

О.Я. Бабак, А. Хайсам

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕТР

**Ключевые слова:** статины, полиморфизм гена СЕТР, атеросклероз, липиды, холестерин, ишемическая болезнь сердца, прогноз.

-Атеросклероз (АС) коронарных артерий и его клиническое проявление — инфаркт миокарда (ИМ) — имеют комплексную этиологию, включающую ряд генетических факторов и факторов окружающей среды. Нарушение метаболизма липидов и аполипопротеинов — хорошо известные факторы ишемической болезни сердца (ИБС), занимающей ведущую позицию среди причин смертности во всем мире. Повышение риска ИБС связано с увеличением плазменного уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). При ИБС плазменный уровень аполипопротеина А-I (апоАI) снижен, а уровень апоВ повышен. Метаболизм липопротеинов регулирует комплекс метаболических и клеточных процессов, на которые, в свою очередь, влияют генетические факторы и окружающая среда [2, 11, 17, 25].

К генетическим факторам относятся полиморфные варианты генов, отвечающих за липидный обмен (аполипопротеины, белки-переносчики холестерина, ферменты липолиза и липогенеза), воспалительные реакции, адгезию и факторы ремоделирования сосудов (ростовые факторы, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы протеиназ) [2, 11, 15, 17, 19, 20, 24, 28, 29].

Современная фармакология располагает обширной информацией, полученной в результате метаанализа данных различных клинических исследований, но суммарный статистический анализ гетерогенных эффектов препаратов и отсутствие полных оригинальных данных не позволяют надежно оценить неблагоприятные события и обеспечить индивидуальный подход в подборе препарата и дозировок. Повышенное внимание, уделяемое в пос-

леднее время фармакогенетике, обусловлено необходимостью выбора эффективных и доступных препаратов, что позволит избежать опасных побочных эффектов [1, 36, 41]. Получено недостаточно убедительных данных, касающихся индивидуальных отличий в эффективности фармакотерапии пациентов при сердечно-сосудистой патологии.

### **СЕТР — КЛЮЧЕВОЙ БЕЛОК ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА**

Обратный транспорт холестерина (ХС) — это процесс, который осуществляется преимущественно с помощью ЛПВП и заключается в извлечении ХС из периферических тканей и его поступлении в плазму крови с последующей транспортировкой в печень. Система обратного транспорта ХС включает целый ряд белков — переносчиков, ферментов, аполипопротеинов и рецепторов, связанных с мембраной [8, 16, 31, 34, 42]. Гены, кодирующие эти белки, так же как и гены, регулирующие их транскрипцию, отвечают за изменения плазменного уровня апоАI, апоВ, ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП. Ключевым белком, обеспечивающим обратный транспорт ХС, является белок, переносящий эфиры ХС — СЕТР (cholesterol ester transfer protein).

Низкий уровень ХС ЛПНП — известный основной фактор риска кардиоваскулярной болезни. На уровень этой липидной фракции влияют различные факторы окружающей среды, в частности употребление алкоголя, прием эстрогенов, физические нагрузки, а также генетические факторы.

Понимание механизмов катаболизма ЛПВП очень важно для развития новых терапевтических стратегий [32, 33]. Главную роль в захвате ЛПВП выполняет печень (рисунок).

Механизм захвата опосредован скавенджер-рецепторами класса VI (SR-VI) гепатоцитов. Этот путь обеспечивает захват частиц ЛПВП с последующим удалением ХС и ресекрецией маленьких

частиц ЛПВП с низким содержанием ХС [24]. Экспрессия SR-BI на поверхности гепатоцитов определяет интенсивность захвата ЛПВП и их уровень в плазме. У экспериментальных животных сверхэкспрессия SR-BI интенсифицирует обратный транспорт ХС, снижает фенотипическое проявление АС вопреки снижению уровня ЛПВП. Эти данные подтверждают концепцию о том, что приток ХС ЛПНП является более важным в развитии АС, чем его сывороточная концентрация.

