

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА – НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ ТАQIB ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА

Ким М. В.², Скорюкова С. А.¹, Быстрова А. А.^{1,2}, Баранова Е. И.^{1,2}, Пчелина С. Н.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Оценить особенности липидного обмена и эффективность терапии аторвастатином у жителей Санкт-Петербурга, больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) — носителей различных генотипов ТаqIВ полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*).

Материал и методы. Обследовано 382 пациента с СД 2 типа, не получавших ранее терапию статинами и 187 практически здоровых лиц. Всем лицам, включенным в исследование, выполнен анализ крови на липидный спектр и проведено молекулярно-генетическое обследование. В группу лечения аторвастатином вошли 164 пациента с СД 2 типа с дислипидемией. Показатели липидного спектра крови оценивались исходно и через 3 месяца терапии аторвастатином.

Результаты. У практически здоровых лиц носительство В1В2 генотипа ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* ассоциируется с более высокими значениями триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и коэффициента атерогенности по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей В2В2 генотипа. У пациентов с СД 2 типа уровень триглицеридов у носителей генотипа В1В1 был выше по сравнению с этим показателем у носителей В2В2 генотипа ($p=0,044$); другие показатели липидного спектра крови не различались между группами. При сравнении эффективности терапии аторвастатином у носителей различных генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *CETP*, отличий показателей липидного спектра крови на фоне лечения выявлено не было. При оценке достижения целевых уровней показателей липидного спектра крови на фоне терапии аторвастатином выявлено, что только у носителей В1В1 генотипа уровни ТГ достигли целевых значений ($p=0,017$).

Заключение. У больных СД 2 типа распределение генотипов и аллелей ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* не отличалось от такового у здоровых лиц; у носителей различных генотипов данного гена показатели липидограммы исходно и на фоне терапии аторвастатином в течение 3 месяцев не различались; у носителей В1В1 генотипа уровни ТГ достигли целевых значений на фоне терапии аторвастатином.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, ген белка, переносящего эфиры холестерина, аторвастатин.

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Ким М. В.* — врач-эндокринолог 2 эндокринологического отделения, Скорюкова С. А. — соискатель кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга, Быстрова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга, Пчелина С. Н. — д.б.н., зав. лабораторией высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК отдела молекулярно-генетических технологий научно-исследовательского центра, Шляхто Е. В. — академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга, директор центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marykim86@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХ — общий холестерин, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, *CETP* — белок, переносящий эфиры холестерина, DALI — Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention.

Рукопись получена 23.01.2015

Рецензия получена 07.02.2015

Принята к публикации 16.02.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 24–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-24-29>

SPECIFICS OF LIPID METABOLISM AND ATORVASTATIN EFFICACY IN TYPE 2 DIABETES WITH CARRIAGE OF VARIOUS POLYMORPHISMS OF CHOLESTEROL ETHER CARRYING PROTEIN ТаqIВ GENE

Kim M. V.^{1,2}, Skoryukova S. A.¹, Bystrova A. A.^{1,2}, Baranova E. I.^{1,2}, Pchelina S. N.¹, Shlyakhto E. V.¹

Aim. To assess the specifics of lipid metabolism and efficacy of atorvastatin therapy in Saint-Petersburg citizens, having 2 type diabetes (DM2) — the carriers of various ТаqIВ gene polymorphisms, the cholesterol ethers transporting protein (*CETP*).

Material and methods. Totally 382 patients studied, with DM2, native for statins, and 187 almost healthy individuals. All participants underwent blood sampling with lipids test and molecular-genetic testing. Into atorvastatin group we included 164 patients with DM2 and dyslipidemia. Lipid profile parameters were assessed at baseline and in 3 months of atorvastatin therapy.

