

Полиморфизм гена АРОЕ, как фактор риска дислипидемии, атеротромбоза и потенциальный фармакогенетический маркер терапии статинами у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений

Н. В. Кох^{1,2}, Е. Н. Воронина¹, Г. И. Лифшиц^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

² Новосибирский государственный исследовательский университет, г. Новосибирск

Абстракт

Цель. Генотип АРОЕ является широко обсуждаемым фактором риска нарушения липидного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний атеротромботического генеза. Статины наиболее широко применяемая группа препаратов для лечения гиперлипидемий и у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых атеротромботических осложнений на фоне прогрессирования атеросклероза. Наше исследование посвящено изучению роли полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена АРОЕ в риске развития гиперлипидемий (ГЛП) и его влиянии на эффективность и безопасность терапии статинами.

Материалы и методы. Генотип АРОЕ был определен у 152 пациентов, с ГЛП IIa и IIb типов по ВОЗ, имеющих оценку по шкале SCORE высокого сердечно-сосудистого риска и которым показано назначение статинов и у 268 здоровых доноров крови (популяционный контроль). Для 107 пациентов были определены динамические показатели клинических и биохимических параметров через 3 месяца после начала приема статинов. Эффективность терапии в зависимости от генотипа АРОЕ была изучена на группе из 59 пациентов, получавших розувастатин 10 мг на основании изменения уровня общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) через 3 месяца приема препарата.

Результаты. Выявлен протективный эффект генотипа АРОЕ $\epsilon 3/\epsilon 3$ в отношении риска ГЛП IIa и IIb, он снижает относительный риск в 0.69 раза, ($p=0.031$). Среди пациентов с выявленными нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемия, повышение индекса атерогенности и у некоторых дополнительно гипертриглицеридемия), генотип АРОЕ $\epsilon 3$ ассоциирован со сравнительно лучшим липидным профилем: более низкий уровень ХСЛПНП и триглицеридов (ТГ), $p=0,002$ $p=0,04$ соответственно. Вариант АРОЕ $\epsilon 2$ являлся фактором риска гиперлипидемии IIb типа с увеличением относительного риска в 4.15 раза ($p=0.00044$) по сравнению с носителями генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$. Генотип АРОЕ не влиял на изменение уровня ХС через 3 месяца применения 10 мг розувастатина ($p=0,46$). Была выявлена ассоциация носительства аллеля $\epsilon 4$ с возникновением жалоб у пациентов на идиопатическую мышечную боль на фоне приема статинов ($OR=3.40$, $p=0.028$).

Выводы. Носительство генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ является протективным фактором в отношении ГЛП. Вариант АРОЕ $\epsilon 2$ является не только фактором риска ГЛП III типа, но и для IIb типа. Аллель $\epsilon 4$ ассоциирован с развитием мышечной боли на фоне статинов. Исследование генотипа АРОЕ может быть полезно для оценки риска гиперлипидемии, а также для выявления пациентов с дополнительным фактором риска статин-индуцированных миопатий.

Ключевые слова: АРОЕ, статины, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, статин-индуцированная миопатия.

APOE gene polymorphism is a risk factor for dyslipidemia and potential pharmacogenetic marker of lipid-lowering therapy

N. V. Kokh^{1,2}, E. N. Voronina¹, G. I. Lifshits^{1,2}

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. APOE genotype is widely discussed as a risk factor for lipid disorders and cardiovascular disease pathogenesis of which is atherosclerosis. Statins are the most widely used group of drugs for the treatment of hyperlipidemia and prevention of the atherothrombotic cardiovascular complications. Our purpose is to investigate the role of polymorphisms $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ APOE gene in the risk of hyperlipidemia and its impact on the effectiveness and safety of statin therapy in Russian.

Materials and methods: Genotype APOE was determined in 152 patients, with hyperlipidemia IIa and IIb the WHO types, with evaluation on a scale SCORE high cardiovascular risk and 268 people of population control. For the 107 patients were identified dynamic indicators of clinical and biochemical parameters after 3 months of statin therapy. Efficacy of therapy based on the genotype APOE was investigated on a group of 59 patients receiving 10mg of rosuvastatin based on the change in total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) after 3 months of treatment.

Results: Revealed a protective effect of APOE genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ against hyperlipidemia IIa and IIb risk, the relative risk (RR) was 0.69, ($p = 0.031$). Among patients with disorders of lipid metabolism (hypercholesterolemia and/or an increase in atherogenic index and some additional hypertriglyceridemia), APOE $\epsilon 3$ genotype is associated with better lipid profile: lower level of LDL and TG, ($p = 0.002$ $p = 0.04$ respectively). APOE allele $\epsilon 2$ was a risk factor for type IIb hyperlipidemia (RR = 4.15, $p = 0.00044$) compared with carriers of genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$. APOE genotype had no effect on the change in cholesterol levels after 3 months use of rosuvastatin 10 mg ($p = 0.46$). It was identified, APOE $\epsilon 4$ allele carriers, association with idiopathic muscle pain in patients who received statin therapy (OR = 3.40, $p = 0.028$).

