

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНА *СЕТР* С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПИТАНИЯН.В. Ожиганова<sup>1,2</sup>, С.В. Мустафина<sup>2</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10<sup>2</sup>НИИ терапии и профилактической медицины –  
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Переносчик эфиров холестерина, кодируемый геном *СЕТР*, регулирует обратный транспорт холестерина, посредством которого из периферических тканей удаляется его избыток. Обзор посвящен анализу вариантов гена *СЕТР*, ассоциированных с изменениями метаболизма при разных типах питания. При изучении ассоциации питания и метаболических изменений у носителей разных вариантов гена *СЕТР* большое значение имеют размер выборки, индивидуальные и возрастные особенности обследуемых, длительность наблюдения, а также анализ всего спектра вариантов гена *СЕТР*.

**Ключевые слова:** белок, переносящий эфиры холестерина, *СЕТР*, липидный профиль, липопротеины высокой плотности, средиземноморская диета.

Белок, переносящий эфиры холестерина (*СЕТР*), кодируется геном *СЕТР* и представляет собой гидрофобный гликопротеин, содержащий 476 аминокислотных остатков [1]. *СЕТР* находится в плазме, где он участвует в переносе эфиров холестерина от липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в липопротеины, содержащие аполипопротеин В: очень низкой (ЛПОН) и низкой (ЛПНП) плотности. *СЕТР* регулирует обратный транспорт холестерина, посредством которого его избыток удаляется из периферических тканей [2]. Обратный транспорт холестерина опосредован частицами ЛПВП, которые переносят холестерин в печень с последующим его окислением до желчных кислот [3]. Таким образом, *СЕТР* является ключевым компонентом в регуляции гомеостаза холестерина.

Содержание и активность *СЕТР* связаны с уровнем ЛПВП в плазме крови [4]. Многочис-

ленные исследования подтвердили, что полиморфизм гена *СЕТР* ассоциирован с активностью соответствующего белка в плазме крови и, как следствие, с изменениями уровня липопротеинов [5–8]. Дисбаланс в данной системе может приводить к нарушению липидного обмена и, в дальнейшем, к развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [9, 10]. Дислипидемия является ключевым фактором развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета. Эти заболевания тесно связаны между собой и служат лидирующими причинами смертности во всем мире. Изучение транспорта холестерина привело к разработке препаратов, ингибирующих активность белка *СЕТР* (торцетрапиб, дальцетрапиб), применение которых заметно увеличивало содержание холестерина ЛПВП, а также снижало уровень холестерина ЛПНП. Однако их эффектив-

**Ожиганова Наталья Владимировна** – м.н.с. лаборатории «Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний», ФИЦ ИЦиГ СО РАН; ординатор по специальности «гастроэнтерология», НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-4516-6859

**Мустафина Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID 0000-0003-4716-876X

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** – канд. мед. наук, зав. лабораторией «Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний» ФИЦ ИЦиГ СО РАН; в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru; shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

ность в отношении снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний не показана [11–14]. Предполагается, что противовоспалительная способность и размер частиц ЛПВП имеют большую значимость, чем их уровень в плазме [13].

Настоящий обзор посвящен анализу вариантов гена *CETP*, ассоциированных с изменениями метаболизма при разных типах питания.

Ген *CETP* локализован на 16-й хромосоме (16q21), включает 17 экзонов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1071>), экспрессируется в селезенке, жировой ткани, лимфатических узлах, печени и других тканях. Дефекты в гене *CETP* могут служить причиной гиперальфалипопротемии 1 (HALP1, OMIM 143470). Для этого гена найдены два варианта транскрипта, кодирующие разные изоформы [15]. Полиморфные варианты в гене *CETP*, например, A373P, I405V, R451Q и D442G11, вызывают изменения в аминокислотной последовательности белка, приводя к модификации его активности [16].