Results. In almost healthy individuals the carriage of В1В2 genotype of ТаqIВ polymorphism of *CETP* gene is associated with higher levels of triglycerides, low density lipoproteins cholesterol, very low density cholesterol and atherogenicity coefficient, comparing to these values in В2В2 carriers. DM2 patients had higher triglycerides level if В1В1 comparing to В2В2. In DM2 type, triglycerides level also was higher in В1В1 than in В2В2 ($p=0,044$); other lipid spectrum parameters did not differ between two groups. While comparing the efficacy of atorvastatin therapy in various genotypes carriers of ТаqIВ polymorphism gene *CETP*, there were no differences of the studied parameters within treatment. While evaluating the target

levels reach of lipid spectrum on the atorvastatin therapy it was found, that only В1В1 carriers reached target triglycerides level ($p=0,017$).

Conclusion. In DM2 patients the arrangement of genotypes and alleles of ТаqIВ polymorphism of *CETP* gene did not differ of this in healthy individuals; in carriers of different genotypes of this gene lipidogram parameters at baseline and on treatment by atorvastatin for 3 months did not differ; in В1В1 carriers the levels of triglycerides reached target values on atorvastatin.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 24–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-24-29>

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, cholesterol ether transfer protein gene, atorvastatin.

¹SBEI HPE First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Pavlov I.P. of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg; ²FSBI North-Western Federal Medical Research Center of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Сердечно-сосудистая патология — основная причина смертности и инвалидности больных СД 2 типа [1]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) существенно снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 типа. Однако даже при значительном снижении концентрации ХС ЛПНП кардиоваскулярный риск у больных СД 2 типа остается высоким. В связи с этим большой интерес вызывают стратегии лечения, направленные на коррекцию сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Нарушения в системе обратного транспорта холестерина, ключевая роль в которых принадлежит белку, переносящему эфиры холестерина, во многом определяют концентрацию ХС ЛПВП в крови [2].

В основе некоторых нарушений липидного метаболизма при СД 2 типа могут лежать изменения структуры и функции белка, переносящего эфиры холестерина, активность которого генетически детерминирована [3]. Некоторые полиморфные варианты генов, регулирующие метаболизм данного белка, могут рассматриваться в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию атерогенных изменений липидного спектра крови и развитию атеросклероза, а также могут определять эффективность гиполипидемической терапии [4]. Ген *CETP*, локализованный на хромосоме 16q21, кодирует 493 аминокислоты. В настоящее время активно изучается Таq1В — рестрикционный полиморфизм гена *CETP*. Данный полиморфизм характеризуется заменой гуанина на аргинин в 277 позиции 1 интрона. В общей популяции встречаемость А аллеля (условно обозначаемого как В2) ниже, чем G аллеля (условно обозначаемого как В1) и составляет 45,1% и 54,9%, соответственно [5].

Считается, что у гомозигот В2В2 наблюдается сниженная активность *CETP* и более высокий уровень ХС ЛПВП, что характеризует меньший риск развития ИБС. Гомозиготы В1В1 характеризуются более высокой активностью *CETP*, сниженным уровнем ХС ЛПВП и быстрым прогрессированием атеросклероза [6]. Гетерозиготы В1В2 занимают промежуточное положение и имеют средний риск прогрессирования атеросклероза. Подобные результаты получены у больных СД 2 типа и у пациентов с другой патологией [7, 8]. Вместе с тем, в ряде работ не было обнаружено связи между генотипами Таq1В полиморфизма гена *CETP* и уровнями липидов сыворотки крови [9, 10]. Известно, что статины снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 25-35%, триглицеридов (ТГ) — на 7-30%, повышают уровень ХС ЛПВП на 5-15% и снижают риск коронарных событий на 25-37%. Метаболизм лекарственных средств в организме человека генетически детерминирован. Имеются

