

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В КОРРЕКЦИИ ДЕЗАДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Г.С. Маль

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

PHARMACOLOGICAL APPROACHES FOR THE CORRECTION OF DEADAPTATION PROCESSES AND IHD PATIENTS WITH THE HELP OF GENETIC MARKERS

G.S. Mal

Kursk State Medical University, Kursk

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

Материалы и методы исследования: 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 CETP, 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 (CETP) на эффективность лечения больных розувастатином. Среди протестированных генетических моделей фенотипических эффектов CETP Taq1B полиморфизма на уровень показателей липидного обмена рецессивная модель показала наиболее значимые гено-фенотипические взаимосвязи. Гомозиготы +279AA имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена - общего холестерина,

Purpose of the work: the evaluation of hypo-lipidemic efficacy of the inhibitors of cholesterol synthesis by means of pharmacogenetic markers in the patients with an ischemic heart disease.

Methods of the study: laboratory and instrumental study was conducted before the pharmacological interference in 4, 8, 24, and 48 weeks of hypo-lipidemic therapy: anthropometry, lipid spectrum of blood determination (total cholesterol, cholesterol of lipid proteids of high density, cholesterol of lipid proteids of low density, triglycerides, atherogenic index, conduction of daily screening of electrocardiography, veloergometry, supersonic scanning of brachiocephalic vessels, pharmacogenetic test – determination of carriage of allelic genes variants of CETP, NOS3.

The study involved 120 men with ischemic heart disease (II functional class of exertional angina) with primary atherogenic hypercholesterinemias. Pharmacological correction with hypercholesterinemias was done with the use of IV generation statin – rosuvastatin.

Results: we have studied polymorphous variants of genes involved into the regulation of lipid exchanges for the determination of differences in the rosuvastatin efficacy. We have implemented an evaluation of the influence of protein gen polymorphism – carrier of cholesterol ester (CETP) on the efficiency of patients' treatment with rosuvastatin. Among the tested genetic models of phenotypic effects of CETP Taq1B of polymorphism at the level of lipid exchange indices, recessive model showed the most important gene-phenotypic interconnections. Homozygotes +279AA originally had less signified defects of lipid exchange indices – total cholesterol, cholesterol of lipoproteids of low density, triglycerides, atherogenic index, and a high basal level of cholesterol of lipoproteids of high density.

Dynamic pattern of the cholesterol of high-density lipoproteids with rosuvastatin differed in patients

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 +279AA в сравнении с другими генотипами *CETP*. У гомозигот +279AA 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 -786CC приводило к резистентности используемого статина в качестве гиполипидемического 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 -786CC 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 -786TT/TC, у которого снижение ОХС достигло 39% ($P<0,001$).

Выводы: при монотерапии розувастатином носительство генотипа +279AA по полиморфизму *CETP* Taq1B ассоциировалась с повышением уровня ХС ЛВП на 27% в сравнении с генотипами +279GG/GA (16,7%) у больных с ишемической болезнью сердца. Носительство генотипов -786CC по полиморфизму *NOS3* -786T>C определяло низкую эффективность розувастатина. Определение генотипов по полиморфизмам *CETP* Taq1B и *NOS3* -786TC маркеру может быть использовано для персонализированного подхода к назначению розувастатина у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперхолестеринемией.

with +279AA genotype in comparison with other genotypes of *CETP*. The domination of the level of lipoproteids cholesterol of high density in homozygotes +279AA were discovered on the 8th week and remained during the whole period of examination (+27.3%, $P=0.004$), in comparison with other genotypes carriers (+16.7%, $P<0.001$) by 48th week.

Polymorph variants of *NOS3* did not exhibit any impact on basal levels of lipoproteids in patients with IHD and atherogenic hypercholesterinemias excluding the content of triglycerides ($P=0.054$). Carriage of -786CC genotype led to the resistance of the statin used as a hypolipidemic drug. There were no differences in basal level of total cholesterol in patients with different genotype *NOS3*; in the course of pharmacological correction of the disturbances of a lipid exchange of homozygotes -786CC this index were high and insignificantly decreased by 48th week (-11.55%, $P=0.524$) in the settings of rosuvastatin treatment of patients with IHD and atherogenic hypercholesterinemias in comparison with genotype -786TT/TC, which had total cholesterol decreased to 39% ($P<0.001$).

Conclusion: while implementing a monotherapy with rosuvastatin the carriage of +279AA genotype by the polymorphism *CETP* Taq1B was associated with the raise of cholesterol of high-density lipoprotein by 27% in comparison with +279GG/GA genotypes (16.7%) in patients with ischemic blood disease. Carriage of -786CC genotypes by polymorphism *NOS3* -786T>C determined a low activity of rosuvastatin. The determination of genotypes by polymorphism *CETP* Taq1B and *NOS3* -786TC marker can be used for an analyzed approach to the rosuvastatin prescription for the ischemic heart disease patients with isolated and combined hypercholesterinemia.