В литературе представлены данные об ассоциации между вариантами гена *CETP* и изменениями метаболизма при разных типах питания. Q. Qi et al. изучали типы питания у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, включенных в исследования по снижению веса «POUNDS LOST» и «DIRECT» [17]. Из двухлетнего исследования «POUNDS LOST» были включены 723 участника, получавшие диеты с высоким (40 %) и низким (20 %) содержанием жиров, из исследования «DIRECT» – 171 человек из групп с низким и высоким содержанием жиров в рационе (меньшим потреблением углеводов). Приверженность к диете оценивали путем 5-дневной записи рациона на исходном этапе и, в последующем, с помощью утвержденного опросника по частоте приема пищи (FQQ) через 6, 12 и 24 месяца наблюдения. Выполнен анализ ассоциации содержания липидов в крови с генотипами полиморфизма rs3764261 гена *CETP* с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, исходного индекса массы тела и применения гиполлипидемических препаратов. Обнаружено, что уровень холестерина ЛПВП был ниже у носителей генотипа CC. В комбинированных данных этих двух исследований наблюдалась статистически значимая ассоциация различных вариантов полиморфизма rs3764261 гена *CETP* с изменениями липидного профиля при разных рационах питания.

A. Garcia-Rios et al. изучали ассоциацию rs3764261 гена *CETP* с типами рациона у пациентов с метаболическим синдромом. Концентрация липидов в плазме крови и генотип rs3764261 определены у 424 человек, участвующих в

клиническом исследовании CORDIOPREV (NCT00924937). В ходе исследования сформированы 2 группы: одни пациенты получали средиземноморскую диету (35 % жира, в том числе 22 % мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК)), другие – диету с низким содержанием жиров (28 % жира, в том числе 12 % МНЖК). После 12 месяцев применения средиземноморской диеты у субъектов, которые были носителями минорного аллеля T (TT + TG), содержание холестерина ЛПВП в плазме было выше ( $p = 0,021$ ), а триглицеридов – ниже ( $p = 0,020$ ), чем у гомозиготных пациентов с распространенным аллелем (GG). В группе лиц, получавших диету с низким содержанием жиров, существенных различий в концентрации холестерина ЛПВП между генотипами *CETP* не обнаружено [18].

Наибольший интерес вызывает изучение полиморфизма Taq1B (rs708272), ассоциированного с модификацией размера и функции белка CETP. Установлено, что у носителей разных генотипов данного варианта гена *CETP* концентрация белка, переносящего эфиры холестерина, отличается. Носительство генотипа B2B2 сопряжено со снижением содержания белка и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7, 19, 20]. В метаанализах показано, что аллель B2 ассоциирован с меньшим уровнем CETP и более высокой концентрацией холестерина ЛПВП [21, 22]. Большинство исследований подтверждает взаимосвязь варианта Taq1B гена *CETP* с содержанием липидов в крови. Например, у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с аллелем B2 (генотип B2B2 или B1B2) концентрация холестерина ЛПВП в плазме существенно выше, чем у лиц с генотипом B1B1. Кроме того, эта ассоциация была значительно модулирована потреблением жира. Благоприятное влияние аллеля B2 на концентрацию холестерина ЛПВП было более выраженным у мужчин с более высоким потреблением общего жира, животных жиров, насыщенных жирных кислот и МНЖК [8].

Схожие результаты получены при изучении ассоциации между полиморфизмом Taq1B *CETP* и потреблением жира с пищей у нормоллипидемических и дислипидемических больных сахарным диабетом 2 типа (129 и 55 человек соответственно). Потребление пищи оценивали с помощью опросников по частоте питания (FFQ). Частота генотипа B1B1 выше у пациентов с дислипидемией ( $p = 0,01$ ). Статистически значимой ассоциации между полиморфизмом Taq1B и показателями липидного профиля не выявлено. У пациентов без дислипидемии обнаружена ассоциация с полиморфизмом Taq1B и общим потреблением жира при изучении содержания

холестерина ЛПВП, а также соотношения триглицериды / холестерин ЛПВП ( $p = 0,02$  и  $p = 0,009$  соответственно), особенно у носителей генотипа В1В1. Кроме того, концентрация холестерина ЛПВП была значительно выше у носителей генотипа В2В2 с низким потреблением общего жира. Следовательно, более высокое потребление общего жира может повлиять на уровень холестерина ЛПВП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, носителей генотипа В1В1 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР*, не имеющих нарушений в липидном профиле [19].

