

ЛЕБЕДЕВА  
НАДЕЖДА ОЛЕГОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ  
И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ  
ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2017 год

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации**  
(ректор Академик РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

**Научный руководитель**

**Шестакова Марина Владимировна,**  
Академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Демидова Татьяна Юльевна,**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального  
образования» Минздрава России

**Бирюкова Елена Валерьевна,**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Ведущая организация:**

**Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Московской области  
Московский областной научно-  
исследовательский клинический  
институт им. М. Ф. Владимирского**

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного Совета**

доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущие позиции в структуре смертности при сахарном диабете (СД), являясь причиной смерти 50% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и 35% пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Атеросклеротическое поражение артерий у больных СД2 может длительно протекать бессимптомно, что часто ведет к поздней диагностике ССЗ, повышая риск смертности. Это определяет глобальную значимость изучения доклинических факторов риска ССЗ, когда патологические изменения потенциально обратимы.

Частота и темпы развития ССЗ, помимо классических модифицируемых факторов, зависят от генетических детерминант, что может модулировать степень риска и восприимчивость индивидуума к повреждающему действию патологических факторов при СД (гипергликемии, артериальной гипертонии, дислипидемии). Изучение генетической предрасположенности к ССЗ представляет особую значимость именно с позиций прогнозирования и формирования группы высокого риска, которым требуется более активная терапевтическая тактика.

В патогенезе развития ССЗ ключевую роль играет нарушение эндотелиальной функции (ЭФ), которое одновременно является одним из самых ранних маркеров ССЗ и мощным фактором прогрессирования патологии. В свою очередь, улучшение параметров ЭФ - один из важнейших показателей эффективности органопротективной терапии и улучшения долгосрочного прогноза пациента.

Терапия статинами признана средством первичной и вторичной профилактики ССЗ с позиций доказательной медицины. Однако индивидуальная эффективность лекарственных средств значительно варьирует. Так, резистентность к гиполипидемической терапии наблюдается у 30-75% пациентов. Предполагается, что в значительной мере индивидуальные особенности ответа на лекарственные средства обусловлены генетическим профилем пациента. В этой связи высокую актуальность приобретает направление фармакогенетики. Изучение генетически детерминированных факторов эффективности лекарственных средств и идентификация генетических маркеров ответа на терапию статинами позволит использовать генетическое обследование в качестве метода персонализации данной терапии у больных СД.

**Цель работы:** оценка генетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний, выраженности гиполипидемического ответа и динамики функции эндотелия на терапии статинами в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов атеросклероза у пациентов с СД2.

### **Задачи:**

1. Изучить ассоциацию аллелей и генотипов 7-ми полиморфных маркеров (пм) потенциальных генов - кандидатов развития атеросклероза: *Pro12Ala* гена *PPARG2*, *G(-308)A* гена *TNF- $\alpha$* , *G(-238)A* гена *TNF- $\alpha$* , *E2/E3/E4* гена *APOE*, *I/D* гена *ACE*, *C-514T* гена *LIPC*, *SLCO1B1\*5* гена *SLCO1B1* с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД2;
2. Оценить выраженность гиполипидемического ответа на терапию статинами в зависимости от полиморфизма перечисленных генов-кандидатов у больных СД2;
3. Оценить показатели ЭФ до и после терапии статинами в зависимости от полиморфизма исследуемых генов-кандидатов у больных СД2.

### **Научная новизна исследования**

В данной работе проведена комплексная оценка молекулярно-генетических факторов в развитии ССЗ при СД2 на основе полигенного молекулярно-генетического исследования потенциальных генов-кандидатов: *TNF- $\alpha$* , *APOE*, *ACE*, *LIPC*, *SLCO1B1*, идентифицированы генетические маркеры, позволяющие прогнозировать группу высокого риска сочетанного развития ССЗ и ХБП, сопряженной с наиболее высоким сердечно-сосудистым риском.

Впервые проведено фармакогенетическое исследование терапии статинами у больных СД2. Определены генетические маркеры эффективности данной терапии, а также аллели и генотипы генов, носительство которых сопряжено с резистентностью к терапии аторвастатином в малых и средних терапевтических дозах. В работе впервые проведена фармакогенетическая оценка динамики ЭФ на терапии статинами, что позволило идентифицировать генетические маркеры улучшения ЭФ на данной терапии. Определены аллели и генотипы комплекса генов, носительство которых ведет к улучшению ЭФ на терапии статинами у больных СД2, а также аллели и генотипы, носительство которых сопряжено с отрицательной динамикой ЭФ на лечении статинами в малых и средних терапевтических дозах. Данные результаты позволяют предложить использовать генетическое обследование в качестве метода персонализации терапии статинами у больных СД2.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Генетическое обследование больных СД2 с оценкой полиморфизма *G(-308)A* гена *TNF- $\alpha$*  позволяет прогнозировать группу риска сочетанного развития ССЗ и ХБП, требующую более активного наблюдения и обследования для выявления патологии на ранних стадиях.

При лечении дислипидемии статинами у больных СД2 необходимо учитывать фактор генетической невосприимчивости (нечувствительности), что может обуславливать неэффективность терапии даже при хорошей комплаентности больного. Генетическое обследование больных СД2 с оценкой полиморфизма генов *APOE* и *PPARG2* можно использовать в качестве перспективного метода персонализации терапии статинами у больных СД2.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Не установлено достоверной ассоциации сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 (ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), цереброваскулярной болезни (ЦВБ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), периферического атеросклероза сосудов) с полиморфизмом генов, кодирующих ключевые факторы развития атеросклероза: *Pro12Ala* гена *PPARG2*, *G(-308)A* гена *TNF- $\alpha$* , *G(-238)A* гена *TNF- $\alpha$* , *E2/E3/E4* гена *APOE*, *I/D* гена *ACE*, *C-514T* гена *LIPC*, *SLCO1 B1\*5* гена *SLCO1B1*, что может указывать на большее значение в развитии ССЗ негенетических факторов риска.

2. Риск сочетанного развития ССЗ и ХБП у пациентов с СД2 ассоциирован с носительством аллеля А и генотипа *GA* пм *G(-308)A* гена *TNF- $\alpha$* , что указывает на участие генетических факторов, кодирующих процессы воспаления, в генезе нефрокардиального синдрома.