данные о взаимосвязи генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP* с эффективностью гиполипидемической терапии у больных с ИБС [11], однако у больных СД 2 типа получены противоположные данные [12]. В 2014г Li J, et al. [8] провели исследование, в котором изучали эффективность терапии аторвастатином у больных ИБС — носителей различных генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP*. Обследовано 288 человек, которые были разделены на 3 группы: пациенты со стабильной ИБС, острым коронарным синдромом (ОКС) и практически здоровые. Терапия аторвастатином была начата пациентам со стабильной ИБС и ОКС. Через 3 месяца лечения статинами уровни общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, ТГ снизились у носителей В2В2 генотипа ($p=0,05$), плазменный уровень ТГ у носителей В2В2 генотипа был ниже по сравнению с этим показателем у носителей В1В2 и В1В1 генотипов ($p=0,01$). Таким образом, сделан вывод о взаимосвязи Таq1В полиморфизма гена *CETP* с эффективностью гиполипидемической терапии у больных с ИБС. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) изучалось влияние Таq1В и А-629С полиморфизмов гена *CETP* на эффективность лечения аторвастатином у 217 пациентов с СД 2 типа [12]. У носителей В1В1 генотипа наблюдался более низкий уровень ХС ЛПВП, содержание *CETP* было выше. Влияние аторвастатина на показатели липидного спектра крови не зависело от генотипов полиморфизма гена *CETP*.

Исследований, посвященных оценке эффективности терапии статинами у больных СД 2 типа в зависимости от полиморфизмов гена *CETP* проведено недостаточно. В связи с этим, целью данного исследования было определить особенности липидного обмена и эффективность терапии статинами у больных СД 2 типа — носителей различных генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP*, — проживающих в Санкт-Петербурге.

Материал и методы

Обследовано 382 пациента с СД 2 типа (296 женщин и 86 мужчин) в возрасте от 39 до 79 лет и 187 практически здоровых лиц (146 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 18 до 69 лет. Возраст обследованных составил $59,34 \pm 0,30$ лет и $40,42 \pm 0,62$ лет, соответственно. В исследование включены были лишь пациенты с СД 2 типа, которые не получали гиполипидемическую терапию как минимум в течение 3 месяцев до включения, принимали стабильную сахароснижающую, антигипертензивную и антиангинальную терапию, имели уровень гликированного гемоглобина $7,45 \pm 0,08\%$ и находились в состоянии эутиреоза. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД, со значимой сопут-

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови у практически здоровых лиц — носителей В1В1, В1В2, В2В2 генотипов Таq1В полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина

Показатели	Генотипы			p
	В1В1 n=43 (1)	В1В2 n=96 (2)	В2В2 n=35 (3)	
Общий холестерин, ммоль/л	4,87±0,15 (M=4,9)	5,12±0,11 (M=5,08)	4,79±0,17 (M=4,67)	p1,2=0,295; p1,3=0,619 p2,3=0,116
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,06 (M=0,82)	1,00±0,05 (M=0,84)	0,85±0,07 (M=0,65)	p1,2=0,675; p1,3=0,114 p2,3=0,040
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,05 (M=1,42)	1,52±0,04 (M=1,51)	1,56±0,06 (M=1,53)	p1,2=0,197; p1,3=0,144 p2,3=0,702
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,14 (M=3,10)	3,14±0,09 (M=2,96)	2,84±0,16 (M=2,57)	p1,2=0,660; p1,3=0,236 p2,3=0,041
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,42±0,03 (M=0,37)	0,45±0,08 (M=0,38)	0,38±0,03 (M=0,29)	p1,2=0,675; p1,3=0,114 p2,3=0,040
Коэффициент атерогенности	2,65±0,18 (M=2,36)	2,55±0,11 (M=2,26)	2,26±0,20 (M=1,97)	p1,2=0,658; p1,3=0,05 p2,3=0,046

Примечание: p — достоверность, n — количество практически здоровых лиц, M — медиана.

ствующей патологией, в том числе с гипотиреозом. Всем больным проведена оценка антропометрических данных, уровня гликированного гемоглобина, параметров липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. После оценки вышеперечисленных параметров, пациентам с выявленной дислипидемией была начата гиполипидемическая терапия статинами (аторвастатин 20 мг). Через 3 месяца проведена оценка показателей липидного спектра крови на фоне лечения статинами и выполнена статистическая обработка данных.

Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Концентрации ОХ, ТГ, ХС ЛПВП определялись в сыворотке крови ферментным методом на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 фирмы Roche (Швейцария), с использованием реагентов, калибраторов и контролей указанной фирмы, единицы измерения — ммоль/л. Содержание ХС ЛПОНП определяли расчетным методом по формуле $ХС\ ЛПОНП = ТГ / 2,2$ (ммоль/л) и ХС ЛПНП по формуле Friedewald $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,2)$, а КА по формуле $КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$. Уровень гликированного гемоглобина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10, единица измерения — %. Для исключения нарушения функции щитовидной железы, как возможной причины нарушения липидного обмена, проводилось определение тиреотропного гормона на иммуноферментном анализаторе ARCHITECT® i 1000SR компании Abbott (США), единицы измерения мкМЕ/л.

Для идентификации полиморфных аллелей В1 и В2 в гене *CETP* (полиморфизм Таq1В) нами был использован метод, основанный на полимеразной цепной реакции и рестрикционном анализе. Амплификацию фрагмента гена проводили с использованием следующей последовательности олигонуклеотидов: верхний праймер —

5' - СACTAGCGCAGAGAGAGGAGTGCC - 3'

и обратный праймер —

5' CTGAGCCCAGCCGCACACTAAC - 3'.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS версия 16.0 для Windows. Для оценки достоверности различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался метод χ^2 , точный тест Фишера. Статистически достоверным считали различия при значениях $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего, в круглых скобках указана медиана.

Результаты

Проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP* у больных СД 2 типа и у практически здоровых людей, проживающих в Санкт-Петербурге. Частота аллелей В1 и В2 у пациентов с СД 2 типа существенно не отличалась от распределения данных аллелей у практически здоровых лиц в группе контроля. Большинство больных имели генотип В1В2 (50,8%), 29,6% пациентов являлись носителями генотипа В1В1, а генотип В2В2 встречался в 19,6% случаев. Распределение генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP* у больных СД 2 типа

Таблица 2

Показатели липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 2 типа — носителей В1В1, В1В2, В2В2 генотипов Таq1В полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина

Параметры	Показатели липидного спектра крови у больных СД 2 типа в группе лечения до начала терапии				р
	В1В1 (1)	В1В2 (2)	В2В2 (3)	В1В1/В1В2 (4)	
Общий холестерин, ммоль/л	6,73±0,21 (M=6,63) (n=45)	7,06±0,14 (M=6,98) (n=84)	6,69±0,26 (M=6,86) (n=34)	6,94±0,12 (M=6,86) (n=130)	p1,2=0,306 p1,3=0,933 p2,3=0,327 p3,4=0,544
Триглицериды, ммоль/л	2,82±0,20 (M=2,81) (n=42)	2,48±0,18 (M=2,30) (n=77)	2,22±0,19 (M=2,06) (n=31)	2,60±0,13 (M=2,34) (n=120)	p1,2=0,058 p1,3=0,044 p2,3=0,539 p3,4=0,199
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,09 (M=1,27) (n=25)	1,40±0,06 (M=1,24) (n=52)	1,34±0,06 (M=1,34) (n=19)	1,36±0,05 (M=1,25) (n=77)	p1,2=0,338 p1,3=0,349 p2,3=0,765 p3,4=0,565
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,21±0,30 (M=4,29) (n=25)	4,54±0,17 (M=4,39) (n=54)	4,36±0,31 (M=4,66) (n=19)	4,44±0,15 (M=4,37) (n=79)	p1,2=0,411 p1,3=0,859 p2,3=0,763 p3,4=0,882
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,28±0,09 (M=1,28) (n=42)	1,12±0,08 (M=1,04) (n=77)	1,02±0,08 (M=0,94) (n=30)	1,18±0,06 (M=1,06) (n=120)	p1,2=0,058 p1,3=0,067 p2,3=0,677 p3,4=0,285
Коэффициент атерогенности	5,08±0,52 (M=4,49) (n=25)	4,42±0,25 (M=4,30) (n=52)	4,21±0,32 (M=3,82) (n=19)	4,63±0,21 (M=4,46) (n=77)	p1,2=0,390 p1,3=0,325 p2,3=0,795 p3,4=0,572

Примечание: р — достоверность, n — количество практически здоровых лиц, М — медиана.

