

УДК 575.224.22

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИМВАСТАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ПОЛИМОРФИЗМА С.521T>С ГЕНА SLCO1B1

^{1,2}Покровский А.А., ¹Котловский М.Ю., ¹Оседко А.В., ¹Оседко О.Я., ¹Котловская О.С.,
¹Якименко А.В., ¹Курдоjak Е.В., ²Титова Н.М., ¹Котловский Ю.В., ³Дыгай А.М.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Красноярск,
e-mail: 13th_apostol@mail.ru;

²ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», Красноярск;

³ФГБУН «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины
им. Е.Д. Гольдберга», Красноярск

Генетические полиморфизмы SLCO1B1 способны влиять на функциональность транспортера OATP1B1, который участвует в захвате симвастина гепатоцитами. Некоторые авторы указывают, что необходимо учитывать многие факторы при генотипировании этого варианта: расовую принадлежность, тип статинов, дозировку, пол, индекс массы тела, сопутствующие препараты и сопутствующие заболевания. Цель исследования – установить влияние пола на эффективность снижения симвастином некоторых фракций липидов сыворотки крови у пациентов с ИБС при наличии полиморфизма с.521T>C гена SLCO1B1. Основная группа состояла из 74 пациентов, у которых оценивался уровень липидов до и после лечения. Для идентификации однонуклеотидного полиморфизма использовали времяпролетный MALDI-TOF масс-спектрометр. Было обнаружено статистически достоверное влияние пола на эффективность лечения. Эффективность снижения общего холестерина у женщин с генотипами TC и CC была выше на 68,7%, по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: SLCO1B1, полиморфизм, симвастин

GENDER DIFFERENCES IN THE EFFECTIVENESS OF SIMVASTATIN TREATMENT IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE PRESENCE OF SLCO1B1 GENE POLYMORPHISM C.521T>C

^{1,2}Pokrovskiy A.A., ¹Kotlovskiy M.Y., ¹Osedko A.V., ¹Osedko O.Y., ¹Kotlovskaya O.S.,
¹Yakimenko A.V., ¹Kurdoyak E.V., ²Titova N.M., ¹Kotlovskiy Y.V., ³Dygai A.M.

¹Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: 13th_apostol@mail.ru;

²Siberian Federal University, Krasnoyarsk;

³Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg,
Krasnoyarsk

Genetic polymorphisms of SLCO1B1 may affect on the functionality of the OATP1B1 transporter, which is involved in the capture of simvastatin by hepatocytes. Some authors point that there is a need to consider a many factors in genotyping of this variant: ethnicity, statin type and dose, gender, body mass index, co-medications and co-morbidities. The aim of the study – to establish the effect of gender on the effectiveness of simvastatin lowering of some lipid fractions of blood serum in patients with coronary heart disease in the presence of SLCO1B1 gene polymorphism c.521T>C. The main group consisted of 74 patients of whom the assessed lipid levels before and after treatment. To identify a single nucleotide polymorphism was used MALDI-TOF mass spectrometer. There was a statistically significant effect of gender on the effectiveness of treatment. Efficiency of reduction of total cholesterol was higher by 68,7% in women with TC and CC genotypes, compared with men.

Keywords: SLCO1B1, polymorphism, simvastatin

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний неоспорима: в 2013 году от болезней системы кровообращения умерло более 1 миллиона жителей нашей страны, что составило 53,52% смертей от всех причин. Одним из важнейших звеньев сердечно-сосудистого континуума в настоящий момент остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), главным этиологическим фактором развития которой является атеросклероз коронарных артерий [1]. Атеросклероз развивается последовательно, волнообразно и неуклонно. В результате в стенке артерии формируется атероскле-

ротическая бляшка – очаг липидных отложений, состоящий главным образом из холестерина. Ключевым ферментом в биосинтезе холестерина является 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза, ингибирование которого осуществляется группой гиполипидемических препаратов – статинов. Блокируя синтез эндогенного холестерина, статины стимулируют удаление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) из циркулирующей крови, а также способствуют снижению уровня триглицеридов (ТГ) и повышению фракции холестерина липопротеидов вы-

сокой плотности (ХС-ЛПВП). За последнее десятилетие были получены убедительные доказательства эффективности статинов для снижения смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [2].

