без мышечных симптомов. Также не отмечено достоверного повышения уровня HbA<sub>1c</sub>, однако зарегистрировано 2 новых случая сахарного диабета у пациентов с ожирением.

### Обсуждение

Мы оценивали взаимосвязь различных полиморфизмов генов APOC3, APOA5, APOE, LPA, SLCO1B1 с показателями липидного профиля на фоне интенсивной терапии статинами. Липопротеин (а) занимает особое место среди апоВ-100-содержащих липопротеинов и является одним из старейших известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Он представляет собой частицу ЛНП, в которой аполипопротеин В-100 модифицирован аполипопротеином (а) посредством

дисульфидной связи и нековалентных взаимодействий [3]. Такое изменение приводит к снижению эффективности связывания с рецепторами ЛНП [4]. Ген LPA, кодирующий аполипопротеин (а), расположен на длинном плече 6-й хромосомы и кодирует белок с молекулярной массой от 275 до 800 кДа [5]. В нашем исследовании соотношение вариантов гена LPA rs3798220 (ТТ – 87%, ТС – 13%) было сходным с таковым в европейской популяции [6]. Генотип ТС ассоциировался с более высоким уровнем липопротеина (а) в крови. Изменение показателей липидов (ОХС, ЛНП) на фоне приема аторвастатина/розувастатина в зависимости от полиморфизма гена LPA значимо не отличалось. По данным Lee и соавт., изучавших полиморфизмы гена LPA в различных этнических группах, SNP rs3798220 оказывает значительное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний, а носительство минорной аллели у европеоидов коррелирует с меньшими размерами и большей концентрацией липопротеина (а) в крови [6]. Однако мы не выявили влияния гена LPA на другие показатели липидов и ответ на терапию статинами. В исследовании PROSPER у 5411 пациентов, получавших правастатин в дозе 40 мг/сут, ответ на лечение также не был связан с rs3798220 [7]. Противоположные результаты были получены в Heart Protection Study, в которое были включены 18705 пациентов. Наличие минорной аллели ассоциировалось с менее выраженным снижением уровня холестерина ЛНП (p<0,001) [8].

Аполипопротеин А5 вызывает снижение уровня ТГ в крови, что подтверждается опытами на трансгенных животных и наличием гипертриглицеридемии у лиц с дефицитом аполипопротеина А5 [9,10]. Хотя *in vitro* аполипопротеин А5 умеренно ингибирует активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), при взаимодействии с поверхностными сульфатированными гликозаминогликанами он усиливает адгезию липопротеинов к клеточным мембранам и делает их более доступными для действия ЛПЛ [11]. Другие возможные механизмы действия аполипопротеина А5 включают в себя подавление образования ЛОНП в печени и усиление захвата остатков липопротеинов гепатоцитами посредством взаимодействия с рецепторами ЛНП [12]. У гетерозигот по гену APOA5 наблюдалось статистически значимое снижение уровня ТГ через 6 месяцев (p<0,05). Уровни ОХС, ЛНП и ЛВП в разных группах пациентов значимо не отличались (p>0,05). Для SNP rs662799, расположенного в промоторе, было продемонстрировано, что

**ТАБЛИЦА 4. Частота выявления различных генотипов APOC3**

Регуляторная область гена	Генотип	n	%
rs2854116 (-455A>G)	TC	23	38,3
	TT	21	35,0
	CC	16	26,7
rs2854117 (-482C>T)	CT	28	46,7
	CC	22	36,7
	TT	9	15,0
rs5128 (3238C>G)	GC	14	23,3
	GG	46	76,7

гомозиготы по минорной аллели имеют повышенный уровень аполипопротеина А5 [13,14]. Мета-анализ 91 исследования (n=51868) подтвердил связь полиморфизма rs662799 с повышенными уровнями ОХС, холестерина ЛНП и ТГ [15]. Эффективность терапии статинами в низких дозах у носителей аллели С была ниже, чем у лиц, гомозиготных по аллели Т (снижение уровня ЛНП на  $29,9 \pm 12,5\%$  и  $36,3 \pm 15,1\%$  соответственно,  $p < 0,005$ ) [16].