3. Генетические факторы оказывают значимое влияние на эффективность терапии статинами: носительство генотипа *ProPro* гена *PPARG2* и генотипов *E4/E4*, *E3/E3* гена *APOE* ассоциировано с более выраженным гиполипидемическим эффектом статинов у пациентов с СД2, носительство генотипа *AlaAla* гена *PPARG2* и генотипов *E2/E4*, *E3/E2*, *E4/E3* гена *APOE* сопряжено с отсутствием снижения атерогенных фракций липидов. Установлены аллели и генотипы генов, носительство которых ассоциировано с улучшением ЭФ на терапии статинами у больных СД2: *GA* пм *G(-308)A* и *GG* пм *G(-238)A* гена *TNF- $\alpha$* , и аллели и генотипы, носительство которых сопряжено с отрицательной динамикой ЭФ на терапии статинами в малых и средних терапевтических дозах: *GG* пм *G(-308)A* и *GA* пм *G(-238)A* гена *TNF- $\alpha$* . Полученные результаты позволяют использовать данную панель пм для выделения группы пациентов с резистентностью к терапии статинами и персонализации назначения статинов при СД2.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Официальная апробация работы состоялась 21 сентября 2016 г. на расширенном

заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (протокол № 8). Промежуточные результаты работы доложены и обсуждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе, г. Москва, 24-28 февраля 2015 г; на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов, г. Москва, 2 марта 2016 года; на 18ом Европейском эндокринологическом конгрессе (ECE) в Мюнхене, 28-31 мая 2016; на 84ом конгрессе Европейского общества по Атеросклерозу (EAS) в Инсбруке, 31 мая 2016 г; на 52ом ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета в г. Мюнхене, 15 сентября 2016 г. Результаты исследований планируется использовать в работе институтов Диабета и Персонализированной медицины ФГБУ Эндокринологический научный центр.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей — в научно-практических журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

### **Структура и объем диссертации**

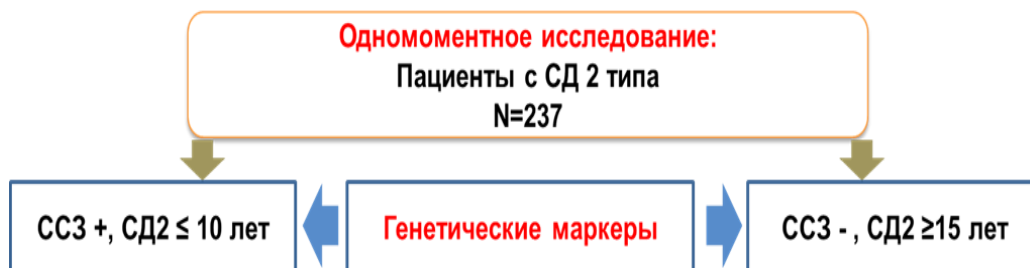
Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 147 источника литературы (из них 33 отечественные и 114 зарубежные). Работа иллюстрирована 19 таблицами и 14 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЭНЦ) (директор института диабета: академик РАН, профессор, д.м.н. Шестакова Марина Владимировна). Выделение ДНК и анализ пм генов осуществлялись на базе ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (заведующий лабораторией к.м.н. Никитин Алексей Георгиевич).

Работа состояла из двух частей:

- I.** Одномоментное исследование генетических маркеров риска ССЗ при СД2
  - II.** Проспективное фармакогенетическое исследование эффективности терапии статинами у больных СД2
- I.** Дизайн одномоментного исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Дизайн одномоментного исследования генетических маркеров ССЗ

В исследование было включено 237 пациентов с СД2, обратившихся в ФГБУ ЭНЦ в период с 2012 по 2015 годы, которые были распределены на две группы с полярными фенотипами патологии в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ и длительности СД.

**Критерии включения:**

- наличие ССЗ (и/или ИБС, ИМ, ЦВБ, ОНМК, периферический атеросклероз со стенозом >50% любого сосудистого бассейна) при длительности СД2 ≤ 10 лет от момента постановки диагноза
- отсутствие ССЗ при длительности СД2 ≥ 15 лет от момента постановки диагноза;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании

**Критерии исключения:**

- развитие ССЗ ранее дебюта СД2;
- другие типы СД

У всей когорты больных были исследованы 7 полиморфных генетических маркеров развития атеросклероза.

**II.** Дизайн проспективного исследования представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Дизайн проспективного исследования

В исследование было включено 122 пациента с СД2 и дислипидемией, которым была впервые назначена терапия статинами (аторвастатин в дозе 10 или 20 мг), длительностью 52 недели, 97 завершили протокол полностью. До начала терапии и через 12 мес. лечения оценивались показатели липидного профиля (холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)) и параметры ЭФ методом дигитальной тонометрии.

#### **Критерии включения:**

- Пациенты с длительностью СД2  $\geq 1$  года и дислипидемией, ранее не получавшие гиполипидемической терапии
- HbA1c  $< 10,0\%$
- Уровень липидов крови: холестерина (ХС)  $> 4,5$  ммоль/л и/или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $> 2,5$  ммоль/л
- Подписанное информированное согласие

#### **Особые указания:**

Пациенты продолжали прежнюю сахароснижающую и антигипертензивную терапию ингибиторами АПФ (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) на протяжении всего периода исследования с целью исключения возможного влияния на результаты других факторов, изменяющих ЭФ. При развитии потребности в интенсификации данных видов терапии в период наблюдения пациенты исключались из исследования. Из 122 пациентов - 97 завершили протокол полностью (9 человек прекратили прием препарата вне связи с медицинскими показаниями, 13 человек не смогли приехать на динамический контроль, у 2 человек развилась миалгия на фоне приема статинов, у 1 отмечалось повышение печеночных трансаминаз более 2,5 норм).

С целью оценки эффективности статинов *per se* и предупреждения влияния высоких доз на достижение терапевтического эффекта применялось назначение статинов в малой и средней терапевтической дозе (10–20 мг). Критерии не включения в исследование: гликированный гемоглобин (HbA1c, %)  $\geq 10,0\%$  и стандартные противопоказания к терапии статинами.

Обе части исследования одобрены протоколом ЛЭК ФГБУ ЭНЦ № 7 от 12.11.12. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

#### **Специальные методы исследования:**

Исследование генетических маркеров (проводилось всем пациентам): выделение ДНК проводили из цельной венозной крови на автоматической станции QIAcube, с помощью наборов QIAamp DNA BloodMiniKit, США. Генотипирование выполнено методом ПЦР в



режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов с детекцией генотипов с помощью флуоресценции «по конечной точке» на термоциклере ABI StepOnePlus (Applied Biosystems, программное обеспечение SDS версии 2.2, прикладной пакет программ GenotypingAnalysisSoftware, Applied Biosystems, США). ПМ исследуемых генов: рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма (*PPARG2*), фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$* ), аполипопротеина Е (*APOE*), печеночной липазы (*LIPC*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), полипептида транспортирующего органические анионы (*SLCO1B1*), представлены в таблица 1.