Conclusions: APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype $\epsilon 3$ is a protective factor for the hyperlipidemia IIa and IIb. APOE $\epsilon 2$ allele is a risk factor not only for the type III, but also for the type IIb hyperlipidemia. Research APOE genotype may be useful to assess the risk of cardiovascular disease, and to identify patients with additional risk factor statin-induced myopathy.

Keywords: APOE, statins, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, statin-induced myopathy.

Нарушения обмена липидов и повышение уровня холестерина (ХС) и индекса атерогенности общеизвестный фактор риска атеросклеротического поражения интимы артерий с последующим атеротромбозом. Атеротромбоз – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации, приводящая к острым сердечно-сосудистым событиям, таким как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Для коррекции гиперлипидемии (ГЛП) во всем мире успешно применяется терапия статинами. Статины ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, превращающий ацетил-КоА в мевалоновую кислоту – вещество, из которого через ряд превращений и образуется холестерин. Наблюдаются различия в степени эффективности терапии статинами среди пациентов, оцениваемой по уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), что частично обусловлено индивидуальными генетическими особенностями важнейшим из которых является полиморфизм гена APOE [1]. Наиболее

обсуждаемыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) статинов является статин индуцированная миалгия (СИМ). В настоящее время выявлен генетический фактор риска СИМ – носительство аллеля *5 гена SLC11B1, который, однако, не объясняет все случаи развития данного состояния [2].

Аполипопротеин E – входит в состав хиломикрон (ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и, в меньшей степени, других липопротеидов. Является лигандом для апоВ, E-рецептора (рецепторов к липопротеину низкой плотности, англ. LDLR) и апоЕ-рецептора (англ. LRP=LDLR related protein). Он крайне необходим для транспорта жирных кислот (ЖК) в ткани, осуществляет свое действие за счет модулирования активности эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), а также эндоцитоза ремнантных липопротеинов (липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ремнантов хиломикрон) гепатоцитами. В нерв-

ной ткани перераспределение и утилизация ХС происходит только при участии АРОЕ. Важнейшей функцией данного апобелка является транспорт ХС в нервной ткани к месту миелинизации, нарушение этого процесса приводит к демиелинизации и нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера [3].

Ген АРОЕ расположен на длинном плече 19 хромосомы (19q13.2) в кластере с другими апобелками, входящими в состав липопротеидов.

По данным ресурса ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar) описано 37 однонуклеотидных замен в данном гене, в том числе низкочастотных (частота минорного аллеля – MAF < 1%), которые изучались с точки зрения их клинического значения. Наиболее значимую ассоциацию с метаболизмом липидов имеют так называемые три эпсилон изоформы АРОЕ ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), существование которых обусловлено сочетанием двух полиморфных локусов (SNP) rs7412 C>T (Arg158Cys) и rs429358 T>C (Cys112Arg). Изоформа $\epsilon 3$ определяется при сочетании 112Cys-158Arg, $\epsilon 2$ – 112Cys-158Cys и $\epsilon 4$ – 112Arg-158Arg, сочетания 112Arg-158Cys не встречается.

Изоформы АРОЕ белка, имеют разную эффективность связывания с рецептором к ЛПНП. АРОЕ $\epsilon 3$ встречается у 70–80% людей и считается благоприятным вариантом. АРОЕ $\epsilon 2$ вариант встречается в 7–8% случаев у европеоидов, имеет значительно меньшую связывающую способность к рецептору LPLR, и как следствие замедление клиренса триглицеридов (ТГ) из плазмы. Гомозиготное носительство $\epsilon 2/\epsilon 2$ приводит к значительно более длительному сохранению постпрандиальной липидемии. С гомозиготным носительством $\epsilon 2$ связывают с развитием гиперлипидемии III типа [4].

Вариант АРОЕ $\epsilon 4$ обнаруживается у 14% европеоидов, он ассоциирован с гиперхолестеринемией, более высоким уровнем ХСЛПНП, является генетическим фактором риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта и болезни Альцгеймера в исследованиях разных популяций [5, 6, 7].

Изоформы АРОЕ белка в ряде исследований ассоциированы не только с различным исходным уровнем липидов, но и с различным эффектом от терапии статинами. Было показано, что вариант rs7412 ($\epsilon 2$) гена АРОЕ достоверно связан с большим снижением ХСЛПНП при терапии статинами, по сравнению с другими генотипами [8]. Но однозначного мнения о вкладе данного гена в эффект терапии статинами нет. Так Chasman D.I. с соавт. показал, что носительство аллеля $\epsilon 4$ ассоциировано с лучшим снижением ХСЛПНП при терапии статинами в сравнении с генотипов $\epsilon 2$ [9].

Наша работа посвящена изучению роли полиморфизма гена АРОЕ в риске развития гиперлипидемий и его влиянии на эффективность и безопасность терапии статинами.