В исследовании К.К. Anagnostopoulou et al. изучена реакция на пероральный тест толерантности к жировой нагрузке лиц с наследственной гиперхолестеринемией. Пациенты (41 мужчина и 39 женщин в постменопаузе) получали жировую нагрузку в течение 20 минут, концентрации триглицеридов в плазме крови измеряли натощак и через 2, 4, 6 и 8 часов. В течение этого 8-часового периода участники не разрешалось есть и курить. В результате исследования выявлен независимый статистически значимый вклад как пола, так и полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* в патологическое повышение уровня триглицеридов после перорального теста толерантности к жировой нагрузке. В частности, мужчины, носители аллеля В2 полиморфизма Таq1В, показали более высокий пик содержания триглицеридов после приема пищи и отсроченный возврат к базальным значениям по сравнению с женщинами, носителями В2 [23].

С.К. Cheema et al. изучали влияние питания на активность СЕТР у трансгенных мышей. Животных, экспрессирующих СЕТР человека под контролем его естественной фланкирующей области, кормили рационами с низким или высоким содержанием жира, обогащенными МНЖК или насыщенными жирными кислотами в присутствии или в отсутствие холестерина. Добавление холестерина в рацион с МНЖК и низким содержанием жира увеличивало активность СЕТР и экспрессию мРНК, тогда как добавление холестерина в рацион с МНЖК и высоким содержанием жира приводило к снижению активности СЕТР и экспрессии мРНК. В клетках SW 872 олеиновая кислота и холестерин стимулировали экспрессию генов *СЕТР*, если их вводили по отдельности, а совместное добавление жирных кислот и холестерина препятствовало стимулирующему действию последнего на регуляцию гена *СЕТР*. Холестерин-опосредованная стимуляция *СЕТР* включает в себя фактор транскрипции печени X-рецептор  $\alpha$  ( $LXR\alpha$ ). Диеты с высоким содержанием жира МНЖК ингибировали экспрессию  $LXR\alpha$ . Таким образом, ингибирование экспрессии  $LXR\alpha$  с помощью диеты с

высоким содержанием жира МНЖК приводит к подавлению стимуляции СЕТР холестерином [24].

Метаанализ, проведенный в 2017 г., подтвердил ассоциацию изменения липидного профиля у лиц с разными вариантами гена *СЕТР* с диетой. Ученые пришли к выводу, что полиморфизм Таq1В модифицирует взаимосвязь потребления алкоголя с концентрацией холестерина ЛПВП. Обнаружено, что лица, гомозиготные по аллелю В1, изначально имеют более низкое содержание холестерина ЛПВП, чем гомозиготы по аллелю В2. Однако при изменении диеты (добавлении МНЖК) носители В1 получали увеличение (0,09 ммоль/л) уровня холестерина ЛПВП по сравнению с носителями В2. Концентрация холестерина ЛПВП в крови употреблявших алкоголь пациентов, гомозиготных по аллелю В2, была выше, чем у носителей аллеля В1. Несмотря на это, они имели больший риск развития ИБС [22]. Положительное влияние аллеля В2 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* на концентрацию ЛПВП было более выраженным у мужчин с высоким потреблением общего жира, животного жира, насыщенных жирных кислот и МНЖК, а также у субъектов с более низким потреблением углеводов. Установлено, что диета с высоким содержанием насыщенных жирных кислот увеличивает активность СЕТР по сравнению с рационом с высоким содержанием МНЖК и полиненасыщенных жирных кислот, которые могут снижать эту активность [17].

Не все исследования подтверждают ассоциацию вариантов *СЕТР* с изменениями метаболизма. В крупном исследовании, включающем 4210 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в средиземноморской популяции, статистически значимой ассоциации средиземноморской диеты с метаболическими параметрами у носителей разных генотипов Таq1В гена *СЕТР* получено не было [25].

Исследования гена *СЕТР* у пациентов включали в себя также анализ употребления отдельных продуктов в рационе. Мужчины с гиперхолестеринемией, гомозиготные по генотипу В1 *СЕТР* Таq1В, которые регулярно употребляли ежедневные порции зеленого киви, показали улучшение в липидном профиле. Исходно гомозиготы В1В1 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* имели значительно более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, чем носители В2, а после коррекции диеты (добавление киви + здоровый рацион) на протяжении 4 недель получили значительное снижение отношения триглицериды / холестерин ЛПВП. Исследователи предполагают, что регулярное включение зеленого киви в состав здоровой диеты может улучшить липидные профили у людей

с данным генотипом. Несмотря на положительный результат, обращает на себя внимание тот факт, что в исследование включены 85 мужчин, срок наблюдения составил всего 4 недели, а также то, что киви добавляли к здоровой диете. Данное предположение требует дополнительных исследований [26].