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых генов

Ген	rs – регуляторная область гена	полиморфный маркер	Функциональная значимость
<i>PPARG2</i>	1801, 282	<i>Pro12Ala</i>	ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2 - кодирует ядерный рецептор $\gamma$ , активация <i>PPAR<math>\gamma</math></i> индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза. Эти эффекты вызывают увеличение массы подкожного жира и снижение плазменного уровня ЖК, что в свою очередь повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает гликемический контроль
<i>APOE</i>	429358, 7412	<i>E2/E3/E4</i>	транспорт холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	1800629	<i>G(308)A</i>	кодирует воспалительный цитокин $\alpha$ , полиморфизмы данного гена ассоциированы с ожирением и инсулинорезистентностью
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	361525	<i>G(238)A</i>	
<i>SLCO1B1</i>	4149056	<i>Val174Ala, *5</i>	кодирует АТФ-связывающие белки-транслокаторы лекарственных средств
<i>ACE</i>	4646994	<i>I/D</i>	кодирует ангиотензин-превращающий фермент, катализирующий расщепление ангиотензина I до ангиотензина II
<i>LIPC</i>	1800588	<i>C514T</i>	является основным ферментом обмена ЛПВП, участвует в обратном транспорте ХС, синтезе ЛПНП и клиренсе постпрандиальных липидов

**Дигитальная тонометрия** (проводилась пациентам до и после терапии статинами): исследование включало оценку контурного анализа пульсовой волны (измерение индекса отражения – RI, % и индекса ригидности – SI, м/с) и проведение стандартной пробы с реактивной гиперемией с измерением постокклюзионного прироста амплитуды сигнала (ПАС)

на приборе «АнгиоСкан-01» (ООО «Ангиоскан-Электроникс», Москва) (рисунок 3). Анализ динамики пульсовой волны при окклюзионной пробе с расчетом процента прироста ПАС позволяет косвенно оценить ЭФ сосудов. Анализ графика окклюзионной пробы с расчетом % прироста ПАС после окклюзии позволяет косвенно оценить ФЭ сосудов. В норме наблюдается увеличение ПАС после окклюзии на 25%. Прирост ПАС менее 25% и/или снижение ПАС от исходного расценивается как нарушение ФЭ.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов статистики, посредством SPSS Statistics, v.10.0 (SPSS Inc., США). Описательные статистические данные в работе представлены в виде: медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75] или массовой доли %. Распределение частот аллелей и генотипов исследованных генов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых пмписпользовали таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Статистическую значимость различий динамики показателей до и после терапии в проспективной части исследования оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона; различий в распределении генотипов между группами – критериев Манна-Уитни (для 2-х вариантов генотипа) и Краскела-Уоллиса (для 3-х вариантов генотипа). Уровень значимости для всех проверяемых гипотез  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **I. Результаты одномоментного исследования.**

#### **1. Клиническая характеристика групп с наличием и отсутствием ССЗ**

Пациенты с наличием и отсутствием ССЗ были сопоставимы по основным клиническим параметрам: полу, возрасту, ИМТ, уровням систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, соответственно), показателям липидного профиля (уровням ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Отличия групп определялись только изначально заданными в критериях включения/исключения параметрами: длительностью СД2 и наличием ССЗ. Клиническая характеристика групп «ССЗ-» и «ССЗ+» представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика групп с наличием и отсутствием ССЗ

Клинические параметры	237 пациента с СД2		
	ССЗ+ (n=136)	ССЗ-(n=101)	p
Пол (мужчины/женщины) %	32/68	25/75	н/д <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 [26,2; 34,9]	29,7 [24,9; 33,9]	н/д
Возраст, лет	62,0 [54,7; 70,0]	67,0 [61,0; 75,0]	н/д
Продолжительность СД2, лет	7,0 [2,5; 10,0]	20,0 [15,0; 24,0]	<0,05
Статус курения, %	21,8	18,8	н/д
НbA1c, %	7,8 [7,2; 9,3]	8,2 [7,5; 9,2]	н/д
Уровень холестерина (ХС), ммоль/л	6,00 [4,40; 6,58]	5,59 [4,36; 6,19]	н/д
Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	4,10 [2,45; 4,60]	4,21 [3,38; 4,71]	н/д
Уровень триглицеридов (ТГ), ммоль/л	1,87 [1,40; 2,28]	1,73 [1,28; 2,28]	н/д
Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,12 [0,96; 1,20]	1,17 [0,90; 1,43]	н/д
Наследственность по ССЗ, %	30,6	20	н/д
Наличие артериальной гипертензии (АГ), %	86,8	83,3	н/д
Длительность АГ, лет	5 [3; 17]	8 [3; 14]	н/д
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (САД)	140 [135; 150]	140 [130; 145]	н/д
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (ДАД)	85 [80; 90]	80 [75; 90]	н/д
Терапия АГ, %	80,3	78,6	н/д
Терапия препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), %	86,7	87,3	н/д
Терапия иАПФ% / БРА%	51/49	52/48	н/д
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	97 [75; 113]	102 [78; 132]	н/д

<sup>1</sup>н/д–недостаточно, p≥0,05. Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], %

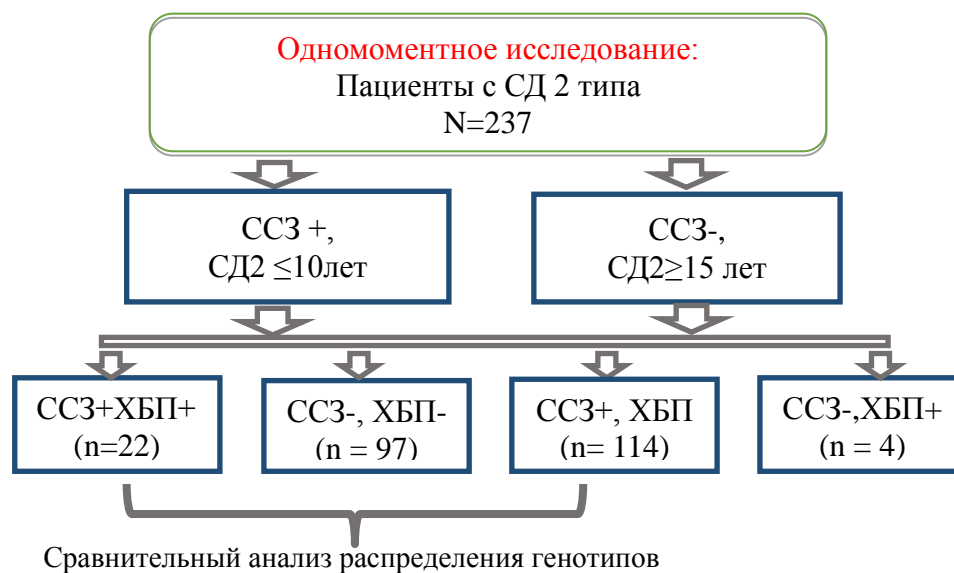
Отличия групп определялись только изначально заданными в критериях включения/исключения параметрами: длительностью СД2 и наличием ССЗ

## 2. Распределение генотипов в группах с наличием и отсутствием ССЗ

При сопоставлении данных групп «ССЗ+» и «ССЗ-» не было выявлено различий в распределении генотипов ни по одному из семи исследуемых полиморфных маркеров (см. таблицу 3, приложение 1). Также не было выявлено достоверных различий при сопоставлении распределения генотипов группы «ССЗ-» с распределением генотипов тех пациентов из группы «ССЗ+», которые имели несколько сердечно-сосудистых осложнений.