Материалы и методы

В исследование включены 152 пациента, которым гиполипидемическая терапия статинами (симвастатином, аторвастатином или розувастатином в дозе 10–40 мг) назначается впервые по медицинским показаниям и не имеющие противопоказаний, средний возраст составил 64 года (от 49 до 78 лет). Набор пациентов производился на базе поликлиники Центральной клинической больницы СО РАН и клинического отдела Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в г. Новосибирске. Отказ пациента от участия в исследовании, неподписанное информированное согласие, являлись поводом для не включения в исследование. Оценивали клинические и биохимические показатели перед началом приема статинов (липидный профиль: ХС, ХСЛПНП, ТГ; печеночные ферменты: АСТ, АЛТ, КФК).

Клиническая характеристика пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, 152 человека, имели диагноз гиперлипидемии по ВОЗ IIa (128 человек) и IIb (24 человека) и показания к назначению статинов. По классификации ВОЗ пациенты ГЛП IIa имеют изолированное повышение ХС и ХСЛПНП, а ГЛП IIb – повышение ХС, ХСЛПНП и ТГ. Ишемическую болезнь сердца имели 86 пациентов (56%), в том числе 20 человек (13%) перенесли инфаркт миокарда. Атеросклеротические изменения сонных артерий были выявлены у 63 (41%) пациентов, ишемические инсульты в анамнезе – у 9 (6%) человек. Среди дополнительных факторов риска были выявлены: курение – у 15 (10%) пациентов, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) – 40 (26%) пациентов, сахарный диабет 2 типа – 21 (14%) пациент, гипотиреоз – 14 (9%) пациентов.

Оценка эффективности и безопасности

Для 107 пациентов были определены динамические показатели клинических и биохимических параметров через 3 месяца.

Фиксировались жалобы на идиопатические мышечные боли, возникшие на фоне приема статинов (исключая хронические прогрессирующие заболевания мышц, мышечные боли на фоне хронических ревматоидных и неврологических заболеваний, мышечные боли посттравматического характера), а также проводилось повторное исследование биохимических параметров.

Учитывая, что пациентам назначались различные классы статинов с различными дозами, для оценки эффективности снижения ХС и ХСЛПНП, была выделена группа из 59 пациентов, которые принимали розувастатин в дозе 10 мг.

Определение генотипа АРОЕ

Для генетических исследований у каждого пациента проводился забор 2–3 мл крови в пробирку с 0,5М ЭДТА. Выделение геномной ДНК из венозной крови проводили с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Для определения популяционной частоты встречаемости генотипов АРОЕ была использована выборка ДНК доноров крови (популяционный контроль) 268 человек. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов rs7412 и rs429358 проводилось методом Real-time ПЦР (полимеразная цепная реакция в реальном времени) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов.

Статистическая обработка данных

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением, определяли медиану – М и 25-й и 75-й квартили (Q25:Q75). Для сравнения показателей липидного профиля до начала терапии и через 3 месяца использовался критерий Вилкоксона для непараметрических выборок. Для оценки достоверности различий 3 и более выборок использовали критерии Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и расчета отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для всех статистических расчетов при p-value < 0.05 результат считали статистически значимым.

Результаты и обсуждения

Показателей липидного профиля (ХС, ХСЛПНП) до начала приема статинов и через три месяца терапии статинами (симвастатином, аторвастатином или розувастатином в дозе 10–40 мг) у 107 пациентов имели достоверные отличия. Медиана ХС до начала терапии составила 6,45 ммоль/л, через три месяца приема статинов 5,11 ммоль/л $p < 0,00001$ (рис. 1). Медиана ХСЛПНП до начала терапии составила 4,26 ммоль/л, через три месяца приема статинов 3,28 ммоль/л $p = 0,008$ (рис. 2). Уровни ТГ в начале терапии и через три месяца не имели достоверных различий, $p = 0,7$ (рис 3.).

Повышение трансаминаз (АСТ, АЛТ) выше трех верхних границ норм было выявлено у 4 пациентов, у всех была диагностирована ишемическая болезнь сердца (трое имели постинфарктных кардиосклероз) и кроме статинов каждый из них получал комбинацию из 4–5 препаратов. У остальных 103 пациентов не было выявлено изменений уровня трансаминаз в течении 3 месяцев приема статинов.

У 15 пациентов были выявлены жалобы на мышечную боль, возникшую на фоне приема статинов, которая не могла быть объяснена сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев (у 11 пациентов) жалобы появлялись в течении первого месяца приема препарата. Из них у 14 пациентов на фоне мышечных жалоб уровень КФК был умеренно повышен и не превышал двух верхних границ нормы. У одной пациентки был выявлен рабдомиолиз с повышением креатинкиназы до 2500 ЕД и острой почечной недостаточностью в первый месяц приема аторвастатина в дозе 20 мг. Остальные 92 пациента принимали статины более 3х месяцев и жалоб на возникновение мышечных болей не предъявляли.