Таким образом, повышение экспрессии SR-BI гепатоцитами фенотипически проявляется снижением признаков АС несмотря на снижение ХС ЛПВП. Но все же антиатерогенность, обусловленная сверхэкспрессией SR-BI и снижением ЛПВП у человека, остается малоисследованной. Предполагают, что дефицит SR-BI и связанное с ним повышение ХС ЛПНП сопровождается повышением кардиоваскулярного риска [8].

Альтернативный путь, обеспечивающий обратный транспорт ХС, связан с активностью СЕТР — белком, переносящим ТГ из апоВ-содержащих липопротеидов в обмен на ХС ЛПНП. В результате этого процесса происходит обогащение ЛПВП ТГ, а содержание ХС при этом снижается. Открытие такого пути послужило толчком к развитию нового терапевтического направления. Фармакологические ингибиторы СЕТР повышают уровень ЛПВП. Применение ингибитора СЕТР — торцетрапиба значительно замедляло катаболизм апоА-I, но оказывало незначительный эффект на фекальную экскрецию нейтрального стерола [7, 13]. При дефиците СЕТР частицы ЛПВП оказываются дисфункциональными в отношении способности удалять ХС из макрофагов [31]. В макрофагах существует несколько систем удаления ХС: в составе бедных липидами апоА-I-содержащих липопротеидов через ABCA1 путь и в составе зрелых ЛПВП через ABCG1 путь. Обе системы — ABCA1 и ABCG1 — регулируются ядерными рецепторами LXR, которые активируются при связывании с оксистеролом-дериватом ХС. Рецепторы SR-BI на поверхности макрофагов также способны удалять свободный ХС, который захватывается зрелыми частицами ЛПВП [15, 31, 42].

Несмотря на способность ингибиторов СЕТР корректировать дислипотеинемии (ДЛП), вопрос о снижении кардиоваскулярных событий остается открытым.

#### **СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА**

#### **ГЕНА СЕТР С РИСКОМ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ**

СЕТР играет ключевую роль в метаболизме ЛП, способствуя обмену ТГ и эфиров холестерина (ЭХС) между частицами ЛП. Фермент осуществляет перенос ЭХС с ЛПВП на аполипопротеин В (апоВ)-содержащие ЛП, с последующим их захватом гепатоцитами, и таким образом участвует в обратном транспорте ХС. При повышенном уровне ТГ и усиленном переносе ЭХС/ТГ между липопротеидными частицами СЕТР может индуцировать образование более мелких плотных частиц ЛПНП, отличающихся атерогенными свойствами, и снижение уровня ХС ЛПВП [2]. Ген СЕТР, локализованный на хромосоме 16q21, кодирует 493 аминокислоты. Высокая концентрация/активность СЕТР, как правило, связана с низким уровнем ХС ЛПВП [3, 11]. Мутации гена СЕТР не только влияют на активность СЕТР и метаболизм ХС ЛПВП, но также имеют отношение к долгосрочному прогнозу и ответу на терапию статинами при ИБС. Активность СЕТР находится в обратной зависимости с риском АС коронарных артерий [12, 36, 37, 39, 40].

Атеросклероз коронарных артерий и его клиническая манифестация — инфаркт миокарда (ИМ) — имеют комплексную этиологию. Оценка риска коронарного атеросклероза показала связь между генотипом СЕТР и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом. Генотип +1086A, +878T и +804C был связан с низким уровнем риска, в то время как генотип —631A, MspIA и +2389A ассоциировался с низким риском [12, 18, 26, 28, 29]. Также установлено, что риск, обусловленный полиморфизмом гена СЕТР, является комплексным и характеризуется аллельной гетерогенностью. Эти полиморфные сайты гена СЕТР не связаны с такими факторами риска АС, как высокий уровень ХС, ХС ЛПНП, ТГ и низкий ХС ЛПВП, в то время как для других полиморфных локусов определена взаимосвязь с традиционными клиническими факторами риска. Генетические факторы предрасположенности более надежны по сравнению с патофизиологическими, так как их можно обнаружить до появления патологических изменений. Генотипирование представляет интерес в плане выяснения причин патогенеза заболевания, помимо этого, определяемые полиморфные локусы могут быть не только предикторами индивидуального риска, но и определять персонализированный подход при фармакотерапии. Генетические факторы риска АС представлены четырьмя основными группами генов, причастными к метаболизму липидов, воспалению артерий, эндотелиальной целостности и тромбозу. Ген СЕТР является ключевым ферментом метаболизма липидов [2].