## 3. Клиническая характеристика групп с наличием и отсутствием ССЗ и ХБП

Поскольку ХБП является независимым фактором риска ССЗ, мы использовали наличие ХБП в качестве дополнительного критерия деления пациентов на группы, выделив пациентов с полярными фенотипами патологии с наличием обоих осложнений и отсутствием ХБП и ССЗ: «ХБП+ ССЗ+» (n=22), «ХБП – ССЗ-» (n = 97) и «ХБП- ССЗ+» (n= 114), «ХБП+ ССЗ-» (n=4) (рисунок 3). Группа «ХБП+ ССЗ-» не включалась в дальнейший анализ распределения генотипов ввиду малой численности. Наличие ХБП оценивалось как стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, когда данный диагноз устанавливается вне зависимости от других маркеров поражения почек.



**Рисунок 3.** Разделение на группы после внесения ХБП как дополнительного критерия сердечно-сосудистого риска

Группы «ССЗ+ХБП+», «ССЗ-ХБП-» и «ССЗ+ХБП-» были сопоставимы по основным клиническим показателям (таблица 4).

Отличия групп так же, как в случае групп «ССЗ+» и «ССЗ-», определялись только изначально заданными в критериях включения/исключения параметрами: длительностью СД2, наличием ССЗ и ХБП.

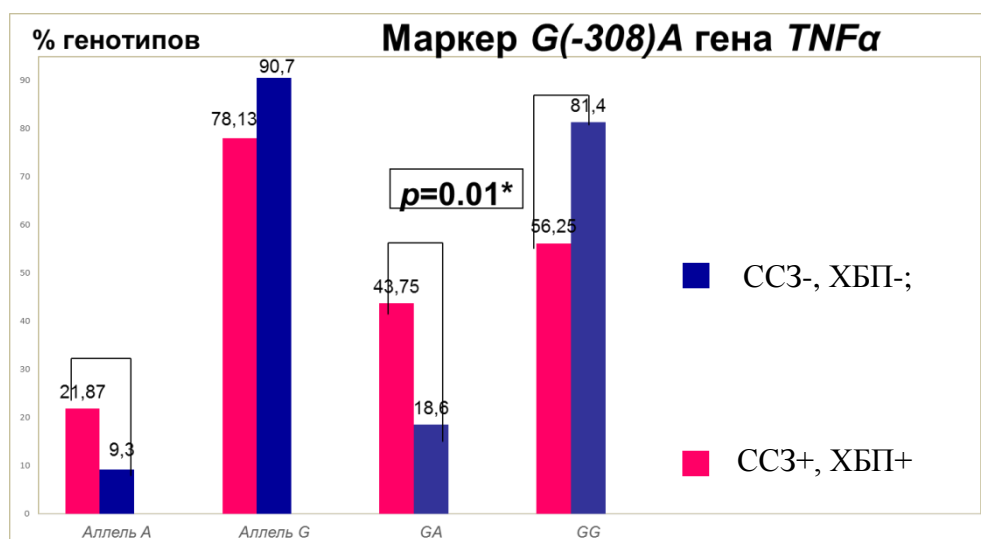
**Таблица 4.** Клиническая характеристика групп с наличием и отсутствием ССЗ и ХБП

Клинические параметры	233 пациента с СД2			
	ХБП+ССЗ+ (n=22)	ХБП-ССЗ- (n=97)	ХБП-ССЗ+ (n= 114)	р
Пол (мужчины/женщины) %	32/68	25/75	31/69	н/д <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0 [25,7; 34,4]	29,7 [24,9; 33,9]	31,4 [26,9; 35,9]	н/д
Возраст, лет	63,5 [62,3; 71,0]	67,0 [61,0; 75,0]	61,5 [53,0; 69,5]	н/д
Продолжительность СД2, лет	8,0 [2,0; 10,0]	20,0 [15,0; 24,0]	6,0 [3,0; 10,0]	<0,05
Наследственность по СД2, %	38,4	35,1	33,3	н/д
Статус курения, %	20,4	18,8	22,1	н/д
НвА1с, %	8,0 [7,3; 9,5]	8,2 [7,5; 9,2]	7,8 [7,2; 9,2]	н/д
Уровень гемоглобина, г/л	129 [120; 143]	135 [126; 143]	131 [119; 147]	н/д
Уровень холестерина, ммоль/л	5,78 [4,36; 6,20]	5,59 [4,36; 6,19]	6,07 [4,40; 6,60]	н/д
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,96 [3,30; 4,60]	4,21 [3,38; 4,71]	4,14 [2,44; 4,62]	н/д
Уровень ТГ, ммоль/л	1,90 [1,35; 2,30]	1,73 [1,28; 2,28]	1,87 [1,50; 2,27]	н/д
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,89; 1,33]	1,17 [0,90; 1,43]	1,13 [0,98; 1,15]	н/д
Наследственность по ССЗ, %	26,0	20	33,5	н/д
Наличие артериальной гипертонии (АГ), %	88,4	83,3	86,5	н/д
Длительность АГ, лет	7 [2; 15]	10 [3; 19]	4 [3; 17]	н/д
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (САД)	146 [140; 155]	140 [130; 145]	140 [130; 150]	н/д
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (ДАД)	81 [75; 92]	80 [78; 90]	80 [80; 90]	н/д
Терапия препаратами,	77,9	70,3	74,1	н/д

блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), %				
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	44 [34; 59]	102 [78; 132]	106 [81; 125]	<0,05

<sup>1</sup>н/д–недостаточно,  $p \geq 0,05$ . Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], %

При анализе распределения аллелей и генотипов из 7-ми исследованных полиморфных генетических маркеров достоверные различия между группами показал маркер  $G(308)A$  гена  $TNF-\alpha$ : в группе «ХБП-, СС3-» отмечалось достоверно более высокая частота аллеля  $G$  и генотипа  $GG$ , в группе «СС3+ХБП+» - накопление аллеля  $A$  и генотипа  $GA$  (рисунок 4). Таким образом, носительство аллеля  $G$  и генотипа  $GG$  оказывало протективное влияние на риск сочетанного развития ССЗ и ХБП:  $OR=0,35$ ; ДИ 95% (0,10-0,89),  $p=0,02$  и  $OR=0,29$ ; ДИ 95% (0,10-0,89),  $p=0,02$ , соответственно. В свою очередь, носительство аллеля  $A$  и генотипа  $GA$  повышало риск развития нефрокардиального синдрома с  $OR=2,88$  и  $OR=1,77$ , соответственно.



**Рисунок 4.** Распределение аллелей и генотипов маркера  $G(-308)A$  гена  $TNF-\alpha$  в группах СД2 с наличием и отсутствием ХБП и ССЗ.