Рис. 1. Уровень общего холестерина до начала приема статинов (ХС(0)) и через 3 месяца терапии (ХС(1))

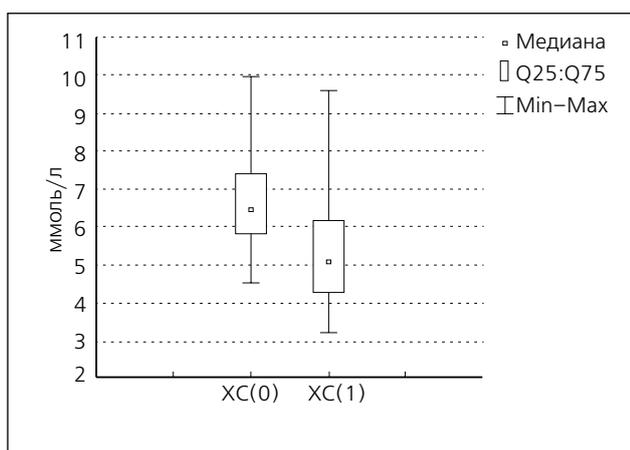


Рис. 2. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности до начала приема статинов (ХСЛПНП (0)) и через 3 месяца терапии (ХСЛПНП (1))

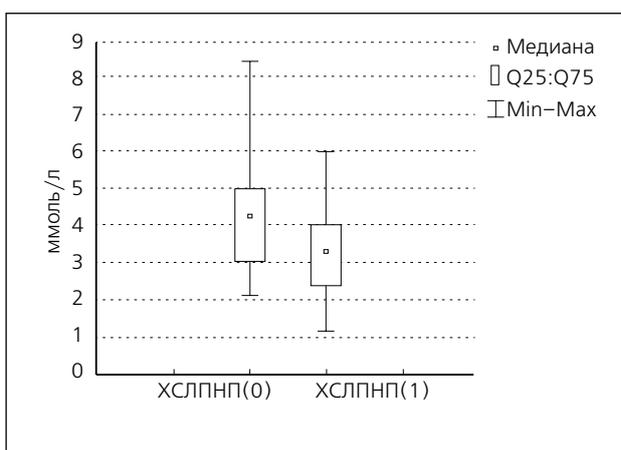
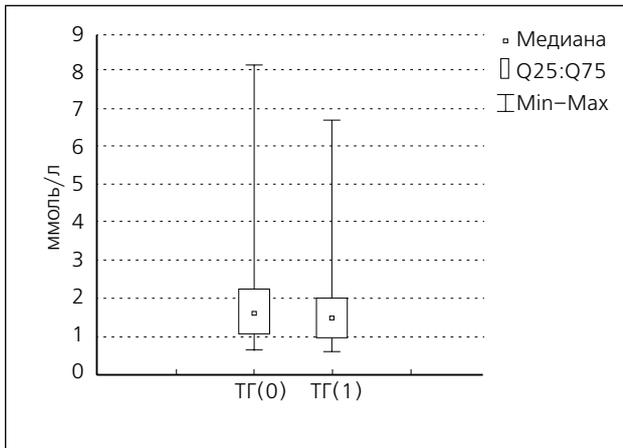


Рис. 3. Уровень триглицеридов до приема статинов (ТГ(0)) и через 3 месяца терапии (ТГ(1))



Липидный профиль и генотип АРОЕ

Генотип ϵ полиморфизма АРОЕ был определен у 152 пациентов с ГЛП IIa и IIb и у 268 здоровых доноров крови. Частоты генотипов и аллелей представлены в таблице 1. Распределение генотипов rs7412 и rs429358 соответствовало закону Харди-Вайнберга во всех группах. Был выявлен протективный эффект носительства наиболее распространенного генотипа АРОЕ $\epsilon 3/\epsilon 3$ в отношении возникновения гиперлипидемий IIa и IIb типа, относительный риск (RR) составил 0.69 (C.I. = [0.497–0.968] $\chi^2 = 4.64$ $p = 0.031$). Носи-

тельство хотя бы одного аллеля $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ повышает этот риск – RR = 1.44 (C.I. = [1.03–2.01] $\chi^2 = 4.64$ $p = 0.031$). При сравнении частот встречаемости генотипов АРОЕ у пациентов с гиперлипидемией IIb типа, было выявлено значимое увеличение присутствия аллеля $\epsilon 2$ (RR = 4.15, C.I. = [2.04–8.42] $\chi^2 = 17.8$ $p = 0.00044$). Традиционно генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ связывают с гиперлипидемией III типа, при которой уровень ХСЛПНП, в отличие от IIb типа, находится в пределах нормы. Однако в нашем исследовании носительство генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ являлся высоко значимым фактором риска IIb гиперлипидемии с увеличением относительного риска в 24 раза по сравнению с пациентами у которых в генотипе отсутствует аллель $\epsilon 2$ (C.I. = [3.7–157] $\chi^2 = 22.3$ $p = 2.387e-06$).