Аполипопротеин Е, входящий в состав хиломикрон и ЛОНП, в организме человека выступает в роли лиганда рецепторов ЛНП, а также опосредует захват остатков липопротеинов гепарансульфат-протеогликаном (ГСПГ) [17]. Исходные уровни ОХС, ЛНП, ЛВП и ТГ не зависели от генотипа и аллельных вариантов гена АРОЕ ( $p > 0,05$ ). У гомозигот по аллели Т и гетерозигот наблюдалось статистически значимое снижение уровня ХС через 6 месяцев от начала терапии статинами ( $p < 0,05$ ), в то время как у носителей генотипов ТТ и ТС отмечена лишь тенденция к уменьшению содержания ТГ ( $p = 0,08$ ). Значимая ассоциация между гиполипидемической активностью аторвастатина и генотипом АРОЕ была найдена в исследовании ACCESS [18]. В это исследование были включены 2735 пациентов. У 50% из них применяли аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. У носителей генотипа АРОЕ2 при приеме аторвастатина уровень ЛНП снизился в большей степени (на 3,5%), чем у гомозигот по мажорной аллели [18].

Аполипопротеин С3 является одним из важнейших белков, влияющих на метаболизм триглицеридов. Аполипопротеин С3, содержащийся в ЛВП, может изменять их антиатерогенные свойства. Согласно данным М. Jensen и соавт., аполипопротеин С3-содержащие ЛВП повышают вероятность развития коронарных событий, а при их отсутствии риск осложнений снижается (относительный риск 1,18 и 0,66 соответственно;  $p = 0,05$ ) [19]. Полиморфизмы гена АРОС3, положительно влияющие на активность транскрипции, могут снизить эффективность терапии статинами за счет нарушения захвата остатков липопротеинов и индукции гипертриглицеридемии [20]. SNP rs2854116 приводит к изменению промотора гена АРОС3 и делает его устойчивым к инсулин-опосредованному ингибированию транскрипции. В настоящее время точных сведений о распространенности генотипов АРОС3 в российской популяции нет, однако наши данные во многом соответствуют опубликованным. Так, частота выявления различных вариантов генов сопоставима с данными мета-анализа у пациентов с ОКС [21]. S. Li и соавт. при мета-анализе выявили положительное действие мутантной аллели на уровни аполипопротеина С3 и ТГ [22]. Влияние на транскрипцию аполипопротеина С3 оказывает другой распространенный полиморфизм промотора – rs2854117. Нами была выявлена ассоциация между исходным уровнем ТГ и гетерозиготным носительством варианта rs2854117 гена АРОС3 ( $p < 0,05$ ). При анализе полиморфизма rs2854116 гена АРОС3 не обнаружена разница между исследуемыми группами и

снижением содержания атерогенных липидов крови на фоне лечения статинами. При изучении эффективности аторвастатина у 106 пациентов со смешанной гиперлипидемией не было отмечено зависимости результата липидснижающей терапии от той или иной аллели SNP rs5128 [23].

Большое влияние на эффективность лекарственных средств оказывает их доступность для клеток-мишеней. SLCO1B1 – это один из основных белков, осуществляющих перенос органических анионов через базолатеральную мембрану гепатоцитов. Он участвует в транспорте многих препаратов, в том числе статинов. Предполагается, что его значение для проникновения веществ этой группы в клетки печени может различаться для конкретных препаратов, что в первую очередь определяется гидрофильностью молекул [24]. Широко распространенный SNP rs4149056 оказывает влияние на распределение статинов в организме. Наличие минорной аллели приводит к увеличению максимальной концентрации препарата и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) [25,26]. Генотип ТТ гена SLCO1B1 rs4149056 ассоциировался с исходно более низким уровнем ЛВП по сравнению с генотипом СС/СТ. Связи между генотипом и ответом на терапию статинами выявлено не было. J. Thompson и соавт. показали, что у пациентов с заболеванием сердца генотип СС связан с меньшим эффектом статинов на уровень холестерина ЛВП, чем у гетерозигот или гомозигот по аллели дикого типа [27]. По данным J. Li и соавт., уровень ЛНП у носителей минорной аллели, получающих статины, был на  $6,2 \pm 1,7$  мг/дл выше, чем у носителей генотипа ТТ (n=1402,  $p < 0,001$ ) [28]. В то же время связь генотипа и риска смерти/инфаркта миокарда не была доказана (n=2994,  $p = 0,9$ ) [28]. М. Pasanen и соавт. выявили увеличение скорости синтеза ХС у здоровых пациентов с генотипом СС по сравнению с таковым у лиц с генотипом ТТ [29]. Тем не менее, во многих работах не было выявлено связи между генотипом и ответом на терапию статинами [30,31].