Получены данные об ассоциации употребления растительных стеролов с генотипами *CETP*. D.S. Mackay et al. пришли к выводу, что носители генотипа GG полиморфизма rs5882 гена *CETP* хорошо реагируют на диету с растительными стеролами (2 г в день в течение 4 недель). Концентрация триглицеридов была снижена у гомозигот по редкому аллелю G rs5882 (на  $0,46 \pm 0,13$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ,  $n = 10$ ); у носителей аллеля А эффекта не было [27]. Схожие результаты получены А.М. Lottenberg et al. [28].

Ф. Hosseini-Esfahani et al. на протяжении 3,6 года изучали ассоциацию рациона с полиморфизмами rs5882 и rs3764261 в гене *CETP* у лиц с метаболическим синдромом. Участники выбраны случайным образом из Тегеранского исследования липидов и глюкозы (TLGS), 550 человек в возрасте 18 лет и старше. Питание оценивали при помощи опросника по частоте питания (FQQ). Участники были разделены на восемь групп в зависимости от потребления макронутриентов (углеводов, белков и жиров) и наличия генотипов AA / AG + GG (rs5882) или CC / CA + AA (rs3764261). Выявлено снижение содержания общего холестерина у лиц с большим потреблением рыбы у носителей аллеля А по сравнению с генотипом CC rs3764261. Также наблюдали небольшую тенденцию к снижению концентрации триглицеридов у индивидуумов с большим потреблением общего жира у носителей аллеля G rs5882 по сравнению с генотипом AA [29].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный литературный обзор подтверждает перспективу изучения особенностей метаболизма у носителей разных вариантов гена *CETP* при различающихся рационах питания. Так, диеты с высоким содержанием жиров у лиц с генотипами CC варианта rs3764261 и В1В1 полиморфизма Таq1В гена *CETP* увеличивали содержание холестерина ЛПВП и снижали уровни триглицеридов в нескольких исследованиях. В то же время носители других генотипов (например, В2В2 полиморфизма Таq1В) были чувствительны к диетам с высоким содержанием жиров и отвечали парадоксальным повышением концентрации триглицеридов и общего холестерина. Отмечена также ассоциация средиземно-

морской диеты с улучшением липидного профиля у носителей минорного аллеля Т (ТТ + ТG) rs3764261. Несмотря на полученные данные, результаты многих исследований остаются спорными и требуют дальнейшего изучения. При планировании анализа ассоциации питания и метаболических изменений у носителей разных вариантов гена *CETP* необходимо уделять внимание размеру выборки, учету индивидуальных и возрастных особенностей обследуемых, длительности наблюдения, а также изучению всего спектра вариантов гена *CETP*.

Исследование ассоциации молекулярно-генетических особенностей пациентов с модифицируемыми факторами риска дислипидемии, такими как питание, позволит в будущем разрабатывать персонализированные рекомендации по профилактике нарушений липидного обмена.