Пациенты с ГЛП имеют, прежде всего, высокий риск атеросклероза, который обусловлен, повышенным уровнем ХС крови и ХСЛПНП, а в некоторых случаях и ТГ, и его неблагоприятного исхода – атеротромбоза. Наличие генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ достоверно снижает этот риск. Интересно, что генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$ в исследованиях связывают с большей продолжительностью жизни. Так, в исследовании [10], среди пациентов, преодолевших 90 летний рубеж частота аллеля $\epsilon 3$ возрастала на 4,3% $P = 0.002$, тогда как частота аллеля $\epsilon 4$ снижалась на 5,9% $p < 0.0001$, по сравнению с младшей возрастной группой.

Распределение показателей липидного профиля (ХС, ХСЛПНП и ТГ) у 152 пациентов перед началом

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей гена АРОЕ $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, в популяционной выборке и группе с ГЛП IIa и IIb типа

Группа (n)	Частоты генотипов % (n)						Частоты аллелей % (n)		
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 2$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
Популяционный контроль (268)	> 1% (2)	13,8% (37)	64,5% (173)	17,5% (47)	1,2% (3)	2,3% (6)	8,2% (44)	80,3% (430)	11,5% (62)
Пациенты, с ГЛП IIa+IIb (152)	2,5% (4)	17% (26)	55% (83)	21,7% (33)	1,3% (2)	2,5% (4)	11,8% (36)	74% (225)	14,2% (43)
Пациенты, с ГЛП IIb (24)	12,5% (3)	25% (6)	33,3% (8)	21% (5)	4,1% (1)	4,1% (1)	27% (13)	56% (27)	17% (4)

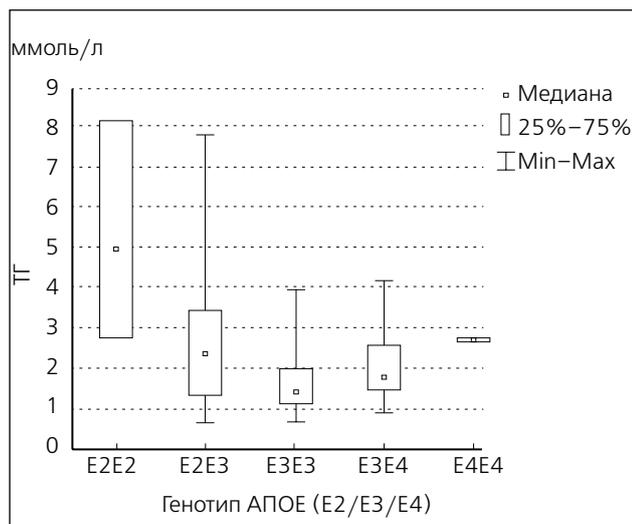
Примечание: ГЛП – гиперлипидемия.

Таблица 2. Ассоциативный анализ уровней ХС, ХСЛПНП и ТГ с генотипом АРОЕ, возрастом и полом (нулевая гипотеза в том, что ассоциации нет; достоверно связи выделены жирным шрифтом)

	ХС	ХСЛПНП	ТГ
$\epsilon 2$	$\chi^2 = 2,4$ df = 2 $p = 0,29$	$\chi^2 = 2,2$ df = 2 $p = 0,32$	$\chi^2 = 6,3$ df = 2 $p = 0,042$
$\epsilon 3$	$\chi^2 = 3,9$ df = 2 $p = 0,13$	$\chi^2 = 6,3$ df = 2 $p = 0,040$	$\chi^2 = 12,3$ df = 2 $p = 0,002$
$\epsilon 4$	$\chi^2 = 3,5$ df = 2 $p = 0,17$	$\chi^2 = 3,3$ df = 2 $p = 0,19$	$\chi^2 = 3,6$ df = 2 $p = 0,15$
возраст	$\chi^2 = 46,8$ df = 39 $p = 0,18$	$\chi^2 = 28,3$ df = 39 $p = 0,89$	$\chi^2 = 35,6$ df = 39 $p = 0,62$
пол	$\chi^2 = 5,8$ df = 1 $p = 0,016$	$\chi^2 = 5,7$ df = 1 $p = 0,016$	$\chi^2 = 0,05$ df = 1 $p = 0,82$

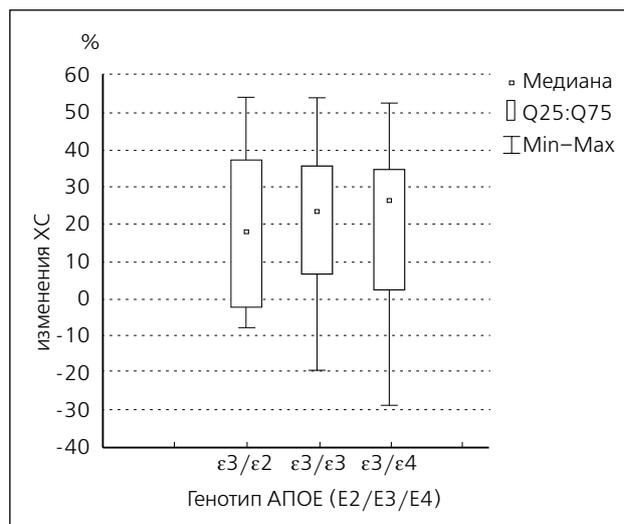
Примечание: ГЛП – гиперлипидемия.