При сочетании полиморфизмов СС/СТ гена АРОЕ rs7412 и СС гена АРОС3 rs2854117, а также СС/СТ гена АРОЕ rs7412 и СТ гена АРОС3 rs2854116 наблюдалось статистически значимое снижение уровня ЛНП на фоне интенсивной терапии статинами. Другие ассоциации генов, изученные при проведении многофакторного дисперсионного анализа, значимого влияния на динамику уровня атерогенных липидов не оказали. Учитывая выявленные взаимосвязи, можно было ожидать наличие корреляции между ответом на терапию статинами и присутствием в генотипе пациентов аллелей генов АРОЕ и АРОС3, ассоциированных с динамикой уровня атерогенных липидов. Однако при непараметрическом корреляционном анализе подобных взаимосвязей установлено не было.

### Заключение

Генотип ТС гена LPA ассоциируется с более высоким уровнем липопротеина (а) в крови. На фоне интенсив-



ной терапии статинами отмечалось статистически значимое снижение уровня ТГ у гетерозигот гена АРОА5 и значимое снижение уровня ОХС у гомозигот по аллели Т и гетерозигот гена АРОЕ, в то время как у носителей генотипов ТТ и ТС гена АРОЕ отмечена лишь тенденция к уменьшению уровней ТГ ( $p=0,08$ ). Генотип ТТ гена SLCO1B1 rs4149056 ассоциировался с исходно низким уровнем ЛВП по сравнению с генотипом СС/СТ. Влияния других полиморфизмов на динамику показателей липидов крови на фоне приема статинов выявлено не было. Многофакторный дисперсионный анализ показал более значимое снижение ЛНП при сочетании полиморфизмов генов АРОЕ rs7412 и АРОС3 rs2854117, АРОЕ rs7412 и АРОС3.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).*

1. Отанов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;4:1-10.
2. Sorrentino S, Landmesser U. Non-lipid-lowering effects of statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7(6):459-66.
3. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, et al. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 1983;258(7):4582-9.
4. Rader DJ, Mann WA, Cain W, et al. The low density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. *J Clin Invest* 1995;95(3):1403-8.
5. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(1):76-84.
6. Lee S-R, Prasad A, Choi Y-S, et al. LPA gene, ethnicity, and cardiovascular events. *Circulation* 2017;135(3):251-63.
7. Akao H, Polisecki E, Kajinami K, et al. KIF6, LPA, TAS2R50, and VAMP8 genetic variation, low density lipoprotein cholesterol lowering response to pravastatin, and heart disease risk reduction in the elderly. *Atherosclerosis* 2012;220(2):456-62.
8. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. *Eur Heart J* 2013;34(13):982-92.
9. Nelbach L, Shu X, Konrad RJ, et al. Effect of apolipoprotein A-V on plasma triglyceride, lipoprotein size, and composition in genetically engineered mice. *J Lipid Res* 2008;49(3):572-80.
10. Kluger M, Heeren J, Merkel M. Apolipoprotein A-V: An important regulator of triglyceride metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(2):281-8.
11. Lookene A, Beckstead JA, Nilsson S, et al. Apolipoprotein A-V-heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 2005;280(27):25383-7.
12. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis* 2011;219(1):15-21.
13. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, et al. The apolipoprotein A5 -1131T>C promoter polymorphism in Koreans: Association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2009;402(1-2):83-7.
14. Ishihara M, Kujiraoka T, Iwasaki T, et al. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein A-V concentration. *J Lipid Res* 2005;46(9):2015-22.
15. Xu C, Bai R, Zhang D, et al. Effects of APOA5 -1131T>C (rs662799) on fasting plasma lipids and risk of metabolic syndrome: evidence from a case-control study in China and a meta-Analysis. *PLoS One* 2013;8(2):e56216.
16. Hubacek JA, Adamkova V, Prusikova M, et al. Impact of apolipoprotein A5 variants on statin treatment efficacy. *Pharmacogenomics* 2009;10(6):945-50.
17. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S183-8.
18. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics* 2005;5:352-8.
19. Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, Sacks FM. Apolipoprotein C3 as a potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2):jah3-e000232.
20. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-89.
21. Lin B, Huang Y, Zhang M, et al. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease. *BMJ Open* 2014;4(1):e004156.
22. Li S, Yang Y, Ouyang X, et al. Associations of the APOC3 rs2854116 and

