

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛЛЕЛЬНОГО ВАРИАНТА rs2230806 ГЕНА *ABCA1*
НА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА
У БОЛЬНЫХ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Г.П. Смирнов¹, Т.А. Рожкова¹, М.Ю. Зубарева¹, Ю.А. Шувалова¹, Д.В. Ребриков^{2, 3}, А.И. Каминный¹,
В.Н. Титов¹, В.В. Кухарчук¹, П.П. Малышев¹

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Цель исследования: оценка эффекта варианта rs2230806 гена *ABCA1* на уровни липидов и аполипопротеинов (апо)А-I и апоВ сыворотки при лечении аторвастатином у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГ). **Материал и методы.** В исследование включили 83 пациента с СГ согласно британским (SBR) клиническим критериям заболевания, все больные получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут на протяжении трех месяцев; генотип по позиции rs2230806 гена *ABCA1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» с использованием примыкающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР. Общий холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ) определяли унифицированным ферментативным методом, ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности – прямым гомогенным методом, апопротеины – иммунотурбидиметрическим методом. **Результаты.** Носителями аллельного варианта были 52,9 % пациентов (с одним аллелем – у 31,4 %, с двумя – у 21,4 %). На фоне терапии выявлено различие в изменении от исходных значений ОХС (–40,2 % против –34,4 %; $p = 0,041$), ХС ЛПНП (–50,8 % против –44 %; $p = 0,041$) и апоВ (–48 % против –38,3 %; $p = 0,02$) с большей реакцией у гомозиготных носителей (генотип А/А) по сравнению с гетерозиготными (генотип G/A). При проведении селективного анализа в зависимости от пола и генотипа rs2230806 среди пациентов мужского пола – носителей аллельного варианта, отмечено достоверное повышение уровней ХС ЛПВП и апоА-I на 10,6 и 15,5 % соответственно, тогда как у больных без полиморфизма они снизились (на 3,8 и 3,9 % соответственно). **Заключение.** Вариант rs2230806 гена *ABCA1* ассоциировался с большим липидопонижающим эффектом аторвастатина, а также в большей степени повышал уровень апоА-содержащих ЛП плазмы среди пациентов с СГ мужского пола.

Ключевые слова: аторвастатин, АТФ-связывающий кассетный транспортер А1, полиморфизм гена *ABCA1*, семейная гиперхолестеринемия, R219K, rs2230806.

Смирнов Георгий Павлович – аспирант отдела проблем атеросклероза, e-mail: e-smirnov1988@yandex.ru

Рожкова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической липидологии, e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

Зубарева Марина Юрьевна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической липидологии, e-mail: mzubareva06@mail.ru

Шувалова Юлия Андреевна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, e-mail: shuvalovaj@mail.ru

Ребриков Денис Владимирович – д-р биол. наук, проректор по научной работе, e-mail: rebrikov_dv@rsmu.ru

Каминный Александр Иванович – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, e-mail: pavel-akam67@rambler.ru

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории клинической биохимии липидного обмена, e-mail: vn_titov@mail.ru

Кухарчук Валерий Владимирович – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАН, рук. отдела проблем атеросклероза, e-mail: v_kukharch@mail.ru

Малышев Павел Прокопьевич – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, e-mail: pavel-malyshhev@mail.ru

© Смирнов Г.П., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю., Шувалова Ю.А., Ребриков Д.В., Каминный А.И., Титов В.Н., Кухарчук В.В., Малышев П.П., 2018