Рис. 4. Распределение уровня ТГ у пациентов с повышенным уровнем холестерина перед началом приема статинов в зависимости генотипа АРОЕ.



Примечание: ТГ – триглицериды Примечание: ТГ – триглицериды

Рис. 5. Изменение уровня общего холестерина (в % к исходному уровню) у пациентов, 3 месяца получавших розувастатин в дозе 10 мг, в зависимости от генотипа АРОЕ.



Примечание: ХС – общий холестерин Примечание: ХС – общий холестерин

приема статинов в зависимости от генотипа АРОЕ, пола и возраста оценивали с помощью статистического метода Краскела-Уоллиса.

Женский пол в группе пациентов с гиперлипидемией был ассоциирован с более высоким уровнем общего ХС и ХСЛПНП. Возраст в нашей выборке не влиял на распределение показателей липидного профиля, хотя в общей популяции, он имеет значение.

Нами впервые показано, что среди пациентов с выявленной ГЛП генотип АРОЕ влияет на степень выраженности ГЛП, вариант АРОЕ ε3 ассоциирован с относительно более низким уровнем ХСЛПНП и ТГ, $p = 0,002$ $p = 0,040$ соответственно (Табл. 2). Таким образом, подтверждено, что пациенты с генотипом ε3/ε3 имеют относительно низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а также более благоприятный прогноз в отношении течения таких заболеваний.

Носительство аллеля ε2 было ассоциировано с более высоким уровнем ТГ ($p = 0,04$), $\epsilon 2/\epsilon 2 > \epsilon 2/\epsilon 3 > \epsilon 3/\epsilon 3$ (Табл. 2, рис 4) и с большей вероятностью наличия у пациента ГЛП IIb (с повышением ХС и ТГ) а не IIa (с изолированным повышением ХС).

В нашем исследовании не выявлено ассоциации АРОЕ ε4 с уровнем ХС и ХСЛПНП (табл. 2). Данный маркер не является значимым фактором, влияющим на распределение уровня холестерина среди пациентов с показателями ХС, превышающими норму. Наш результат не отрицает литературных данных о том, что ε4 является фактором риска гиперхолестеринемии в общей популяции.

Изучаемые генетические варианты приводят к изменению функционирования АРОЕ: его

аффинности к рецепторам и стабильности белка, что, в конечном счете, отражается на метаболизме липопротеинов. При наиболее распространенном генотипе ε3/ε3 наблюдается наиболее оптимальное функционирование АРОЕ. Хиломикроны, богатые ТГ, образующиеся в тонком кишечнике, далее деградируют под действием липопротеинлипаз, после чего остаточные компоненты хиломикрон (ремнанты хиломикрон) захватываются клетками печени с помощью LPR рецептора через взаимодействие с АРОЕ. В печени образуются ЛПОНП и выбрасываются в кровоток, где под действием липопротеинлипаз теряют большую часть жирных кислот и становятся ЛППП. Последние могут подвергаться метаболизироваться двумя путями: захватываться клетками печени с помощью LDLR рецепторов, или, подвергаться воздействию печеночной липопротеинлипазы в сосудах печени, и становиться ЛПНП. Вариант АРОЕ ε2 имеет нарушенное связывание с LDLR. Данный генотип приводит к повышению уровня ЛППП и ТГ крови. Вариант АРОЕ ε4 имеет нормальную аффинность к LDLR, но при этом нарушается эндоцитоз липопротеидов внутрь клетки. [11]. Сравнительно с ε3, ε4 сильнее связан с липидами в ЛПОНП и ингибирует переход ХС в состав ЛПВП, снижает липолиз, возможно из-за замещения им АРОС-II в составе частиц (ко-фактора ЛПЛ) [12]. Во многих исследованиях выявлена ассоциация аллеля АРОЕ ε4 с более высоким уровнем ХС и ХСЛПНП у здоровых людей [13, 14].

Эффективность снижения уровня холестерина статинами и генотип АРОЕ

Была выделена группа из 59 пациентов, получавших розувастатин в дозе 10мг, у которых определен процент снижения ХС через 3 месяца. Целевые значения показателей липидного профиля были достигнуты у 53% пациентов, при этом у 15% была выявлена резистентность к данной терапии, на основании отсутствия положительной динамики изменения ХС и ХСЛПНП. Из 59 пациентов 35 человек (60%) имели генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$, 11 человек (18%) – $\epsilon 3/\epsilon 2$ и 13 пациентов (22%) – $\epsilon 3/\epsilon 4$. Не было выявлено ассоциации между процентом снижения ХС через 3 месяца и генотипом АРОЕ у пациентов, получавших розувастатин в дозе 10мг. ($\chi^2 = 1,5$ $df = 2$ $p = 0,46$). Методом логистической регрессии нами не было установлено также закономерности между снижением ХС и клиническими параметрами возрастом, полом, курением, ожирением и сахарным диабетом 2 типа в нашей выборке пациентов.