rs2854117 polymorphisms with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(8):15972-985.

23. García-Otín A-L, Civeira F, Aristegui R, et al. Allelic polymorphism -491A/T in apo E gene modulates the lipid-lowering response in combined hyperlipidemia treatment. *Eur J Clin Invest* 2002;32(6):421-8.
24. Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(3):211-6.
25. Kivistö KT, Niemi M. Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res* 2007;24(2):239-47.
26. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(6):726-33.
27. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics* 2005;5(6):352-8.
28. Li JH, Suchindran S, Shah SH, et al. SLCO1B1 genetic variants, long-term low-density lipoprotein cholesterol levels and clinical events in patients following cardiac catheterization. *Pharmacogenomics* 2015;16(5):449-58.
29. Pasanen MK, Miettinen TA, Gylling H, et al. Polymorphism of the hepatic influx transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 is associated with increased cholesterol synthesis rate. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(10):921-6.
30. Hu M, Mak VWL, Tomlinson B. Intronic variants in SLCO1B1 related to statin-induced myopathy are associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to statins in Chinese patients with hyperlipidaemia. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(11):803-6.
31. Fu Q, Li Y-P, Gao Y, et al. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(6):1269-74.

## Genetic polymorphism and efficacy of high-dose statin therapy

**M.A. Teterina, P.P. Potapov, T.S. Getiya, I. Meray, A.V. Balatskiy, L.M. Samokhodskaya, V.S. Moiseev**

**Aim.** To evaluate an association between high-dose statins lipid-lowering effect and several single-nucleotide polymorphisms (SNP) of lipid-regulating genes in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** We recruited 60 patients with ACS with or without ST elevation, who were treated with high dose atorvastatin or rosuvastatin and standard therapy. Lipids levels were measured at 2 weeks, 3 and 6 months. Safety of treatment was evaluated by ALT, AST, creatine kinase and HbA1c levels at baseline and at 3 and 6 months. We studied the polymorphisms of the following genes: apolipoprotein C3 (APOC3), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein E (APOE), apolipoprotein (a) (LPA), solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1).

**Results.** Reduction in lipids levels in patients with ACS was associated with T allele of rs7412 (APOE). At 6 months, carriers of TC genotype of rs662799 (APOA5) showed statistically significant decrease in triglycerides levels. Significant decrease in low-density lipoprotein (LDL) and total cholesterol was found in patients with CC/CT (rs7412, APOE) and CC/CT (rs2854117, APOC3) genotypes.

**Conclusion.** Treatment with statins resulted in a significant decrease in cholesterol levels in patients with T allele of rs7412 (APOE gene). Other SNPs had no effect of lipids concentrations. ANOVA demonstrated greater LDL-C decrease in patients with APOE and APOC3 polymorphisms.

**Keywords.** Acute coronary syndrome, gene polymorphism, pharmacogenetics, genetics of dyslipidemias, lipids, atorvastatin, rosuvastatin.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 54-58.**