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) является распространенным, одним из наиболее частых моногенных заболеваний человека, характеризующимся нарушением метаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высоким риском развития ранней ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Доступные в настоящее время методы лечения этого заболевания, включая ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторы абсорбции холестерина (ХС) и моноклональные антитела, блокирующие PCSK9, значительно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [2]. Основным классом гиполипидемических препаратов, применяемых для лечения СГ, остаются статины, которые увеличивают экспрессию ЛПНП-рецепторов на мембране клеток и обладают рядом благоприятных плейотропных эффектов. Тем не менее индивидуальная реакция на статины варьируема и в значительной степени зависит от генетических особенностей пациента, способных влиять как на фенотип самого заболевания, так и на фармакокинетику применяемого препарата. К настоящему времени идентифицирован целый ряд возможных генетических модификаторов ответа на статины, включая ген *ABCA1*, белковый продукт которого, АТФ-связывающий кассетный белок-транспортер А1 (ABCA1), опосредует синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) плазмы и служит эффективным экспортером ХС и фосфолипидов от макрофагов и других клеток к мелким пре- β 1-мигрирующим частицам ЛПВП в процессе их превращения в более крупные, α -мигрирующие ЛПВП-частицы. Наиболее изученным полиморфизмом в локусе гена *ABCA1* является вариант rs2230806, вызывающий замену аминокислоты аргинина на лизин в позиции 219 белка ABCA1 (R219K). Единичные работы по оценке влияния этого генетического варианта на эффекты статинов у больных с ИБС и/или высоким сердечно-сосудистым риском, проведенные до настоящего времени, показали, что полиморфизм rs2230806 способен значительно модулировать ответ на проводимую терапию относительно липидных параметров и ассоциированного риска [3, 4]. Тем не менее у пациентов с СГ, вынужденных пожизненно принимать статины, ни одного такого исследования до сих пор проведено не было. В связи с этим в данной работе мы оценили эффект варианта rs2230806 (R219K) гена *ABCA1* на уровни липидов и аполипопротеинов(апо) А-I и апоВ сыворотки при лечении аторвастатином у больных с гетерозиготной СГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали гетерозиготных пациентов с клиническим диагнозом СГ согласно SBR-критериям (The Simon Broome Register, Ве-

ликобритания) [5]. Набор больных проводился из числа обратившихся в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Первоначально в исследование были включены 83 пациента, завершили исследование 70 больных.

Диагноз ИБС устанавливали при наличии типичной ангинозной боли и положительного ЭКГ-теста с нагрузкой, документированного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, гемодинамически значимого поражения коронарного русла при проведении коронарографии, эндоваскулярных коронарных вмешательств или операции коронарного шунтирования в анамнезе. Диагноз перенесенного ИМ устанавливали при выявлении на ЭКГ патологического зубца Q, зон нарушенной локальной сократимости при проведении эхокардиографии или документированном повышении кардиоспецифических ферментов.

В рамках данного открытого нерандомизированного исследования все больные получали аторвастатин («Тулип», производитель – ЛЕКд.д., Словения) в фиксированной дозе 40 мг/сут на протяжении трех месяцев. Согласно протоколу было предусмотрено три визита: исходно (после отмены предшествовавшей гиполипидемической терапии в течение одного месяца), через один месяц терапии исследуемым препаратом и заключительный, после трех месяцев лечения. Визиты включали в себя сбор анамнестических сведений и оценку переносимости терапии (по наличию/отсутствию соответствующих жалоб, динамике ферментов крови), осмотр пациента, забор крови для анализов (липидный профиль, апо А и В, АЛТ, АСТ, КФК, креатинин, общий билирубин, глюкоза). В исследовании принимали участие как больные, никогда не принимавшие статинов (независимо от наличия/отсутствия клинически значимых атеросклеротических заболеваний), так и пациенты на статинах, но без значимых сосудистых поражений (у данной категории больных аторвастатин был назначен через один месяц после отмены применявшегося статина). Не включали в исследование пациентов с наличием стандартных противопоказаний к терапии статинами (почечная, печеночная недостаточность, заболевания печени в активной фазе). Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в клиническом исследовании.