находилось в соответствии с законом Харди-Вайнберга и не отличалось от распределения у практически здоровых лиц в группе контроля.

При сопоставлении показателей липидного спектра крови у практически здоровых лиц с различными генотипами Таq1В полиморфизма гена *СЕТР* выявлены значимые различия. Установлено, что носители генотипа В1В2 исследуемого гена имели более высокий уровень ТГ, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициента атерогенности (КА) по сравнению с теми же показателями липидного спектра крови у носителей генотипа В2В2. У практически здоровых лиц — носителей В1В1 генотипа гена *СЕТР* — уровень КА был значимо выше по сравнению с этим показателем у носителей В2В2 генотипа; наблюдалась тенденция к более высоким уровням ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, что и у носителей В1В2 генотипа по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей В2В2 генотипа, однако это различие не достигло статистической значимости. Достоверных различий в уровне ХС ЛПВП у практически здоровых лиц — носителей различных генотипов Таq1В полиморфизма гена *СЕТР* — выявлено не было (табл. 1). При оценке показателей липидного спектра крови у больных СД 2 типа — носителей В1В1, В1В2,

В2В2 генотипов Таq1В полиморфизма гена *СЕТР* до начала терапии статинами выявлено следующее: уровень триглицеридов у носителей генотипа В1В1 был выше по сравнению с этим показателем у носителей В2В2 генотипа (р=0,044); уровни общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА не различались между группами (табл. 2).

При оценке динамики показателей липидного спектра крови через 3 месяца лечения аторвастатином наблюдалось достоверное снижение уровней ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП у пациентов с СД 2 типа — носителей В1В1, В1В2, В2В2 генотипов Таq1В полиморфизма гена *СЕТР*. Динамики уровня ХС ЛПВП не отмечено ни в одной из групп (табл. 3). При сравнении эффективности терапии статинами у носителей различных генотипов Таq1В полиморфизма гена *СЕТР* различий показателей липидного спектра крови на фоне терапии выявлено не было. При оценке достижения целевых уровней показателей липидного спектра крови на фоне терапии статинами выявлено, что только у носителей В1В1 генотипа уровни ТГ достигли целевых значений (р=0,017).

Обсуждение

В результате проведения молекулярно-генетического исследования было установлено, что у больных

Таблица 3

Показатели липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 2 типа — носителей В1В1, В1В2, В2В2 генотипов ТаqIВ полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, исходно и через 3 месяца лечения аторвастатином