Активность СЕТР оказывает влияние на уровень ЛПВП. Интенсивность экспрессии гена СЕТР, в свою очередь, определяется его полиморфными вариантами. Таq1В полиморфизм в первом интроне гена СЕТР связан с концентрацией СЕТР, ХС ЛПВП и атеросклерозом коронарных артерий. Поскольку Таq1В полиморфизм локализован в первом интроне, он непосредственно не влияет на уровень транскрипции гена СЕТР или на процесс сплайсинга мРНК, но служит маркером других видов полиморфизма этого гена, оказывающих влияние на экспрессию гена. Эта связь обеспечивается неравновесным сцеплением Таq1В рестрикционного полиморфизма с другими функциональными полиморфными локусами гена СЕТР (табл. 1) [3].

Фенотипические особенности полиморфных вариантов отличаются по активности СЕТР, уровню

ХС ЛПВП (табл. 2). Распространенность каждого из этих типов полиморфизма довольно высокая (от 31 до 49 %), что делает их объектом пристального внимания и повышает значение генотипирования до назначения статинов с целью персонализированного подхода, позволяющего снизить риск первичных и вторичных конечных точек.

Дефицит СЕТР связан с высоким уровнем ХС ЛПВП. Но механизм такой взаимосвязи не исследован. Так как СЕТР связан с обратным транспортом ХС, то этот переносчик потенциально обладает антиатерогенными свойствами, поскольку способствует удалению избытка ХС из кровотока через рецепторный путь в печень с последующим выведением с желчью. С другой стороны, способность СЕТР снижать концентрацию антиатерогенной липопротеидной фракции (ХС ЛПВП) характеризует его как проатерогенный [4, 22, 38].

Связь В1В1 полиморфизма (Тақ1В рестрикционный полиморфизм) с высоким уровнем/активностью СЕТР и низким уровнем ХС ЛПВП установлена несколькими исследованиями. Эффект этого типа полиморфизма на активность СЕТР и ХС ЛПВП является гендерзависимым, а также определяется потреблением алкоголя, индексом массы тела (ИМТ) и уровня инсулина [3, 4]. Framingham Offspring Study определено, что В2 аллель связан со снижением риска ИБС у мужчин. Эти результаты подтверждены Veterans Affairs HDL-C Intervention Trial (VA-HIT). В последую-

ющих исследованиях установлено, что Тақ1В рестрикционный полиморфизм не только определяет степень риска ИБС, но также является предиктором ответа на гиполипидемическую терапию статинами и прогрессирования коронарного атеросклероза: правастатин был эффективен в замедлении прогрессирования АС только у мужчин-носителей В1 аллеля (уровень/активность СЕТР высокая) [21, 27].

Результаты исследования полиморфизма гена СЕТР, определяющего его активность, кардиоваскулярный риск и события, противоречивы. Применение ингибиторов СЕТР торцетрапиба и JTT-705 приводило к значительному замедлению катаболизма апоА-I, но оказывало незначительный эффект на фекальную экскрецию нейтрального стерола [13, 14]. При дефиците СЕТР частицы ЛПВП оказываются дисфункциональными в отношении способности удалять ХС из макрофагов [31].

Ингибирование СЕТР повышает уровень ХС ЛПВП, но в то же время есть данные, позволяющие утверждать, что фармакологическое ингибирование активности этого фермента повышает риск кардиоваскулярных событий. Более того, комбинация ингибиторов СЕТР со статинами может приводить к увеличению показателя смертности. Механизм такого эффекта неизвестен. У пациентов со значительно сниженной активностью СЕТР (носители Тақ1В-D2 аллеля) эффективность статинов незначительна [36].