По данным литературы в мета-анализе включавшим полногеномные анализы ассоциаций фармакогенетических маркеров с ответом на терапию статинами, была выявлена взаимосвязь носительства АРОЕ $\epsilon 4$ с лучшим ответом на терапию статинами, на основании снижения ХС и ХСЛПНП [15]. Мы такой связи не получили.

Риск статин индуцированной миалгии и генотип АРОЕ

У 15 пациентов были выявлены жалобы на мышечную боль/слабость, возникшую на фоне приема статинов, которая не могла быть объяснена сопутствующими заболеваниями. Из них, у одной пациентки был выявлен рабдомиолиз с повышением КК до 2500ЕД. У большинства пациентов данные симптомы выявлялись в первый месяц приема статинов, в том числе 7 пациентов отказались от дальнейшего приема препарата по своим субъективным ощущениям, 8 пациентов продолжили прием до 3 месяцев. Пациенты без жалоб на мышечную боль составили группу из 92 человек.

Была выявлена ассоциация носительства аллеля $\epsilon 4$ с возникновением жалоб у пациентов на идиопатическую мышечную боль. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs429358 T>C определяющего аллель $\epsilon 4$ в группах с СИМ и без вновь возникших жалоб на мышечную боль на фоне приема статинов представлены в таблице 3. Носительство аллеля $\epsilon 4$ являлось независимым фактором риска и увеличивало риск СИМ в 3,4 раза (OR = 3.40 С.И. = [1.089–10.629] $\chi^2 = 4.79$ $p = 0.028$).

Данные результаты могут быть объяснены тем, что одной из причин возникновения СИМ рассматривается уменьшение внутриклеточной

Таблица 3. Корреляция уровней ассоциированного с беременностью протеина плазмы А, маркеров некроза и острой фазы воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом

Группа	Частоты генотипов			Частота аллеля С ($\epsilon 4$)	Соответствие закону Харди-Вайнберга, (χ^2 , $df = 1$), p (Pearson)
	ТТ ($\epsilon x/\epsilon x$)	ТС ($\epsilon x/\epsilon 4$)	СС ($\epsilon 4/\epsilon 4$)		
Группа СИМ (15)	53% (8)	47% (7)	0	23%	$p = 0.238$
Группа без жалоб (92)	76% (70)	19,5% (18)	4,5% (4)	14%	$p = 0.09$

Примечание: СИМ – статин-индуцированные миалгии; ТТ, ТС, СС – три возможных генотипа полиморфизма rs429358 T>C определяющие генотип $\epsilon 4$ (ϵx , где x соответствует аллелю 2 или 3).

концентрации ХС, и как следствие нестабильность клеточной мембраны, другим потенциальным механизмом является снижение уровня промежуточного метаболита синтеза ХС – фарнезила и возможно убихинона [16]. В одной из публикаций указывалась ассоциация носительства аллеля $\epsilon 4$ с фибромиалгией (полиэтиологичный вид хронической мышечной боли) с OR = 7,4. [17]. СИМ развивается при неблагоприятном сочетании нескольких факторов риска [18]. Классическими факторами риска СИМ являются низкий индекс массы тела, наличие повышенных физических нагрузок, сахарный диабет, носительство полиморфного варианта гена SLCO1B1*5. Полиморфизм АРОЕ $\epsilon 4$ может быть еще одним потенциальным фармакогенетическим маркером, безопасности приема ста-

тинов, который должен быть изучен в дальнейших исследованиях.

Работа выполнена в рамках Госконтракта «Разработка портативного устройства для мультипараметрического контроля функциональных свойств систем свертывания крови человека», соглашение № 14.607.21.0066, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0025.