Таким образом, ассоциации риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ОНМК, периферического атеросклероза сосудов) у пациентов с СД2 с полиморфизмом генов, кодирующих факторы развития атеросклероза, выявлено не было, что может указывать на большее значение в развитии ССЗ негенетических факторов риска. Установлено, что риск сочетанного развития ССЗ и ХБП у больных СД2 ассоциирован с полиморфизмом  $G(-308)A$  гена  $TNF-\alpha$ , кодирующего фактор некроза опухоли, что отражает значимое участие процессов

воспаления в генезе нефрокардиального синдрома. Ген *TNF-α* кодирует один из самых мощных цитокинов, индуцирующих процессы воспаления органов и тканей, в том числе сосудистой стенки. По данным литературы, полиморфизм данного гена ассоциирован с повышением концентрации провоспалительного цитокина *TNF-α* в крови, что может способствовать более выраженному повреждению сосудистого русла.

## II. Результаты проспективного исследования

### 1. Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов до начала терапии и через 12 месяцев лечения статинами представлена в таблице 5.

**Таблица 5.** Клиническая характеристика пациентов до начала терапии статинами, n=97

Клинические параметры	До начала терапии	Через 12 месяцев лечения	p
Пол (мужчины/женщины) %	23% /77%	23% /77%	н/д <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0 [28,0;33,7]	31,9 [28;33,7]	н/д
Возраст, лет	64 [55;69]	65 [56;70]	н/д
Продолжительность СД2 типа, лет	9,0 [7,5;13,0]	10,0 [8,4;14,1]	н/д
Статус курения, %	13,8	13,8	н/д
HbA1c, %	8,2 [7,1;10,0]	8,0 [6,9;10,0]	н/д
Наследственность по ССЗ, %	35	35	н/д
Наличие артериальной гипертензии (АГ), %	84,5	84,5	н/д
Длительность АГ, лет	7,0 [3,0;15,0]	8,0 [3,9;16,1]	н/д
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (САД)	146 [130;150]	140 [130;150]	н/д
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (ДАД)	85 [75;90]	85 [70;90]	н/д
Терапия препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), %	86,9	86,9	н/д
Терапия иАПФ% / БРА%	52/48	52/48	н/д

<sup>1</sup>н/д – недостоверно,  $p \geq 0,05$ . Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], %

### 2. Анализ гиполипидемического эффекта на терапии статинами.

Исходно показатели липидного спектра крови соответствовали типичным при СД2 атерогенным нарушениям, при этом уровень липидов крови не зависел от распределения аллелей и генотипов каждого из исследованных маркеров, в также от их сочетания (Таблица 6, приложение 2).

Динамика показателей липидного спектра через 12 месяцев терапии представлена в таблице 7: отмечалось достоверное снижение уровней общего ХС и ТГ; а также снижение ЛПНП, не достигавшее уровня статистической значимости в общей группе пациентов.

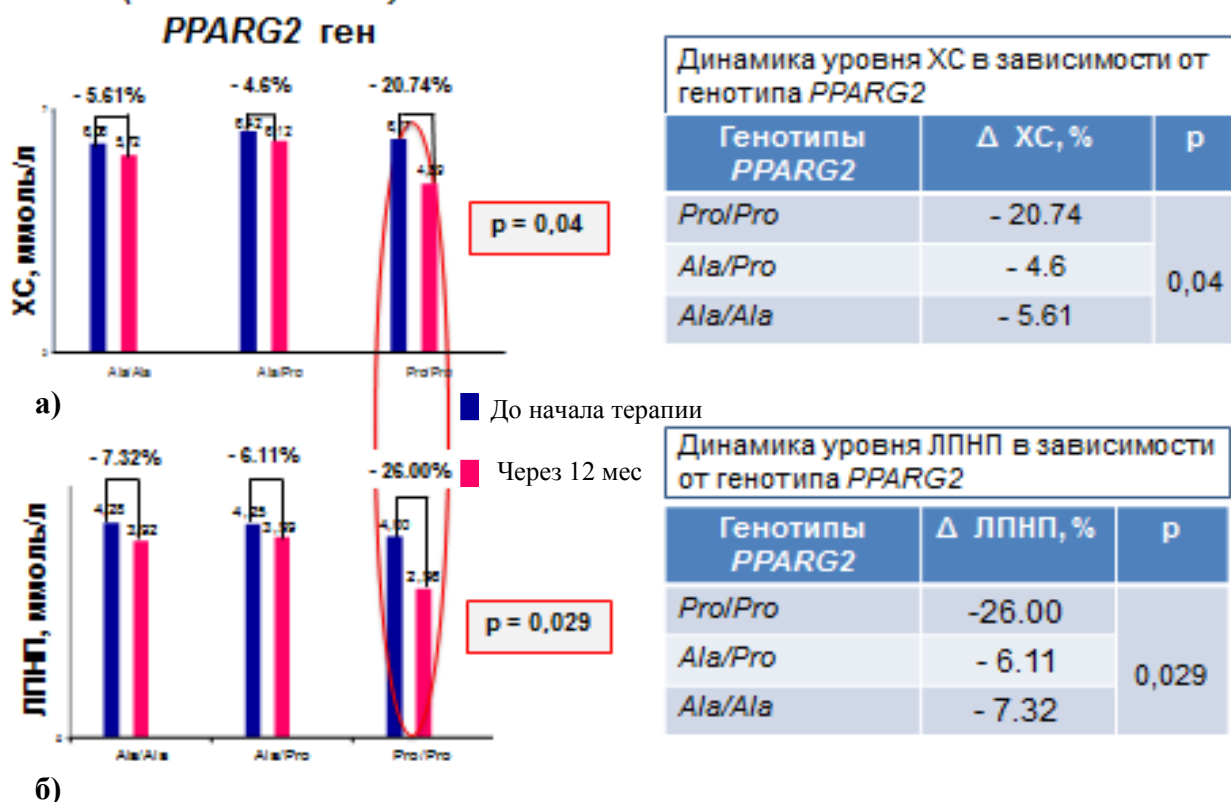
**Таблица 7.** Динамика показателей липидного спектра и HbA1c до и через 12 месяцев терапии (n=97).

Клинические параметры	Исходно	Через 12 мес терапии	p
HbA1c, %	8,2 [7,1;10,0]	8,0 [6,9;10,0]	н/д <sup>1</sup>
ХС, ммоль/л	5,88 [4,60;6,30]	5,25 [4,55; 6,30]	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,78 [2,80; 4,00]	3,09 [2,80; 3,58]	н/д
ТГ, ммоль/л	2,12 [1,60; 3,50]	1,63 [1,60; 2,18]	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,88; 1,30]	1,11 [0,91; 1,28]	н/д

<sup>1</sup>н/д–недостаточно,  $p \geq 0,05$ . Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], %

При анализе динамики показателей липидного спектра были выявлены статистически значимые различия в зависимости от генотипов двух исследованных маркеров, а именно: большее снижение ХС и ЛПНП у носителей генотипа *Pro/Pro* гена *PPARG2* по сравнению с минимальным гиполипидемическим эффектом у носителей генотипов *Pro/Ala* и *Ala/Ala*. Различия в снижении уровня липидов носили статистически значимый характер (Рисунок 5).