Таблица 1. Частота аллелей и нуклеотидные замены пяти вариантов гена СЕТР и коэффициенты парного неравновесного сцепления между полиморфизмами в REGRESS когорте. Все полиморфные варианты находятся в значительном неравновесном сцеплении ( $P < 0,001$ )

Полиморфизм	Аллель		Коэффициент парного неравновесного сцепления			
	Частота +/-	Нуклеотиды + -	-971	-629	Тақ1В	+784
-2708	0,69/0,31	G A	0,91	0,96	0,96	0,92
-971	0,51/0,49	G A		0,62	0,55	0,57
-629	0,56/0,44	C A G A			0,98	0,95
Тақ1В	0,60/0,40	(В1) (В2)				0,95
+784	0,61/0,39	ССС A				

Таблица 2. Связь полиморфизма гена СЕТР с уровнем ХС ЛПВП

Полиморфизм	СЕТР, мкг/мл				r2 (%)	ХС ЛПВП, ммоль/л			P	r2 (%)
	Генотип			P		Генотип				
	++	+-	--			++	+-	--		
-2708	1,97	1,89	1,52	0,0001	7,0	0,89	0,93	0,98	0,0016	2,6
-971	1,96	1,86	1,77	0,0078	2,2	0,89	0,94	0,94	0,09	0,6
-629	1,99	1,88	1,63	0,0001	7,9	0,89	0,99	0,99	0,0001	4,6
Тақ1В	1,96	1,87	1,62	0,0001	6,0	0,89	0,99	0,99	0,0001	3,9
+784	1,96	1,86	1,65	0,0001	4,9	0,89	0,99	0,98	0,0009	3,1



составило 13,4 %. CETP-H13 аллель и аллель MDR1-h4 гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) были связаны с повышением уровня ХС ЛПВП, CETP-H5 — со значительным снижением уровня ТГ и незначительным повышением ХС ЛПВП, в то время как аллель MDR1-h10 характеризовался ослаблением гипополипидемического ответа ТГ на статины. В мультивариантном регрессивном анализе показан независимый аддитивный эффект CETP-H5 и MDR1-h10 на степень снижения уровня ТГ при терапии флувастатином [4].

Ассоциация между полиморфизмом CETP и риском смертности при ИБС на фоне приема статинов исследована у 1211 пациента, у 82 из них был фатальный случай. У носителей –629А аллеля отмечено значительное снижение активности CETP и повышение уровня ХС ЛПВП. Установлена существенная ассоциация между этим полиморфизмом и риском смерти. Смертность уменьшилась на 10,8 % у СС гомозигот, на 4,6 % у гетерозигот СА и на 4,0 % у АА гомозигот ( $P < 0,0001$ ) (табл. 3). Эта ассоциация не зависела от ХС ЛПВП и активности CETP. Клинический эффект терапии статинами был менее выражен у гомозигот СС. У пациентов с ИБС CETP/–629А аллель оказывал значительный защитный эффект на смертность от сердечно-сосудистых причин, независимо от его влияния на метаболизм ХС ЛПВП и активность CETP. Таким образом, этот полиморфизм являлся предиктором выживаемости [3, 5, 6].

При агрессивной фармакотерапии высокими дозами статинов, которые являются потенциальными ингибиторами CETP, у пациентов с изначально низкой активностью этого фермента, наблюдаемой при В2В2 генотипе, возможны негативные последствия.

Исследована выживаемость среди 812 пациентов, принимавших статины. 127 из них умерли на протяжении 10 лет: 60 — от АС, 46 — от ИБС. За этот период для аллеля В2 отмечено значительное повышение риска всех конечных точек. Абсолютный риск смертности от АС составил 5 % среди носителей В1В1 генотипа, в то время как среди гетерозигот этот показатель составил 8 %, а при В2В2 генотипе — 15 % (табл. 3). В2 аллель был связан с более высоким риском смертности от АС, ИБС, чаще регистрировали случаи ИМ. Было сделано заключение, что Таq1В генотип значительно и дозозависимо влияет на все конечные точки, В2 аллель является предиктором неблагоприятных событий [1, 36].

REGRESS исследованиями последствий 10-летней терапии статинами среди пациентов с коронарным АС (мужчины) установлена связь между низким уровнем CETP и увеличением смертности [23].