В 2004 г. в России был зарегистрирован препарат – дженерик «СимваГЕКСАЛ®», содержащий действующее вещество симвастатин, выпускаемый германской фармацевтической компанией «Hexal». Симвастатин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов данного класса, эффективность и безопасность которого доказана в обширных многоцентровых клинических исследованиях [3]. После приема внутрь он хорошо абсорбируется (до 60-85%) и в дальнейшем подвергается биотрансформации в печени, превращаясь из неактивного лактона в свою активную форму – β-гидроксикислоту и другие метаболиты, некоторые из которых являются активными [8].

Белок-переносчик ОАТР1В1, который кодируется геном SLCO1В1, участвует в захвате симвастатина гепатоцитами. Генетические полиморфизмы SLCO1В1 способны влиять на функциональность транспортера, что может приводить к изменению его активности.

Полиморфизм с.521Т>С является одним из самых изучаемых в гене SLCO1В1, поскольку он связан со сниженным поглощением большого количества субстратов ОАТР1В1 *in vitro* и *in vivo*, а его распространенность в европейской популяции довольно велика и составляет по некоторым оценкам от 6 до 27% [6, 10]. Stewart в статье 2013 года пишет о неоднозначности различных исследований в области изучения влияния полиморфизма с.521Т>С. Он указывает на необходимость учета многих факторов при генотипировании, наиболее важными из которых считает расовую принадлежность, тип статинов, дозировку, пол, индекс массы тела, сопутствующие препараты и сопутствующие заболевания [9].

Цель исследования – установить влияние пола на эффективность снижения симвастатином некоторых фракций липидов сыворотки крови у пациентов с ИБС при наличии полиморфизма с.521Т>С гена SLCO1В1.

Материалы и методы исследования

Для исследования влияния полиморфизма 74 пациента были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия С-аллеля в гене SLCO1В1. С-аллель встречается в двух генотипах: СС и ТС, число пациентов с этими генотипами в нашем исследовании составило 22, среди которых было 14 мужчин и 8 женщин. Средний возраст мужчин этой группы составлял 60,8±10,6 лет, женщин – 64,7±9,7. Носите-

лями ТТ генотипа было 52 человека, среди которых 31 мужчина и 21 женщина. Средний возраст мужчин составлял 60,26±8,9 лет, женщин – 64,4±11 лет. Критериями включения для пациентов являлись: возраст – от 40 лет, пол – мужчины и женщины, подтвержденный диагноз ИБС (стенокардия напряжения 1-2 функционального класса), наличие дислипидемии (Iа, Iв, II, IV типов), неэффективность гиполипидемической диеты. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: стенокардия напряжения 3-4 функционального класса; инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 месяцев до обследования, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые нарушения функции печени и почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения, гипотиреозидизм, порфирия, миопатия, фракция выброса > 60%, повышенная активность ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы более 3 верхних пределов норм и злоупотребление алкоголем. Пациентам назначался симвастатин («СимваГЕКСАЛ®», Германия) в дозировке 40 мг/сутки. За день до начала приема симвастатина оценивался уровень ОХ, ТГ, ХС ЛПНП. Повторная оценка указанных показателей проводилась через 1 месяц после приема препарата.

Эффективность снижения уровня ОХ, ХС ЛПНП и ТГ определяли путем вычисления разницы между значением этих показателей до и после лечения соответствующим препаратом. Средний уровень ОХ у мужчин и женщин с генотипом ТТ до лечения составлял 5,2 ммоль/л и 5,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,1 ммоль/л и 3,6 ммоль/л, ТГ – 1,39 ммоль/л и 1,5 ммоль/л соответственно, а у мужчин и женщин с генотипами ТС и СС – 5 ммоль/л и 5,2 ммоль/л для показателя ОХ, 3 ммоль/л и 3,3 ммоль/л для показателя ХС ЛПНП, 1,22 ммоль/л и 2 ммоль/л для показателя ТГ.