Количественное определение общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП и ЛПНП, апоА-I и апоВ в сыворотке натощак проводили на биохимическом анализаторе «Architect С-8000» («Abbott», США) фотометрическим методом с использованием реактивов фирмы-производителя оборудования. Общий ХС и ТГ определяли унифицированным ферментативным методом, ХС ЛПВП

и ЛПНП – прямым гомогенным методом, апопротеины – иммунотурбидиметрическим методом.

Генотип по позиции rs2230806 гена *ABCA1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» с использованием примокающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР [6]. Использовали коммерческую тест-систему «Генетика метаболизма» (ДНК-Технология, Россия, кат. № R1-N908-N3/4). ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТпрайм» («ДНК-Технология», Россия, кат. № O-DTPRIME4M1). Использовали следующий температурный режим амплификации: 94 °С – 10 с, 64 °С – 30 с в течение 50 циклов. По завершении реакции амплификации получали кривые плавления путем повышения температуры реакционной смеси с 25 до 75 °С с шагом 1 °С, измеряя уровень флуоресценции на каждом шаге. Процедуру генотипирования проводили в двух повторностях.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0 и SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении групп по количественному признаку использовали параметрические (t -критерий Стьюдента, однофакторный ANOVA) и непараметрические (критерий Манна – Уитни, ранговый анализ по Краскелу – Уоллису) методы, при сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 . С помощью программы SNPStats разработанной для анализа генетических эпидемиологических исследований для изучения ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP), получены результаты: частота аллелей и генотипов, тест на распределение по закону Харди – Вайнберга, анализ ассоциации SNP с ответом на основе линейной и логистической регрессии. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частоты аллелей и генотипов изучаемого варианта показаны в табл. 1. Распределение генотипов SNPrs2230806 не подчинялось уравнению равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,0094$).

Исходная клинико-лабораторная характеристика больных с СГ в зависимости от генотипа rs2230806 представлена в табл. 2. Исходно (до лечения) у пациентов с генотипом G/G отмечался достоверно более высокий уровень ТГ сыворотки по сравнению с генотипом A/A. У гетерозигот, в отличие от обоих гомозиготных генотипов, был существенно ниже уровень ХС ЛПВП, а также, по сравнению с носителями генотипа G/G, отмечался достоверно более низкий уровень апоА-I сыворотки.

Лечение аторвастатином сопровождалось значимым улучшением липидного профиля пациентов. Прием препарата в суточной дозе 40 мг в течение 12 недель привел к достоверному снижению от исходного уровня общего ХС (на 37,4 %), ХС ЛПНП (на 46,7 %), ТГ (на 27,4 %) и апоВ (на 42,7 %) плазмы, тогда как уровни антиатерогенных ХС ЛПВП и апоА-I существенно не изменились.

Для определения влияния аллельного варианта rs2230806 на терапию аторвастатином мы оценили содержание липидов и апобелков в сыворотке у носителей разных генотипов *ABCA1* (G/G, G/A и A/A) после приема этого препарата в течение трех месяцев.

При анализе уровней липидов и апобелков в сыворотке значимые различия отмечались только в отношении ХС ЛПВП, которые исходно, через один и три месяца терапии были достоверно ниже у больных с генотипом A/G по сравнению с гомозиготными носителями (G/G и A/A). По окончании исследования не было выявлено значимой разницы между тремя группами по уровням ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, апоА-I и апоВ сыворотки.

Оценивая динамику содержания липидов и апобелков в сыворотке при лечении аторвастатином, нами выявлено достоверное различие в изменении от исходных значений ОХС, ХС ЛПНП и апоВ сыворотки с большей реакцией на аторвастатин у гомозиготных носителей аллельного варианта по сравнению с гетерозиготными (рис. 1).