При фармакотерапии статинами Таq1В-В2 генотип, который характеризуется низкой активностью CETP и высоким уровнем ХС ЛПВП, можно расценивать как фактор риска смертности. В исследованиях REGRESS аллель В2 был оценен как протективный при анализе выживаемости на протяжении 2 лет в группе плацебо. Согласно результатам исследований Physician's Health Study (PHS), Northwick Park Heart Study (NPHS), Etude Cas-Temoins de l'Infarction du Myocarde (ECTIM), Oulu Project Elucidation Risk of Atherosclerosis (OPERA), при фармакогенетическом взаимодействии Таq1В полиморфизма с эффективностью терапии статинами В2 аллель связан с более благоприятным результатом. В то же время по результатам исследования REGRESS 2 года спустя и WOSCOPS, CARE, включавших большее количество пациентов, которые принимали статины, коэффициент вероотнос-

Таблица 3. Влияние полиморфизма генов на эффективность гипополипидемической терапии статинов и риск осложнений при ИБС, СД-2 и гиперхолестеринемии

Статины	Полиморфизм гена CETP	Исследуемый показатель	Генотип	Изменения исследуемых показателей		P
				Плацебо	Статины	
Правастатин (n = 807)	(B1, B2)	Уменьшение диаметра коронарной артерии	B1B1	0,14 мм	0,05 мм	0,01
			B2B2	0,10 мм	0,07 мм	
			B1B2	0,05 мм	0,09 мм	
Аторвастатин (n= 217) Диабет 2 типа	A-629C	Повышение уровня ХС ЛПВП, % Снижение уровня ТГ, %	B1B1		7,2—39,7	0,08
			B1B2		6,1—38,4	
			B2B2		0,5—18,4	
Статины (n=1211) ИБС	A-629C	Снижение смертности, %	CC		10,8	< 0,001
			CA		4,6	
			AA		4,0	
Статины (n=812) ИБС, АС	(B1, B2)	Смертность на протяжении 10 лет, %	B1B1		5	0,04
			B1B2		8	
			B2B2		15	

ти (OR) для В2 аллеля составил 1,06, в то время как в дальнейших десятилетних REGRESS исследованиях этот показатель для В2 аллеля был 1,59. Этот результат согласуется с данными, в которых неблагоприятный эффект статинов у носителей В2 аллеля подтвержден данными ангиографии и результатами оценки эффективности статинов у пациентов с низкой активностью CETP [13, 22]. На основании исследований ILLUMINATE было сделано предположение, что фармакотерапия ингибитором CETP торцетрапибом и высокими дозами статинов может быть связана с токсичностью в результате изменения альдостеронового механизма [1, 36]. Высокие дозы статинов являются потенциальными ингибиторами, и поэтому их назначение пациентам с низкой активностью CETP может привести к негативным последствиям. Недавно было установлено, что CETP также играет роль в гомеостазе ХС макрофагов, эту функцию рассматривают как антиатерогенную при нормолипидемии [31]. Считают, что баланс активности CETP является критическим в физиологии сосудов.

Результаты десятилетних исследований когорты мужчин с симптомами атеросклероза коронарных артерий дают основания для подтверждения взаимосвязи между генотипом CETP, терапией статинами и клиническими осложнениями. ТаqВ2 генотип ассоциируется с низкой активностью CETP и высоким уровнем ХС ЛПНП, а также неблагоприятным клиническим исходом на фоне терапии статинами. Эти данные необходимо учитывать при назначении статинов пациентам с нарушением липидного обмена, АС и ИБС.

Таким образом, Таq1В-В2 генотип, который фенотипически проявляется низким уровнем активности CETP и высоким плазменным уровнем ХС ЛПВП, может быть существенным фактором рис-

ка при фармакотерапии статинами. В то же время аллель В2 по результатам этих исследований является кардиопротективным в группе плацебо на протяжении двух лет в REGRESS исследовании и в мета-анализе [2—5].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование зависимости эффективности статинов при ИБС от полиморфизма генов в связи с плейотропным действием препаратов этого ряда включает значительное количество аллелей. Индивидуальные отличия ответа на терапию статинами интенсивно изучаются. В первую очередь исследуют гены, отвечающие за липидный обмен, окисление липидов, а также гены, причастные к метаболизму препаратов и обратному транспорту ХС. Многие гены были идентифицированы как потенциальные модуляторы ответа на применение статинов, но только некоторые результаты были подтверждены другими исследованиями.