Для генетического анализа использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Для проведения последующих этапов молекулярно-генетических исследований использовался специальный набор для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Согласно инструкции последовательно проводили реакцию амплификации, дефосфорилирования и минисеквенирования для дальнейшей идентификации полиморфизмов на времяпролетном MALDI-TOF масс-спектрометре.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q₁ и Q₃). Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Частоты генотипов при χ² < 3.84 соответствуют равновесию Харди-Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемой группе пациентов наблюдаемые частоты генотипов соответствовали ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга. Частота мутантного С-аллеля составила 17% (табл. 1).

У пациентов с генотипом ТТ не наблюдалось статистически значимых различий в эффективности снижения исследуемых показателей в зависимости от пола (табл. 2).

После месяца лечения женщины с генотипами ТС и СС имели достоверно более низкий уровень ОХ по сравнению с мужчинами. Эффективность снижения данного показателя была выше на 68,7% ($P=0,020$, рис. 1). Та же тенденция сохранялась как для снижения уровня ХС ЛПНП, так и для снижения уровня ТГ, но полученные данные были статистически незначимы (табл. 3). Это свидетельствует о том, что мутантный аллель С у женщин практически не оказывает влияния на эффективность терапии симвастатином, в отличие от мужчин.

Таблица 1

Соответствие частот аллелей полиморфизма с.521Т>С гена SLCO1B1 равновесию Харди-Вайнберга

Ген	Генотип	Наблюдаемая частота, %	Ожидаемая частота, %		χ^2 (df=2)	P
			Т	С		
SLCO1B1	ТТ	70,3	69	0,83	0,17	0,54 0,46
	ТС	25,7	28			
	СС	4	3			

Примечание. df = 2 – степень свободы для анализа частот генотипов, χ^2 – хи-квадрат, P – уровень значимости различий (уровень соответствия равновесию Харди-Вайнберга).

Таблица 2

Эффективность снижения ОХ, ХС ЛПНП и ТГ за 1 месяц лечения симвастатином в дозировке 40 мг/сутки у пациентов с генотипом ТТ в зависимости от пола

Параметр	Пол		P
	Мужчины	Женщины	
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
ОХ	1,4 (0,44; 2,06)	1,2 (0,26; 1,84)	0,582
ХС ЛПНП	1,16 (0,35; 1,89)	1,38 (0,26; 1,74)	0,960
ТГ	0,15 (-0,13; 0,54)	0,2 (-0,55; 0,68)	0,844

Примечание. P – уровень значимости различий, ОХ – снижение общего холестерина сыворотки крови в ммоль/л, ХС ЛПНП – снижение холестерина липопротеидов низкой плотности в ммоль/л, ТГ – снижение триглицеридов в ммоль/л, Me – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль.

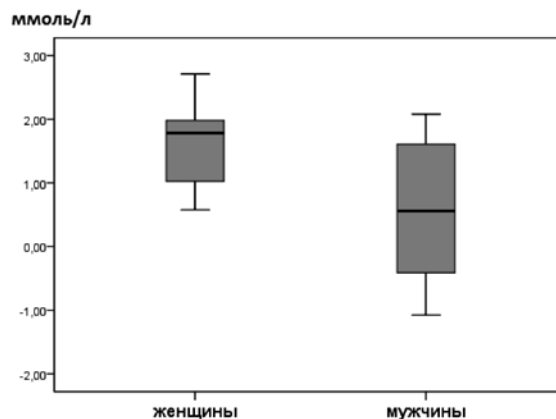


Рис. 1. Эффективность снижения общего холестерина в ммоль/л при лечении симвастатином в дозировке 40 мг/сутки у пациентов с ИБС и генотипами ТС и СС в зависимости от пола ($P=0,020$)