Параметры	До лечения			3 месяца лечения			p
	В1В1 (1)	В1В2 (2)	В2В2 (3)	В1В1 (4)	В1В2 (5)	В2В2 (6)	
Общий холестерин, ммоль/л	6,73±0,21 (M=6,63) (n=45)	7,06±0,14 (M=6,98) (n=84)	6,69±0,26 (M=6,86) (n=34)	5,91±0,23 (M=6,03) (n=42)	5,67±0,18 (M=5,45) (n=78)	5,61±0,22 (M=5,75) (n=30)	p1,4=0,001 p2,5=0,000 p3,6=0,000
Триглицериды, ммоль/л	2,82±0,20 (M=2,81) (n=42)	2,48±0,18 (M=2,30) (n=77)	2,22±0,19 (M=2,06) (n=31)	2,49±0,21 (M=2,3) (n=37)	1,97±0,14 (M=1,65) (n=77)	1,75±0,14 (M=1,68) (n=30)	p1,4=0,005 p2,5=0,000 p3,6=0,004
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,09 (M=1,27) (n=25)	1,40±0,06 (M=1,24) (n=52)	1,34±0,06 (M=1,34) (n=19)	1,24±0,08 (M=1,15) (n=25)	1,40±0,05 (M=1,37) (n=60)	1,23±0,05 (M=1,17) (n=23)	p1,4=0,828 p2,5=0,984 p3,6=0,205
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,21±0,30 (M=4,29) (n=25)	4,54±0,17 (M=4,39) (n=54)	4,36±0,31 (M=4,66) (n=19)	3,75±0,24 (M=3,78) (n=23)	3,44±0,17 (M=3,40) (n=58)	3,61±0,22 (M=3,85) (n=22)	p1,4=0,048 p2,5=0,000 p3,6=0,002
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,28±0,09 (M=1,28) (n=42)	1,12±0,08 (M=1,04) (n=77)	1,02±0,08 (M=0,94) (n=30)	1,14±0,09 (M=1,05) (n=37)	0,90±0,06 (M=0,75) (n=77)	0,80±0,06 (M=0,77) (n=30)	p1,4=0,007 p2,5=0,000 p3,6=0,006
Коэффициент атерогенности	5,08±0,52 (M=4,49) (n=25)	4,42±0,25 (M=4,30) (n=52)	4,21±0,32 (M=3,82) (n=19)	4,50±0,38 (M=3,97) (n=24)	3,37±0,23 (M=3,10) (n=58)	3,57±0,22 (M=3,30) (n=22)	p1,4=0,396 p2,5=0,002 p3,6=0,034

Примечание: p — достоверность, n — количество практически здоровых лиц, M — медиана.

СД 2 типа и у практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, распределение генотипов и встречаемость аллелей ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР* существенно не отличалось, что соответствует данным ранее проведенных исследований у больных СД 2 типа [13]. При сравнительной оценке параметров липидного спектра крови у пациентов с СД 2 типа с различными генотипами полиморфных вариантов гена *СЕТР* значимых различий в уровнях ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП не установлено. Уровень триглицеридов у носителей генотипа В1В1 был выше по сравнению с этим показателем у носителей В2В2 генотипа. Полученные данные в целом согласуются с результатами исследования, проведенного в 2011г Rahimi Z, et al., в котором не было обнаружено связи между ТаqIВ полиморфизмом гена *СЕТР* и уровнями липидов сыворотки крови у больных СД 2 типа [10]. Полученные данные противоречат результатам других исследований, в которых носительство В2 аллеля ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР* было связано с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с этим показателем у носителей В1 аллеля гена *СЕТР* у больных СД 2 типа [8, 13]. Различия в полученных данных могут быть обусловлены следующими обстоятельствами: в работе Li TY, et al. были обследованы только пациенты с СД 2 типа мужского пола [8]. В исследовании Siewert S, et al. количество больных с СД 2 типа составило всего 40 человек [13].

В нашем исследовании установлено, что у практически здоровых лиц носительство В1В2 генотипа ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР* ассоциируется с более высокими значениями ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей В2В2 генотипа. Достоверных различий в уровне ОХ, ХС ЛПВП у практически здоровых лиц — носителей различных генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР* — выявлено не было. Эти данные не согласуются с результатами исследования, проведенного Ikewaki K, et al. [7], в котором носительство В2В2 генотипа ассоциировалось с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с данным показателем у носителей В1В1 генотипа ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР*. Вместе с тем в ряде работ, как и в нашем исследовании, не было обнаружено связи между генотипами ТаqIВ полиморфизмом гена *СЕТР* и уровнями липидов сыворотки крови у здоровых лиц [9, 13]. Противоречивые данные, полученные в результате этих исследований, могут быть обусловлены расовой принадлежностью. Ikewaki K, et al. провели исследование лиц монголоидной расы, а в нашем исследовании, как и в работах Н.В. Морошкиной с соавт. и Siewert S, et al. были включены люди европеоидной расы [7, 9, 13].