**Эффективность терапии статинами у больных СД 2 (значимое снижение уровня ХС и ЛПНП) связана с полиморфизмом гена рецептора пролифератора пероксисом гамма2 (*PPARG2 Pro12Ala*)**



**Рисунок 5.** Динамика уровня ХС (а) и ЛПНП (б) на терапии статинами в зависимости от полиморфизма *Pro12Ala* гена *PPARG2*

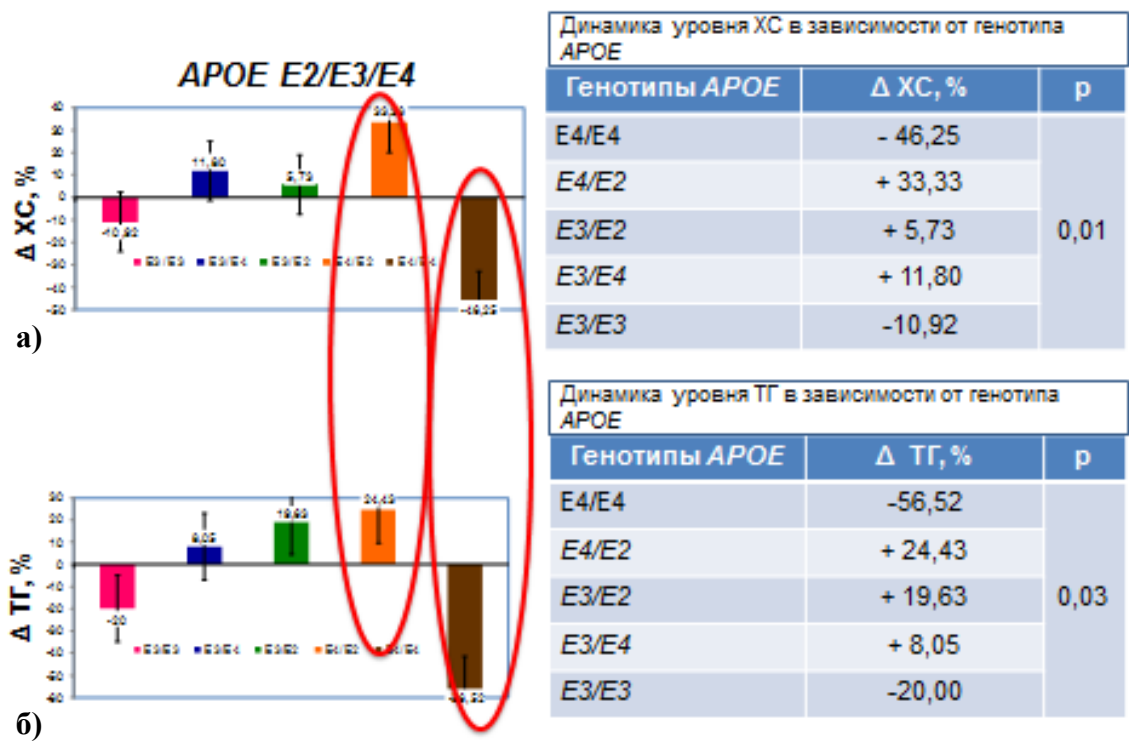
У пациентов с генотипами *E4/E4* и *E3/E3* гена *APOE* отмечалось снижение уровней ХС и ТГ, достигавшее статистической значимости для носителей *E4/E4* генотипа, по сравнению с



повышением или отсутствием значимой динамики данных показателей у пациентов с другими вариантами генотипа: ХС: -46,25% для E4/E4и -10,92% для E3/E3, по сравнению с + 33,33% для E4/E2, + 5,73% для E3/E2 и + 11,80% для E3/E4, соответственно, p=0,01; ТГ: -56,52 % для E4/E4и -20,00% для E3/E3 по сравнению с + 24,43 % для E4/E2, + 19,63 % для E3/E2 и + 8,05% для E3/E4, соответственно, p=0,04 (рисунок 6). В случае генотипа E4/E4 различия достигали статистической значимости.

Таким образом, установлено, что выраженность гипополидемического ответа на терапию статинами у больных СД2 ассоциирована с полиморфизмом двух генов: Pro12Ala гена PPARG2 и E2/E3/E4 гена APOE. Генотипы ProPro гена PPARG2 и E4E4, E3E3 гена APOE выступают в качестве факторов эффективного снижения ХС, ЛПНП и ТГ у больных СД2 и дислипидемией; напротив, генотипы AlaPro и AlaAla гена PPARG2 и E3E4, E3E2 и E4E2 гена APOE выступают как факторы невосприимчивости к терапии статинами.

**Эффективность терапии статинами у больных СД 2 (значимое снижение уровней ХС и ТГ) связана с полиморфизмом гена аполипопротеина E (APOE E2/E3/E4)**



**Рисунок 6.** Динамика уровня ХС (а) и ТГ (б) на терапии статинами в зависимости от полиморфизма E2/E3/E4 гена APOE

**3. Анализ показателей эндотелиальной функции на терапии статинами.**

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, показатели функции эндотелия (индекс ригидности (SI, м/с), индекс эластичности сосудов (RI, %) и постокклюзионная

амплитуда сигнала (ПАС)) были нарушены, зависимости показателей ЭФ от распределения генотипов не отмечалось.

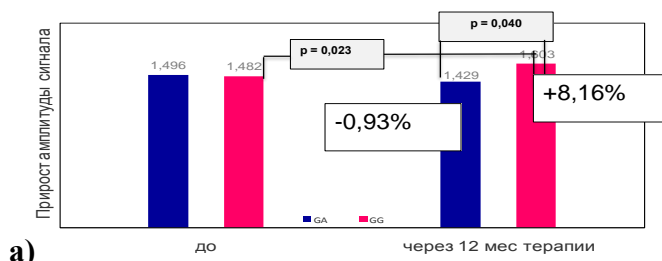
При этом динамика показателей ЭФ до и через 12 месяцев терапии статинами имела значимые различия в зависимости от распределения генотипов исследованных генов. Так, в общей группе пациентов изменений ЭФ выявлено не было (таблица 8). В то время как у части пациентов отмечалось достоверное улучшение ряда параметров ЭФ, ассоциированное с полиморфизмом гена *TNF $\alpha$* : прирост ПАС у носителей генотипа *GG* маркера *G(308)A* гена *TNF $\alpha$*  по сравнению со снижением ПАС у носителей генотипа *GA*: +8,16 % против -0,93%, соответственно,  $p=0,04$ ; прирост ПАС у носителей генотипа *GA* маркера *G(238)A* гена *TNF $\alpha$*  по сравнению со снижением ПАС у носителей генотипа *GA*: +44% против -4,4%, соответственно,  $p=0,004$  (рисунок 7).