Учитывая ключевую физиологическую роль белка *ABCA1* в начальных этапах обратного транспорта ХС и образование зрелых частиц ЛПВП, мы уделили особое внимание оценке влияния

Т а б л и ц а 1

Распределение частот аллелей и генотипов SNP rs2230806 гена *ABCA1* в группе пациентов с СГ, завершивших исследование

Группа	Частота генотипов, %				Аллельные частоты, %	
	G/G	G/A	A/A	G/A+A/A	G	A
Пациенты ($n = 70$)	47,1	31,4	21,4	52,9	0,63	0,37

Исходная клинико-лабораторная характеристика больных с СГ в зависимости от генотипа варианта rs2230806 гена ABCA1

Параметр	Генотип			p
	G/G	G/A	A/A	
N	33	22	15	
Мужской пол, %	24,2	40,9	0	0,0035
Возраст, годы	53,2 ± 13,2	57,6 ± 12,7	53,1 ± 12,2	н.д.
ИБС, %	3	22,7	6,7	н.д.
АГ, %	45,4	63,6	33,3	н.д.
Сахарный диабет, %	9,1	13,6	0	н.д.
Курение, %	9,4*	9,1	7,7	<0,05
Ранняя ИБС у родственников, %	42,4	40,9	46,7	н.д.
ИМТ, кг/м ²	26,2 ± 4	27,1 ± 3,1	26,5 ± 5,9	н.д.
Ксантомы сухожилий, %	21,2	27,3	42,9	н.д.
Липоидная дуга роговицы, %	27,3	28,6	7,7	н.д.
Ксантелазмы, %	3	13,6	14,3	н.д.
САД, мм рт. ст.	128,9 ± 19,1	128,9 ± 16,7	118,2 ± 16,2	н.д.
ДАД, мм рт. ст.	82,2 ± 9,2	80,9 ± 13	75,9 ± 9,9	н.д.
ЧСС, уд/мин	71,1 ± 7,1	67,4 ± 9,8	70,2 ± 11,3	н.д.
Общий ХС, ммоль/л	9,03 ± 1,72	8,7 ± 1,96	9,05 ± 1,82	н.д.
Триглицериды, ммоль/л	1,93 ± 0,87'''	1,69 ± 0,78	1,41 ± 0,66	0,035
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,54 ± 0,37	1,26 ± 0,3#†	1,59 ± 0,29	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,63 ± 1,68	6,67 ± 1,96	6,81 ± 1,91	н.д.
АпоА-I, мг/дл	159 ± 27‡	142 ± 32	160 ± 22	0,039
АпоВ, мг/дл	150 ± 32	150 ± 44	149 ± 38	н.д.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; апо – аполипопротеин; н.д. – недостоверно. * – против G/A; ''' – против A/A; # – p = 0,007 против G/G; † – p = 0,005 против A/A; ‡ – против G/A.

полиморфизма rs2230806 на апоА-содержащие ЛП. Поскольку в исследовании участвовали лица обо-его пола, вначале была проведена раздельная оценка эффектов аллельного варианта на базальные уровни ХС ЛПВП и апоА-I сыворотки в зависимости от пола. Число лиц мужского пола в нашей работе было значительно меньше, чем женского, и составило 17 человек (24,3 %). Анализ показал, что пациенты мужского пола, независимо от генотипа ABCA1, исходно отличались от больных женского пола более низким содержанием апоА-содержащих ЛП сыворотки (табл. 3).

В группе гомозигот по SNP (генотип A/A) лиц мужского пола не было, поэтому сравнительный анализ проводился между носителями генотипов G/G (8 чел.) и G/A (9 чел.). Группы достоверно не отличались ни по клиническим данным, ни по исходным и достигнутым в процессе лечения уровням липидов и аполипопротеинов сыворотки. Однако при завершении исследования между сравниваемыми группами было выявлено достоверное различие в изменении от исходных значений апоА-I (p < 0,03), а также ХС ЛПВП (на пороге статистической значимости, p = 0,05) (рис. 2).