Современная фармакология располагает обширной информацией, полученной в результате мета-анализа данных различных клинических исследований, но суммарный статистический анализ гетерогенных эффектов препаратов и отсутствие полных оригинальных данных не позволяют надежно оценить неблагоприятные события и обеспечить индивидуальный подход к подбору препарата и дозировок. Повышенное внимание, уделяемое в последнее время фармакогенетике, обусловлено необходимостью выбора эффективных и доступных препаратов, что позволит избежать опасных побочных эффектов. В настоящее время получено недостаточно убедительных данных, касающихся индивидуальных отличий в эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blankenberg S., Rupprecht H., Bickel C. et al. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 168. — № 2. — P. 289—295.
2. Boekholdt S. M., Thompson J. F. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1080—1093.
3. Boekholdt S. M., Sacks F. M., Jukema J. W., Shepherd J., Freeman D. J., McMahon A. D., Cambien F. V., Nicaud G. J., de Grooth P. J., Talmud et al. Cholesteryl ester transfer protein Taq1B variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment—individual patient meta-analysis of 13,677 subjects // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 278—287.
4. Boekholdt S.M., Kuivenhoven J-A., Hovingh G.K. et al. CETP gene variation: relation to lipid parameters and cardiovascular risk // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 393—398.
5. Boekholdt S.M. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) — Norfolk population study // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1418—1423.
6. Brousseau M.E. et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1505—1515.
7. Brousseau M.E. et al. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A—I metabolism, and fecal sterol excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1057—1064.
8. Brundert M. Scavenger receptor class B type I mediates the selective uptake of high-density lipoprotein-associated cholesteryl ester by the liver in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 143—148.
9. Chasman D.I., Posada D., Subrahmanyam L. et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 291. — P. 2821—2827.