Конфликт интересов

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5:5068
2. Voora D, Shab SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLC01B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(17):1609-16.
3. Bullido, M.J., Valdivieso, F. Apolipoprotein E gene promoter polymorphisms in Alzheimer's disease. *Microsc Res Tech.* 2000;50:261-7.
4. Mabley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40(11):1933-49
5. Tauseef A Khan, Tina Shab, David Prieto, Weili Zhang, Jackie Price, Gerald R Fowkes, Jackie Cooper, Philippa J Talmud, Steve E Humphries, Johan Sundstrom, Jaroslav A Hubacek, Shab Ebrahim, Debbie A Lawlor, Yoav Ben-Shlomo, Mohammad R Abdollahi, Arjen JC Slieter, Zoltan Szolnoki, Manjinder Sandhu, Nicholas Wareham, Ruth Frikke-Schmidt, Anne Tybjærg-Hansen, Gerda Fillenbaum, Bastiaan T Heijmans, Tomohiro Katsuya, Grazyna Gromadzka, Andrew Singleton, Luigi Ferrucci, John Hardy, Bradford Worrall, Stephen S Rich, Mar Matarin, John Whittaker, Tom R Gaunt, Peter Whincup, Richard Morris, John Deanfield, Ann Donald, George Davey Smith, Mika Kivimaki, Meena Kumari, Liam Smeeth, Kay-Tee Khaw, Michael Nalls, James Meschia, Kai Sun, Rutai Hui, Ian Day, Aroon D Hingorani, Juan P Casas Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals *Int J Epidemiol.* 2013;42(2):475-92.
6. Shabkhtsneider EV, Ragino YI, Chernjavski AM, Kulikov IV, Ivanova MV, Voevoda MI. Apolipoprotein E gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis in Siberia. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150(3):355-8
7. Lopez MF, Krastins B, Ning M. The role of apolipoprotein E in neurodegeneration and cardiovascular disease. *Expert Rev Proteomics.* 2014;11(3):371-81
8. Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, Paciga SA, Hinds DA, Cox DR, Hovingh GK, Kastelein JJ. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(2):173-81.
9. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(2):257-64
10. Kern S, Mehlis K, Kern J, Zetterberg H, Thelle D, Skoog I, Lissner L, Blennow K, Burjesson-Hanson A. The distribution of apolipoprotein E genotype over the adult lifespan and in relation to country of birth. *Am J Epidemiol.* 2015;181(3):214-7.
11. Altenburg, M., Arbones-Mainar, J., Johnson, L., Wilder, J., & Maeda, N. Human LDL receptor enhances sequestration of ApoE4 and VLDL remnants on the surface of hepatocytes but not their internalization in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(6),1104-10.
12. Li H, Dhanasekaran P, Alexander ET, Rader DJ, Phillips MC, Lund-Katz S. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein-cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33 (4):687-93.
13. Tao QQ, Chen Y, Liu ZJ, Sun YM, Yang P, Lu SJ, Xu M, Dong QY, Yang JJ, Wu ZY. Associations between apolipoprotein E genotypes and serum levels of glucose, cholesterol, and triglycerides in a cognitively normal aging Han Chinese population. *Clin Interv Aging.* 2014 9;9:1063-7.
14. Callas N, Poveda E, Baracaldo C, Hernández P, Castillo C, Guerra M. Genetic polymorphism of the E apolipoprotein in school age children: comparison with levels of plasma lipids and apolipoproteins. *Biomedica.* 2007;27(4):526-36.
15. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, Chasman DI, Zhou K, Arsenault BJ, Donnelly LA, Wiggins KL, Avery CL, Griffin P, Feng Q, Taylor KD, Li G, Evans DS, Smith AV, de Keyser CE, Johnson AD, de Craen AJ, Stott DJ, Buckley BM, Ford I, Westendorp RG, Slagboom PE, Sattar N, Munroe PB, Sever P, Poulter N, Stanton A, Shields DC, O'Brien E, Shaw-Hawkins S, Chen YD, Nickerson DA, Smith JD, Dubö MP, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, McKeigue PM, Betteridge J, Neil A, Durrington PN, Doney A, Carr F, Morris A, McCarthy MI, Groop L, Ahlqvist E; Welcome Trust Case Control Consortium, Bis JC, Rice K, Smith NL, Lumley T, Whitset EA, Störmer T, Boerwinkle E, Ngwa JS, O'Donnell CJ, Vasan RS, Wei WQ, Wilke RA, Liu CT, Sun F, Guo X, Heckbert SR, Post W, Sotoodehnia N, Arnold AM, Stafford JM, Ding J, Herrington DM, Kritchevsky SB, Eiriksdottir G, Launer LJ, Harris TB, Chu AY, Giulianini F, MacFadyen JG, Barratt BJ, Nyberg F, Stricker BH, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Emilsson V, Franco OH, Ridker PM, Gudnason V, Liu Y, Denny JC, Ballantyne CM, Rotter JI, Adrienne Cupples L, Psaty BM, Palmer CN, Tardif JC, Colhoun HM, Hitman G, Krauss RM, Wouter Jukema J, Caulfield MJ. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5:5068.
16. Tomaszewski M, St pie KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):859-66.



17. Reeser JC, Payne E, Kitchner T, McCarty CA. Apolipoprotein e4 genotype increases the risk of being diagnosed with posttraumatic fibromyalgia. *PM R.* 2011;3(3):193-7.
 18. Nikolaeva AA, Nikolaev KY, Gicheva IM, Oteva EA, Popova LV, Maslennikov AB, EI Parkhomenko, Lifshitz GI. Organization of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the health conditions of a large area of the city of Novosibirsk. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2004;3(2):114-9. (Николаева А.А., Николаев К.Ю., Гичева И.М., Отева Э.А., Попова Л.В., Масленников А.Б., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. Организация первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях здравоохранения крупного района города Новосибирска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004;3(2):114-9).
-