Пациенты женского пола (53 чел.) были представлены во всех группах анализируемых геноти-

пов с преобладанием среди носителей генотипа G/G (25 чел.). При сравнительной оценке клинико-демографических параметров среди носителей разных генотипов значимое различие касалось только среднего возраста между пациен-

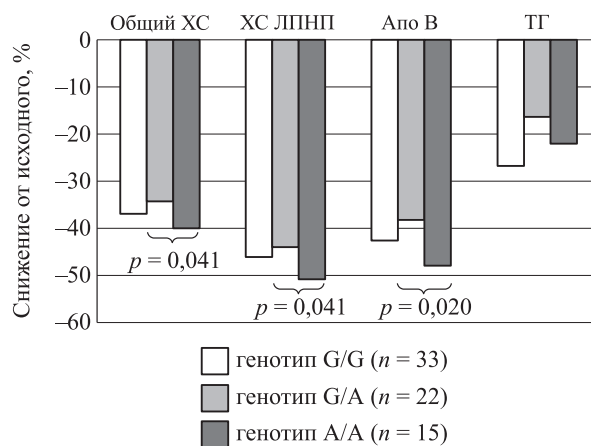


Рис. 1. Сравнительный эффект терапии atorvastатином в течение трех месяцев на уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и апоВ сыворотки в зависимости от генотипа ABCA1

Исходные уровни ХС ЛПВП и апоА-I сыворотки в зависимости от принадлежности к полу и генотипа *ABCA1*

Генотип	Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 53)	p
Холестерин ЛПВП, ммоль/л			
G/G	1,35 ± 0,46	1,6 ± 0,33	0,074
G/A	1,12 ± 0,31	1,36 ± 0,26	<0,05
A/A	—	1,59 ± 0,29	—
G/A + A/A	1,12 ± 0,31	1,5 ± 0,3	<0,005
АпоА-I, мг/дл			
G/G	138 ± 27,6	166,6 ± 23,4	<0,02
G/A	123,3 ± 28	157,3 ± 27,1	<0,02
A/A	—	160 ± 21,6	—
G/A + A/A	123,3 ± 28	158,8 ± 23,6	<0,004

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; апо – аполипопротеин.

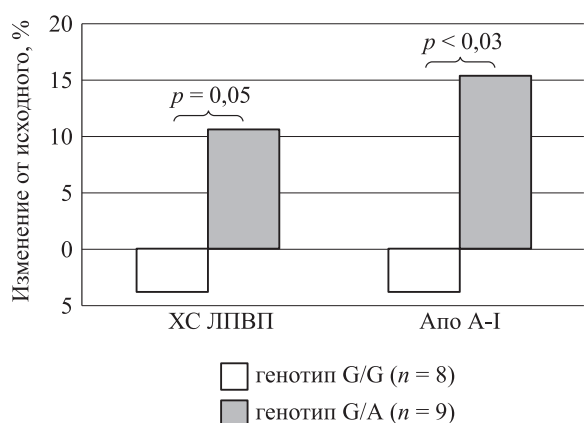


Рис. 2. Сравнительный эффект терапии аторвастатином в течение 12 недель на уровень апоА-содержащих липопротеинов среди носителей генотипов G/G и G/A варианта rs2230806 мужского пола

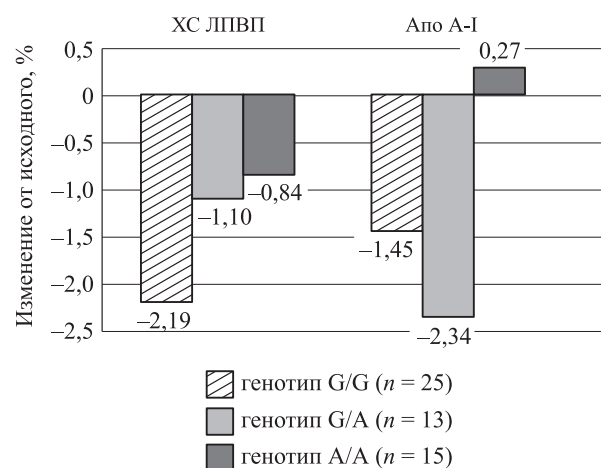


Рис. 3. Сравнительный эффект терапии аторвастатином в течение 12 недель на уровень апоА-содержащих липопротеинов в зависимости от генотипа *ABCA1* среди больных женского пола

тами с генотипами G/A и A/A (63,8 против 53,1 года соответственно, $p < 0,02$).