**Таблица 8.** Динамика показателей эндотелиальной функции до и через 12 месяцев терапии,  $n=97$

Клинические параметры	Исходно	Через 12 мес терапии	p
ПАС (у.е. <sup>1</sup> , раз)	1,480 [1,149; 1,626]	1,543 [1,149; 1,608]	н/д <sup>2</sup>
SI, м/с	10,43[9,30; 11,96]	10,10 [9,2; 11,27]	н/д
RI, %	68 [61; 72]	67 [62; 70]	н/д

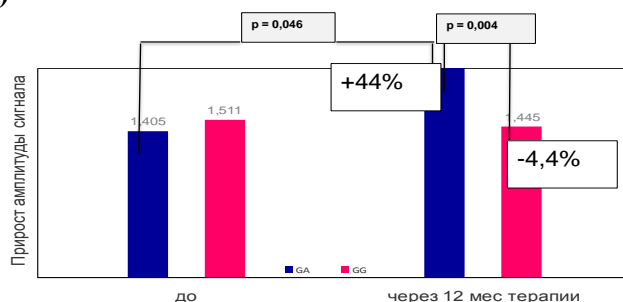
<sup>1</sup>у.е.-условные единицы - раз; <sup>2</sup>н/д–недостоверно,  $p \geq 0,05$ . Данные представлены: Ме [25 процентиль; 75 процентиль], %,

***TNF $\alpha$  G(238)A***  
полиморфный  
маркер



**а)**

***TNF $\alpha$  G(308)A***  
полиморфный  
маркер



**б)**

**Рисунок 7.** Динамика ЭФ на терапии статинами в зависимости от полиморфизма *G(238)A* (а) и *G(308)A* (б) гена *TNF $\alpha$*

Таким образом, установлено, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных СД2 ассоциирована с двумя полиморфными маркерами гена *TNF-α*. Генотипы *GA* полиморфного маркера *G(-308)A* и *GG* полиморфного маркера *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы статистически значимого улучшения функции эндотелия на терапии статинами. Напротив, генотипы *GG* полиморфного маркера *G(-308)A* и *GA* полиморфного маркера *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы снижения эндотелиальной функции. Ген *TNF-α* кодирует один из самых мощных цитокинов, что подтверждает ключевую роль воспаления в реализации сердечно-сосудистых рисков при СД2.

#### 4. Распределение генотипов в группах с максимальным и минимальным гиполипидемическим эффектом на терапии статинами

На основании полученных данных динамики липидного спектра, мы выделили две клинически «полярные» группы: группу клинических «респондеров» с максимальным ответом на терапию статинами, к которой были отнесены пациенты со снижением ХС и/или ЛПНП >40% от исходного уровня (n=16), и группу резистентных пациентов, без значимого гиполипидемического эффекта (не было снижения липидов или менее 10% от исходного уровня (n=20)).

На основании данных анализа генов, показавших ассоциацию с выраженностью гиполипидемического эффекта, были выделены генотипы-«респондеры», т.е. генотипы, у носителей которых происходило значимое снижение уровней липидов. Остальные генотипы данных маркеров мы определили как генотипы-«не-респондеры».

Генотипы-«респондеры»:

1. *Pro/Pro* гена *PPARG2*
2. *E4/E4* и *E3/E3* гена *APOE*

Генотипы «не-респондеры»:

1. *Ala/Ala* и *Ala/Pro* гена *PPARG2*;
2. *E3/E4*, *E4/E2* и *E3/E2* гена *APOE*.

Распределение генотипов в группах с максимальным и минимальным гиполипидемическим эффектом на терапии статинами представлено в таблице 9.

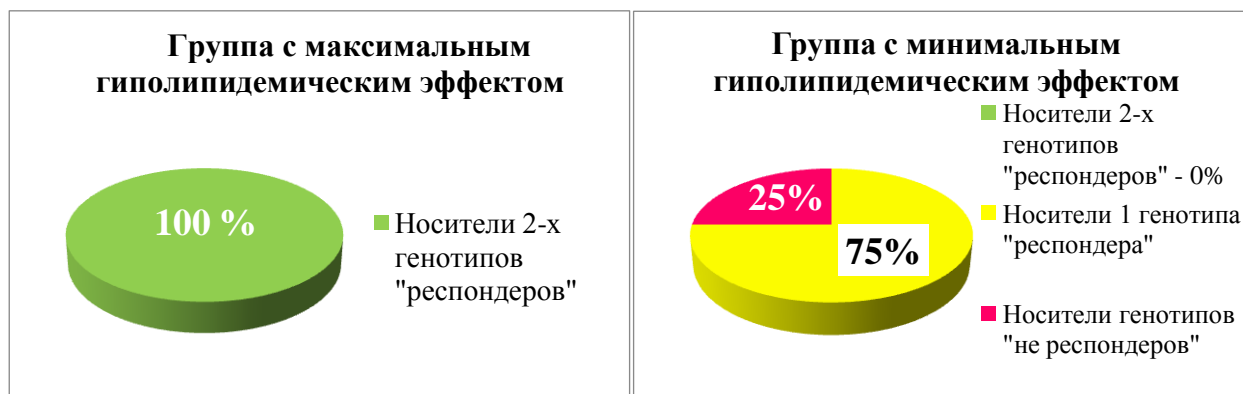
**Таблица 9.** Распределение генотипов-«респондеров» и генотипов-«не-респондеров» в группах с максимальным и минимальным гиполипидемическим эффектом на терапии статинами

Генотипы исследованных полиморфных маркеров	Распределение генотипов в группе с максимальным гиполипидемическим	Распределение генотипов в группе с минимальным	p
---	--	--	---

	эффектом (%)	гиполипидемическим эффектом (%)	
<i>Pro12Ala</i> гена <i>PPARG2</i>			
<i>ProPro</i>	100	50	<0,05
<i>ProAla</i>	0	25	
<i>AlaAla</i>	0	25	
<i>E2/E3/E4</i> гена <i>APOE</i>			
<i>E4E4</i>	33,3	0	<0,05
<i>E3E3</i>	66,6	25	
<i>E3E4</i>	0	25	
<i>E2E4</i>	0	25	
<i>E2E3</i>	0	25	

При анализе распределения генотипов в группе с максимальным и минимальным гиполипидемическим эффектом были выявлены статистически значимые различия соотношения генотипов-«респондеров» и «не-респондеров».

Так, все 100% пациентов с максимальным эффектом статинов были носителями двух генотипов-«респондеров», в то время как в группе пациентов, не ответивших на терапию статинами, 25% были носителями генотипов «не-респондеров» и 75% были носителями только одного генотипа-«респондера», из них 25% имели «более слабый» генотип *E3E3* гена *APOE*, при котором снижение уровня липидов хотя и отмечалось, но не достигало статистической значимости; пациентов, имевших 2 генотипа-«респондера» в этой группе не было (рисунок 8).