Обзор подготовлен в рамках темы государственного задания АААА-А19-119100990053-4 (0259-2019-0009-С-01).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Титов В.Н.** Белок, переносящий эфиры холестерина, физико-химические свойства, функция, роль в патогенезе атеросклероза и основания для ингибирования. Заочная академия последипломного образования // Клин. лаб. диагностика, 2014. Т. 59, № 8. С. 29–36.
2. **Qiu X., Mistry A., Ammirati M., Chrnyk B.A., Clark R.W., Cong Y., Culp J.S., Danley D.E., Freeman T.B., Geoghegan K.F., Griffor M.C., Hawrylik S.J., Hayward C.M., Hensley P., Hoth L.R., Karam G.A., Lira M.E., Lloyd D.B., McGrath K.M., Stutzman-Engwall K.J., Subashi A.K., Subashi T.A., Thompson J.F., Wang I-K., Zhao H. and Seddon A.P.** Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules // Nat. Struct. Mol. Biol. 2007. Vol. 14. P. 106–113. <https://doi.org/10.1038/nsmb1197>
3. **Kanehisa M., Sato Y., Furumichi M., Morishima K., Tanabe M.** New approach for understanding genome variations in KEGG // Nucl. Acids Res. 2019. Vol. 47. P. D590–D595.
4. **Gudnason V., Kakko S., Nicaud V., Savolainen M.J., Kesaniemi Y.A., Tahvanainen E., Humphries S.** Cholesterol ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations // Eur. J. Clin. Invest. 1999. Vol. 29, N 2. P. 116–128.
5. **Guo S., Yao M., Ding Y., Zhang J., Yan Y., Liu J., Zhang M.Y., Rui D., Niu Q., He J., Guo H., Ma R.** Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein Таq1В Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations. P. A Meta-Analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016. Vol. 13, N 9. P. 882.
6. **Farid M.A., Azizi F., Hedayati M., Daneshpour M.S., Shamshiri A.R., Siassi F.** Association between CETP Таq1В and LIPC -514C/T polymorphisms with the serum lipid levels in a group of Tehran's population.

- P. a cross sectional study // *Lipids Health Dis.* 2010. Vol. 9. P. 96.
7. Li T.Y., Zhang C., Asselbergs F.W., Qi L., Rimm E., Hunter D.J., Hu F.B. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86, N 5. P. 1524–1529.
  8. Carmena-Ramón R., Ascaso J.F., Real J.T., Nájera G., Ordovas J.M., Carmena R. Association between the TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene locus and plasma lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia // *Metabolism.* 2001. Vol. 50, N 6. P. 651–656.
  9. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. P. new insights from epidemiology, genetics, and biology // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 547–563.
  10. Gordon T., Castelli W., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study // *Am. J. Med.* 1977. Vol. 62, N 5. P. 707–714.
  11. Bochem A.E., Kuivenhoven J.A., Stroes E.S. The promise of cholesteryl ester transfer protein, N CETP inhibition in the treatment of cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Res.* 2013. Vol. 19, N 17. P. 3143–3149.
  12. Goldberg A.S., Hegele R.A. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors for dyslipidemia: focus on dalcetrapib // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 251–259.
  13. Corella D., Carrasco P., Amiano P. Common cholesteryl ester transfer protein gene variation related to high-density lipoprotein cholesterol is not associated with decreased coronary heart disease risk after a 10-year follow-up in a Mediterranean cohort: Modulation by alcohol consumption // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 531–538.
  14. Brousseau M.E., Schaefer E.J., Wolfe M.L., Bloedon L.T., Digenio A.G., Clark R.W., Mancuso J.P., Rader D.J. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 15. P. 1505–1515.
  15. Arikan G.D., İsbir S., Yilmaz S.G., İsbir T. Characteristics of coronary artery disease patients who have a polymorphism in the cholesterol ester transfer protein, N *CETP* gene // *In Vivo.* 2019. 33, N 3. P. 787–792.
  16. Plengpanich W., Goff W.L., Poolsuk S., Julia Z., Guérin M., Khovichunkit W. ETP deficiency due to a novel mutation in the *CETP* gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 216, N 2. P. 370–373.
  17. Qi Q., Durst R., Schwarzfuchs D., Leitersdorf E., Shpitzen S., Li Y., Wu H., Champagne C.M., Hu F.B., Stampfer M.J., Bray G.A., Sacks F.M., Shai I., Qi L. CETP genotype and changes in lipid levels in response to weight-loss diet intervention in the POUNDS LOST and DIRECT randomized trials // *J. Lipid Res.* 2015. Vol. 56, N 3. P. 713–721.
  18. Garcia-Rios A., Alcalá-Díaz J.F., Gomez-Delgado F., Delgado-Lista J., Marin C., Leon-Acuca A., Camargo A., Rodriguez-Cantalejo F., Blanco-Rojo R., Quintana-Navarro G., Ordovas J.M., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J., Perez-Martinez P. Beneficial effect of CETP gene polymorphism in combination with a Mediterranean diet influencing lipid metabolism in metabolic syndrome patients. P. CORDIOPREV study // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 229–234.
  19. Kalantar Z., Eshraghian M.R., Sotoudeh G., Djalali M., Mansouri A., Alvandi E., Javadi F., Mahmoudi M., Koohdani F. Differences in the interaction between CETP TaqIB polymorphism and dietary fat intake on lipid profile of normolipidemic and dyslipidemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 270–275.
  20. Shakhtshneider E.Y., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Raghino Y.I., Ivanova M.V., Voevoda M.I. *CETP* gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. Vol. 157, N 3. P. 364–367.
  21. Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W. Shepherd J., Freeman D.J., McMahon A.D., Cambien F., Nicaud V., de Grooth G.J., Talmud P.J., Humphries S.E., Miller G.J., Eiriksdottir G., Gudnason V., Kauma H., Kakko S., Savolainen M.J., Arca M., Montali A., Liu S., Lanz H.J., Zwinderman A.H., Kuivenhoven J.A., Kastelein J.J. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment. P. individual patient meta-analysis of 13677 subjects // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 3. P. 278–287.
  22. Mirmiran P., Esfandiari Z., Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S., Sedaghati-Khayat B., Azizi F. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease. P. a systematic review // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2017. Vol. 4. P. 77.
  23. Anagnostopoulou K.K., Kolovou G.D., Kostakou P.M., Mihas C.C., Diakoumakou O., Cokkinos, D.V. Sex-associated effect of CETP and LPL polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia // *Lipids Health Dis.* 2009. Vol. 8. P. 24.
  24. Cheema S.K., Agarwal-Mawal A., Murray C.M., Tucker S. Lack of stimulation of cholesteryl ester transfer protein by cholesterol in the presence of a high-fat diet // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46, N 11. P. 2356–2366.
  25. Corella D., Carrasco P., Fito M., Martínez-González M.A., Salas-Salvado J., Arós F., Lapetra J., Guillén M., Ortega-Azorín C., Warnberg J., Fiol M.A., Ruiz-Gutiérrez V., Serra-Majem L., Martínez J.A., Ros E., Estruch R. Gene-environment interactions of *CETP* gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51. P. 2798–2807.
  26. Gammon C.S., Minihane A.M., Kruger R., Conlon C.A., von Hurst P.R., Jones B., Stonehouse W. TaqIB polymorphism in the cholesterol ester transfer protein, N *CETP* gene influences lipid responses to the consumption of kiwifruit in hypercholesterolaemic men // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 111, N 6. P. 1077–1084.
  27. Mackay D.S., Eck P.K., Rideout T.C., Baer D.J., Jones P.J. Cholesterol ester transfer protein polymorphism rs5882 is associated with triglyceride-lowering in response to plant sterol consumption // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 40, N 8. P. 846–849.
  28. Lottenberg A.M., Nunes V.S., Nakandakare E.R., Neves M., Bernik M., Lagrost L., dos Santos J.E.,