10. Cheung B.M.Y., Lauder U., Lau C-P. et al. Meta-analysis of large randomized controlled to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcome // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 57. — P. 640—651.
11. Curb J.D., Abbott B.L., Rodriguez K. et al. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly // J. Lipid Res. — 2004. — Vol. 45. — P. 948—953.
12. Dachet C., Poirier O.F., Cambien M.J. et al. New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 507—515.
13. Davidson M.H., McKenney J.M., Shear C.L. et al. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1774—1781.
14. De Grooth G.J. et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2159—2165.
15. De Grooth, G.J. et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis // J. Lipid Res. — 2004. — Vol. 45. — P. 1967—1974.
16. Von Eckardstein A., Nofer J-R, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis: Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 13—27.
17. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1343—1353.
18. Frisdal E., Klerkx A.H.E.M., Le Goff W. et al. Functional interaction between -629C/A, -971G/A, and -1337C/T polymorphisms in the CETP gene is a major determinant of promoter activity and plasma CETP concentration in the REGRESS study // Hum. Mol. Genet. — 2005. — Vol. 14. — P. 2607—2618.
19. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 1585—1595.
20. Kathy L.E. Klos, Charles F. Sing, Eric Boerwinkle et al. Consistent effects of genes involved in reverse cholesterol transport on plasma lipid and apolipoprotein levels in CARDIA participants // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2006. — Vol. 26. — P. 1828—1834.
21. Kelley G.A., Kelley K.S. and Tran Z.V. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Womens Health. — 2004. — Vol. 13. — P. 1148—1164.
22. Klerkx A.H.E.M., Tanck M.W.T., Kastelein J.J.P. et al. Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C>A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration // Hum. Mol. Genet. — 2003. — Vol. 12. — P. 111—123.
23. Klerkx A.H., de Grooth G.J., Zwinderman A.H. et al. Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS) // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34. — P. 21—28.
24. Kozarsky K.F., Donahee M.H., Glick J.M. et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 721—727.
25. Lamou-Fava S. High-density lipoproteins: effects of alcohol, estrogen, and phytoestrogens // Nutr. Rev. — 2002. — Vol. 60. — P. 1—7.
26. Le Goff W., Guerin M., Nicaud V. et al. A novel cholesteryl ester transfer protein promoter polymorphism (-971G/A) associated with plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: interaction with the TaqIB and -629C/A polymorphisms // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 161. — P. 269—279.
27. Linsel-Nitschke P. and Tall A.R. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease // Nat. Rev. Drug Discov. — 2005. — Vol. 4. — P. 193—205.
28. Lira M.E., Lloyd D.B., Hallowell S. et al. Highly polymorphic repeat region in the CETP promoter induces unusual DNA structure // Biochim. Biophys. Acta. — 2004. — Vol. 1684. — P. 38—45.
29. Lu H., Inazu A., Moriyama Y. et al. Haplotype analyses of cholesteryl ester transfer protein gene promoter: a clue to an unsolved mystery of TaqIB polymorphism // J. Mol. Med. — 2003. — Vol. 81. — P. 246—255.
30. Maitland-van der Zee AH, Boerwinkle E. Pharmacogenetics of response to statins: where do we stand? // Curr Atheroscler Rep. — 2005. — Vol. 7 (3). — P. 204—208.
31. Matsuura F., Wang N., Chen W. et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1435—1442.
32. Mineo C., Deguchi H., Griffin J.H. et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL // Circ. Res. — 2006. — Vol. 98. — P. 1352—1364.
33. Navin K. Kapur, Dominique Ashen and Roger S Blumenthal High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease // Vasc. Health. Risk. Manag. — 2008. — Vol. 4 (1). — P. 39—57.
34. Osgood D. et al. Genetic variation at the scavenger receptor class B type I gene locus determines plasma lipoprotein concentrations and particle size and interacts with type 2 diabetes: approach to raising high-density lipoprotein // Curr. Atherosclerosis. Rep. — 2003. — Vol. 6. — P. 398—405.
35. Rader D.J. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity: a new therapeutic approach to raising high-density lipoprotein // Curr. Atheroscler. Rep. — 2004. — Vol. 6. — P. 398—405.
36. Regieli J., Jukemaw I., Grobtt D.E. et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction // European Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 2792—2799.
37. Schmitz G., Langmann T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy // Vascul. Pharmacol. — 2006. — Vol. 44. — P. 75—89.
38. Thompson J.F., Lira M.E., Durham L.K. et al. Polymorphisms in the CETP gene and association with CETP mass and HDL levels // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 167. — P. 195—204.
39. Thompson J.F., Wood L.S., Pickering E.H. et al. High-density genotyping and functional SNP localization in the CETP gene // J. Lipid Research. — 2007. — Vol. 48. — P. 434—443.
40. 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. — Vol. 299 (23). — P. 2777—2788.
41. Vladutiu G.D., Simmons Z., Isackson P.J. et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies // Muscle Nerve. — 2006. — Vol. 34 (2). — P. 153—162.
42. Zhang Y. et al. Hepatic expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) is a positive regulator of macrophage reverse cholesterol transport in vivo // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 2870—2874.

О.Я. Бабак, А. Хайсам

### ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАТИНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CETP

Підвищення ризику ішемічної хвороби серця пов'язане зі зростанням рівня тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниженням показника холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Зворотний транспорт ХС — процес, в який залучено транспортні білки, ферменти, аполіпопротеїни та мембранозв'язані рецептори. Гени, що кодують ці білки, можуть впливати на плазмовий рівень апоА-I, апоВ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ЗХС, ТГ.

О.Ya. Babak, Abdula Haisam

### THE EFFICACY OF STATINES DEPENDEDING ON POLYMORPHISMS OF GENE CETP

The increased risk of ischemic heart disease is associated with the elevated levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The reverse cholesterol transport (RCT) is the process involving lipid transfer proteins, enzymes, apolipoproteins, and membrane-bound receptors. The genes encoding these proteins are candidates for influencing variation in plasma levels of apoA-I, apoB, HDL-C, LDL-C, TC, and TG.