Исходно (до лечения) у пациентов женского пола с генотипом G/A отмечался достоверно более низкий средний уровень ХС ЛПВП сыворотки по сравнению с генотипом G/G (1,36 и 1,6 ммоль/л соответственно, $p = 0,031$), по остальным показателям липидного профиля значимых отличий между группами не было. В процессе лечения аторвастатином у пациентов женского пола, в отличие от пациентов противоположного пола, содержание ХС ЛПВП и апоА-I плазмы менялось мало, и изменения не достигали статистической значимости (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы исследовали эффекты распространенного аллельного варианта rs2230806(R219K) в локусе гена *ABCA1* на исходный липидный профиль сыворотки и его изменения в ответ на терапию аторвастатином у пациентов, страдающих гетерозиготной СГ.

Ассоциация rs2230806 с риском ИБС и липидным профилем показана в ряде исследований [7–9]. Продемонстрировано также, что наличие варианта R219K у пациентов с СГ связано с заметным снижением риска ИБС (относительный риск 0,32; $p < 0,001$) по сравнению с теми больными, у кого этот вариант отсутствовал [10]. Стоит отметить, что исследований по определению влияния различных аллельных вариантов в локусе гена *ABCA1* на динамику липидных параметров плазмы в ответ на терапию статинами проведено мало. Опубликовано лишь три таких работы. В наиболее раннем исследовании, датированном 2009 г., J. Li et al. оценили эффекты полиморфизма R219K на уровень липидов сыворотки и реакцию на терапию правастатином в дозе 20 мг/сут у пациентов из Китая [3]. Изучаемая популяция состояла из 365 пациентов с ИБС и

246 лиц группы контроля без проявлений или симптомов ИБС. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с генотипом RR отмечались существенно более высокие уровни ТГ сыворотки и более низкие уровни ХС ЛПВП, чем с генотипом КК ($p < 0,05$). При терапии аторвастатином среднее повышение ХС ЛПВП от исходного уровня у носителей генотипа КК было существенно больше, чем у больных с генотипом RR (18,9 % против 14,1 %; $p < 0,05$). По динамике других показателей липидного профиля (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, ОХС) значимых различий не отмечалось.

Оценка другого полиморфизма в локусе гена *ABCA1*, С69Т, была проведена голландскими исследователями в крупной когорте больных с СГ ($n = 1686$) без анамнеза ИБС, и было показано, что у нелеченных пациентов генотип ТТ ассоциировался с более высоким риском ИБС (в 1,7 раза) по сравнению с генотипом СС (отношение шансов (ОШ) 1,65; 95%-й ДИ 1,08–2,53; $p = 0,02$) [11]. И, напротив, у леченных статинами пациентов (79 % получали симвастатин в средней дозе 33 мг/сут) риск ИБС среди носителей генотипа ТТ не возрастал (ОШ 0,65, 95%-й ДИ 0,35–1,24; $p = 0,2$), а уровни ХС ЛПВП у них были существенно выше, чем у носителей генотипа СС.

Связь варианта rs2230806 (R219K) с исходными уровнями липидов, снижением ХС ЛПНП во время терапии правастатином, с исходным риском ИБС и конечными клиническими точками во время проведения исследования была изучена среди участников исследования PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). В это исследование включено 5414 пациентов (средний возраст – 75,3 года), рандомизированных либо в группу, получавшую правастатин в дозе 40 мг/сут, либо в группу плацебо, и которые наблюдались в среднем 3,2 года [4]. Не было отмечено никакой связи изучаемого полиморфизма с исходными уровнями ХС ЛПНП, однако средний уровень ХС ЛПВП повышался в зависимости от числа аллелей с вариантом (1,27; 1,28; 1,3 ммоль/л, $p = 0,024$). Наличие или отсутствие варианта rs2230806 не ассоциировалось с ЛПНП-понижающим эффектом правастатина или риском ИБС исходно.