По данным нашего исследования, у носителей различных генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *СЕТР*, показатели липидного спектра крови на фоне

терапии аторвастатином не различались. Лишь у носителей V1V1 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP* среднее значение уровня ТГ достигло целевых значений на фоне терапии. Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI), в котором изучалось влияние Таq1В и А-629С полиморфизмов гена *CETP* на эффективность лечения аторвастатином у 217 пациентов с СД 2 типа [12]. У носителей V1V1 генотипа наблюдался более низкий уровень ХС ЛПВП, содержание СЕТР было выше. Влияние аторвастатина на показатели липидного спектра крови не зависело от полиморфизма гена *CETP*.

Заключение

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей Таq1В полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*) у больных СД 2 типа

Литература

- Kim MV, Skoryukova SA, Bystrova AA, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus. Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University 2014; 2: 69-72. Russian (Ким М.В., Скорюкова С.А., Быстрова А.А. и др. Полиморфизм Q192R гена параоксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова 2014, 2: 69-72).
- Wander GS, Aston CE, Sanghera DK. Genetic variation in cholesterol ester transfer protein, serum CETP activity, and coronary artery disease risk in Asian Indian diabetic cohort. Pharmacogenet Genomics 2012; 22: 95-104.
- Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. JAMA 2008; 299: 2777-88.
- Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Nat. Rev. Drug Discov. 2005; 4: 193-205.
- Shakhtshneider EV, Kulikov IV, Maksimov VN, et al. CETP gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. Bull. Exp. Biol. Med. 2014; 157: 364-7.
- Zhijun Wu, Yuqing Lou, Xiaochun Qiu, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach. BMC Medical Genetics 2014; 15: 182.
- Ikwaki K, Mabuchi H, Teramoto T, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and Taq1B polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. Metabolism 2003; 52: 1564-70.
- Li TY, Zhang C, Asselbergs FW, et al. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein Taq1B polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. Amer. J. Clin. Nutr. 2007; 86: 1524-9.
- Moroshkina NV, Bogdanova MA, Ignatyeva OI, et al. Protein gene Taq1B polymorphism transferring Cholesterol ester of men with coronary artery disease. Vestnik of Saint Petersburg university 2008; 11: 39-46. Russian (Морошкина Н.В., Богданова М.А., Игнатьева О.И. и др. Таq1В полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина, у мужчин с ишемической болезнью сердца. Вестник Санкт-Петербургского университета 2008, 11: 39-46).
- Rahimi Z, Nourozi-Rad R, Vaisi-Raygani A, et al. Association between cholesteryl ester transfer protein Taq1B variants and risk of coronary artery disease and diabetes mellitus in the population of western Iran. Genet Test Mol Biomarkers 2011; 15: 813-9.
- Li J, Zhang L, Xie NZ, et al. Relationship between the cholesterol ester transfer protein Taq1B polymorphism and the lipid-lowering effect of atorvastatin in patients with coronary atherosclerotic heart disease. Genet Mol Res. 2014; 13: 2140-8.
- Maitland-van der Zee AH, Boerwinkle E. Pharmacogenetics of response to statins: where do we stand?. Curr Atheroscler Rep. 2005; 7: 204-8.
- Siewert S, Gonzalez II, Lucero RO, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with paraoxonase-1 activity, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation 2014; 10: 3-11.

и практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, не различаются.

2. У практически здоровых лиц — носителей V1V2 генотипа Таq1В полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге, уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА были выше, показателей липидного спектра крови у носителей V2V2 генотипа.

3. У больных СД 2 типа уровень триглицеридов у носителей генотипа V1V1 Таq1В полиморфизма *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге, был выше по сравнению с этим показателем у носителей V2V2 генотипа; другие показатели липидного спектра крови у носителей V1V1, V1V2 и V2V2 генотипов не различались.

4. У носителей различных генотипов Таq1В полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге, показатели липидного спектра крови на фоне терапии аторвастатином в течение 3 месяцев не различались. У носителей V1V1 генотипа Таq1В полиморфизма гена *CETP* уровни ТГ достигли целевых значений на фоне терапии аторвастатином.