Quintro E. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters // J. Nutr. 2003. Vol. 133, N 6. P. 1800–1805.

29. Hosseini-Esfahani F., Esfandiari Z., Mirmiran P., Daneshpour M.S., Ghanbarian A., Azizi F. The interaction of cholesteryl ester transfer protein gene variations and diet on changes in serum lipid profiles // Eur. J. Clin. Nutr. 2019. Vol. 73, N 9. P. 1291–1298.

---

**ASSOCIATION OF CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN GENE POLYMORPHISM AND DIET TO CHANGES IN SERUM LIPID PROFILE**

**N.V. Ozhiganova<sup>1,2</sup>, S.V. Mustafina<sup>2</sup>, E.V. Shakhtshneider<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentev ave., 10*

<sup>2</sup>*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The cholesterol ester transfer protein regulates cholesterol efflux from peripheral tissues. The cholesterol ester transfer protein is encoded by *CETP* gene. The review describes the association of *CETP* gene variants with metabolic changes in different diets. The association of diet and metabolic changes depends on the sample size, individual and age characteristics of the patients, the duration of the observation, and the analysis of the spectrum of the *CETP* gene variants.

**Keywords:** cholesterol ester transfer protein, *CETP*, lipid profile, high density lipoproteins, Mediterranean diet.

---

*Статья поступила 29 января 2020 г.  
Принята к печати 28 февраля 2020 г.*