Таким образом, во всяком случае в двух из трех цитированных исследований терапия статинами сопровождалась большим повышением ХС ЛПВП у гомозиготных носителей аллельного варианта (R219K или С69Т) гена *ABCA1* по сравнению с лицами без генетического полиморфизма, тогда как со стороны других параметров липидного профиля значимых изменений выявлено не было.

В нашем исследовании при проведении селективного анализа в зависимости от принадлежности к полу показано, что пациенты мужского пола, независимо от генотипа *ABCA1*, исходно отличались от больных женского пола более низким содержанием апоА-содержащих ЛП сыворотки, исключая носителей генотипа G/G, где по уровням ХС ЛПВП разница была недостоверной ($1,35 \pm 0,46$ против $1,6 \pm 0,33$ ммоль/л соответственно, $p = 0,074$).

При лечении аторвастатином во всей группе пациентов уровни ХС ЛПВП и апо А-I достоверно не изменились, однако при проведении селективного анализа согласно полу и генотипу уrs2230806 среди пациентов мужского пола отмечена достоверная разнонаправленная динамика: тогда как у носителей гетерозиготного генотипа уровни ХС ЛПВП и апоА-I плазмы повысились на 10,6 и 15,5 % соответственно, у пациентов без аллельного варианта они снизились на 3,8 и 3,9 % соответственно. Среди пациентов женского пола вариант rs2230806 в ходе проведения статиновой терапии не оказывал значимого влияния на уровень апоА-содержащих ЛП. Таким образом, в нашем исследовании благоприятный эффект изучаемого полиморфизма *ABCA1* на антиатерогенные ЛП при лечении аторвастатином определялся принадлежностью к полу. Гендерные различия влияния полиморфизма rs2230806 на емкость оттока липидов от макрофагов подтверждаются и в исследованиях *in vitro*, где показано, что данный аллельный вариант вносит больший вклад в общую дисперсию оттока у лиц мужского пола [12].

В отличие от других исследований, мы впервые выявили больший липидопонижающий эффект варианта rs2230806, что проявлялось в достоверной разнице в динамике от исходных значений ОХС (–40,2 % против –34,4 %; $p = 0,041$), ХС ЛПНП (–50,8 % против –44 %; $p = 0,041$) и апоВ (–48 % против –38,3 %; $p = 0,02$) сыворотки с большей реакцией на терапию у гомозигот (А/А) по сравнению с гетерозиготными (G/A) носителями данного полиморфизма. Этот эффект может быть благоприятным дополнительным в контексте потенциального влияния данного генетического полиморфизма на уровень антиатерогенных апоА-содержащих ЛП и, возможно, является важным, однако требует дальнейшего подтверждения в других исследованиях с включением большего числа больных.