Таблица 3

Эффективность снижения ОХ, ХС ЛПНП и ТГ за 1 месяц лечения симvastатином в дозировке 40 мг/сутки у пациентов с генотипами ТС и СС в зависимости от пола

Параметр	Пол		Р
	Мужчины	Женщины	
	Ме (Q ₁ ;Q ₃)	Ме (Q ₁ ;Q ₃)	
ОХ	0,56 (-0,47; 1,64)	1,79 (0,8; 2,04)	0,020*
ХС ЛПНП	0,42 (-0,66;1,43)	1,75 (0,68; 1,85)	0,056
ТГ	0,25 (-0,25; 0,32)	0,49 (0,01; 0,76)	0,260

Примечание. Р – уровень значимости различий (* – P<0,05), ОХ – снижение общего холестерина сыворотки крови в ммоль/л, ХС ЛПНП – снижение холестерина липопротеидов низкой плотности в ммоль/л, ТГ – снижение триглицеридов в ммоль/л, Ме – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль.

Исследования, проведенные нашими чешскими коллегами, также показали, что мужчины с генотипом СС демонстрировали низкое уменьшение общего холестерина в отличие от женщин, у которых тот же генотип был связан с самым высоким снижением [4].

Механизм или возможно компенсаторная реакция, в результате действия которой мутантный аллель гена *SLCO1B1* не подавляет снижение уровня общего холестерина у женщин при приеме simvastatina, неизвестен. Lamon-Fava с соавторами отмечают, что экспрессия некоторых аполипротеинов регулируется половыми гормонами, в частности эстрадиолом [5]. Недавнее исследование показало, что высокие уровни эстрадиола ассоциированы со снижением активности ГМГ-КоА – редуктазы и ростом рецепторов к ЛПНП, а снижение концентрации гормона соответственно сопровождается повышением уровней ОХ, ХС ЛПНП, а также снижением ХС ЛПВП [7].

Также стоит отметить, что регуляция половыми гормонами может интерферировать с сигнальными путями, приводя к различной реакции на уровне экспрессии генов у мужчин и женщин.

Заключение

В нашем исследовании, которое посвящено влиянию полиморфизма с.521Т>С на эффективность снижения некоторых липидных фракций при приеме simvastatina с суточной дозой 40 мг у пациентов с ишемической болезнью сердца, установлены возможные гендерные различия. У женщин с генотипами ТС и СС эффективность снижения ОХ была намного выше, чем у мужчин с теми же вариантами. Таким образом, полученные данные говорят о том, что для мужчин наличие С-аллеля в гене

SLCO1B1 является более значимым критерием, чем для женщин, в отношении эффективности лечения статинами.

Список литературы

1. Морозова Т.Е. Дурнецова О.С., Вартанова О.А., Андреев С.С. Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца // *Лечащий врач.* – 2015. – №7. – С.7-11.
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001, Vol. 285. – P. 2486–2497.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
4. Hubacek J., Dlouha D., Adámkova V., Lanska V., Ceska R., Vrablik M. Possible gene gender interaction between the *SLCO1B1* polymorphism and statin treatment efficacy // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2012. – Vol. 33, №2. – P. 22-25.
5. Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Estrogen increases apolipoprotein (apo) A-I secretion in hep G2 cells by modulating transcription of the apo A-I gene promoter // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. – Vol. 19, № 12. – P. 2960–2965.
6. Niemi M., Kivistö KT, Hofmann U, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Fexofenadine pharmacokinetics are associated with a polymorphism of the *SLCO1B1* gene (encoding OATP1B1) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. Vol. 59. – P. 602-604.
7. Persson L., Henriksson P., Westerlund E., Hovatta O., Angelin B., Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp (a) or bile acid synthesis in women // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2012. – Vol. 32, №3. – P. 810–814.
8. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2005. Vol. 19. – P. 117-25.
9. Stewart A. *SLCO1B1* Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy // *PloS. Curr.* – 2013. – Vol. 5.
10. Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. // *J. Biol. Chem.* 2001. – Vol. 276. – P. 35669-35675.