В заключение отметим, что вариант rs2230806 гена *ABCA1* ассоциировался с большим липидопонижающим эффектом аторвастатина, а также в большей степени повышал уровень апоА-содержащих ЛП плазмы среди пациентов с СГ мужского пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S.** Familial hypercholesterolemia // The metabolic basis of inherited disease / eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. N.Y.: McGraw-Hill, 1996. Vol. 120. P. 2863–2913.
2. **Mytilinaiou M., Kyrou I., Khan M. et al.** Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management // Front. Pharmacol. 2018. Vol. 9. P. 707.
3. **Li J., Wang L.-F., Li Z.Q., Pan W.** Effect of R219K polymorphism of the ABCA1 gene on the lipid-lowering effect of pravastatin in Chinese patients with coronary heart disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2009. Vol. 36, N 5-6. P. 567–570.
4. **Akao H., Polisecki E., Schaefer E.J. et al.** ABCA1 Gene Variation and Heart Disease Risk Reduction in the Elderly during Pravastatin Treatment // Atherosclerosis. 2014. Vol. 235, N 1. P. 176–181.
5. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia // BMJ. 1991. Vol. 303. P. 893–896.
6. **Ребриков Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю.** ПЦР в реальном времени. М.: BINOM, 2009. 215 с.
7. **Clee S.M., Zwinderman A.H., Engert J.C. et al.** Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1198–1205.
8. **Ma X.Y., Liu J.P., Song Z.Y.** Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: A meta-analysis // Atherosclerosis. 2011. Vol. 215. P. 428–434.
9. **Yin Y.W., Li J.C., Gao D. et al.** Influence of ATP-binding cassette transporter 1 R219K and M883I polymorphisms on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 58 studies // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 1. P. e86480.
10. **Cenarro A., Artieda M., Castillo S. et al.** A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia // J. Med. Genet. 2003. Vol. 40, N 3. P. 163–168.
11. **Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al.** A frequent variant in the ABCA1 gene is associated with increased coronary heart disease risk and a better response to statin treatment in familial hypercholesterolemia patients // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32, N 4. P. 469–475.
12. **Villard E.F., El Khoury P., Frisdal E. et al.** Genetic determination of plasma cholesterol efflux capacity is gender-specific and independent of HDL-cholesterol levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol. 33, N 4. P. 822–828.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF rs2230806 ALLELIC VARIANT IN THE *ABCA1* GENE ON THE LIPID-LOWERING EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

G.P. Smirnov¹, T.A. Rozhkova¹, M.Yu. Zubareva¹, Yu.A. Shuvalova¹, D.V. Rebrikov^{2, 3}, A.I. Kaminsky¹, V.N. Titov¹, V.V. Kukharchuk¹, P.P. Malyshev¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology of Minzdrav of Russia
121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15A

² Pirogov Russian National Research Medical University of Minzdrav of Russia
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia
117997, Moscow, Academician Oparin str., 4

Objective: to evaluate the effect of rs2230806 variant in the *ABCA1* gene on lipid and apolipoprotein (apo)A-I and apoB levels after the atorvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH). **Material and methods.** The study included 83 patients with FH according to the British clinical SBR-criteria of the disease, all patients received atorvastatin at a dose of 40 mg/day for 3 months. Genotyping the rs2230806 polymorphism was determined by «real time» polymerase chain reaction (PCR) using adjacent samples and melting reaction products after PCR. Total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were determined by a unified enzymatic method, high – density lipoproteins (HDL) and low – density lipoproteins (LDL) – by a direct homogeneous method, apoproteins – by immunoturbidimetric method. **Results.** Carriers of allelic variant were 52.9 % of patients (with one allele in 31.4 %, with two in 21.4 %). We revealed a difference in the change from the initial values of TC (–40.2 % vs. –34.4 %; $p = 0.041$), LDL (–50.8 % vs. –44 %; $p = 0.041$) and apoB (–48 % vs. –38.3 %; $p = 0.02$) with greater response to atorvastatin in homozygous carriers (genotype A/A) compared with heterozygous (genotype G/A) ones. The selective analysis depending on the sex and genotype rs2230806 among male carriers of allelic variant revealed a significant increase in the levels of HDL and apoA-I by 10.6 % and 15.5 %, respectively, while in patients without polymorphism these lipid parameters decreased (by 3.8 % and 3.9 %, respectively). **Conclusion.** The variant rs2230806 in the *ABCA1* gene was associated with a significant lipid-lowering effect of atorvastatin, and also increased the levels of apoA-containing plasma lipoproteins in male patients with FH.

Keywords: *ABCA1* gene polymorphism, atorvastatin, ATP-binding cassette transporter A1, familial hypercholesterolemia, R219K, rs2230806.

Статья поступила 17 августа 2018 г.,
принята в печать 2 октября 2018 г.