а)

б)

**Рисунок 8.** Распределение генотипов в группах с максимальным (а) и минимальным (б) гиполипидемическим эффектом.

#### 4.1. Распределение генотипов, ассоциированных с эндотелиальной функцией в группах с максимальным и минимальным эффектом гиполипидемическим эффектом статинов

На основании данных анализа генов, показавших ассоциацию с динамикой ЭФ на терапии статинами, также были выделены генотипы-«респондеры», т.е. генотипы, у носителей

которых происходило значимое улучшение ЭФ. Остальные генотипы данных маркеров мы определили как генотипы-«не-респондеры».

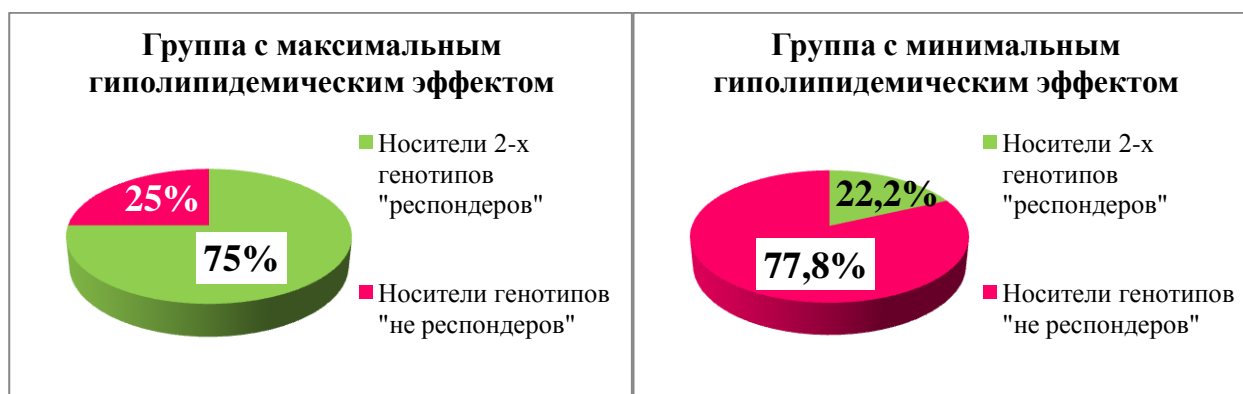
Генотипы-«респондеры»:

1. GA пмG(-308)A гена *TNF-α*
2. GG пмG(-238)A гена *TNF-α*

Генотипы-«нереспондеры»:

1. GG пм G(-308)A гена *TNF-α*
2. GA пм G(-238)A гена *TNF-α*.

При анализе распределения генотипов гена *TNF-α* в группе пациентов с улучшением эндотелиальной функции 75% пациентов были носителями 2-х генотипов-«респондеров» и 25% были носителями генотипов-«не-респондеров», в то время как в группе пациентов с отсутствием положительной динамики функции эндотелия, напротив, 22,2% были носителями генотипов-«респондеров» и большинство пациентов -77,8% - были носителями генотипов-«не-респондеров» (рисунок 9). Различия в соотношении генотипов-«респондеров» и «не-респондеров» в полярных группах были статистически значимы.



а)

б)

**Рисунок 9.** Распределение генотипов в группах с максимальным (а) и минимальным(б) гипوليцидемическим эффектом

В группе с максимальным снижением липидов отмечалось накопление генотипов-респондеров, ассоциированных с большим гипوليцидемическим эффектом (*E4E4*, *E3E3*, *ProPro*) и генотипов, ассоциированных с улучшением функции эндотелия (*GA* пм *G(-308)A* гена *TNF-α* и *GG* пм *G(-238)A* гена *TNF-α*), т.е., клинических и патогенетических «респондеров» на терапию статинами. В группе резистентных пациентов, не ответивших на терапию статинами снижением липидов и улучшением эндотелиальной функции, отмечалось накопление генотипов-«не-респондеров»: *E2E4*, *E3E4*, *E2E3*, *ProAla*, *AlaAla* и *GG* пм *G(-308)A* гена *TNF-α* и *GA* пм *G(-238)A* гена *TNF-α*.

Таким образом, результат терапии статинами, как клинический - гиполипидемический эффект, так и патогенетический – улучшение эндотелиальной функции, имеет генетические детерминанты, и может прогнозироваться на основании индивидуального генетического типирования пациентов.

Полученные данные позволят в перспективе использовать генетическое исследование маркеров фармакогенетической эффективности статинов не только с целью персонализации терапии статинами, но и для индивидуальной оценки улучшения сердечно-сосудистого прогноза на данной терапии у больных СД2.

## ВЫВОДЫ

1. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД2 не показали достоверной ассоциации с полиморфизмом генов – кандидатов, кодирующих ключевые факторы развития атеросклероза при СД: *Pro12Ala* гена *PPARG2*, *G(-308)A* гена *TNF-α*, *G(-238)A* гена *TNF-α*, *E2/E3/E4* гена *APOE*, *I/D* гена *ACE*, *C-514T* гена *LIPC*, *SLCO1 B1\*5* гена *SLCO1 B1*, что может указывать на большее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний негенетических факторов риска.

2. Установлено, что риск сочетанного развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у больных СД2 ассоциирован с полиморфизмом *G(-308)A* гена *TNF-α*, кодирующего фактор некроза опухоли (носительство аллеля *A* и генотипа *GA* – повышало риск развития, с  $OR=2,88$  и  $OR=1,77$ , носительство аллеля *G* и генотипа *GG* оказывало протективное влияние, с  $OR=0,35$  и  $OR=0,29$ , соответственно), что отражает значимое участие фактора воспаления в генезе нефрокардиального синдрома у больных СД2.

3. Установлено, что выраженность гиполипидемического ответа на терапию статинами у больных СД2 ассоциирована с полиморфизмом двух генов: *Pro12Ala* гена *PPARG2* и *E2/E3/E4* гена *APOE*. Генотипы *ProPro* гена *PPARG2* и *E4E4* гена *APOE* выступают в качестве факторов эффективного снижения ХС, ЛПНП и ТГ у больных СД2 и дислипидемией; напротив, генотипы *AlaPro* и *AlaAla* гена *PPARG2* и *E3E4*, *E3E2* и *E4E2* гена *APOE* выступают как факторы невосприимчивости к терапии статинами.

4. Установлено, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных СД2 ассоциирована с полиморфизмом гена *TNF-α*. Генотипы *GA* по *G(-308)A* и *GG* по *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы статистически значимого улучшения функции эндотелия на терапии статинами. Напротив, генотипы *GG* по *G(-308)A* и

GA пм G(-238)A гена *TNF-α* проявляли себя как факторы снижения эндотелиальной функции, что подтверждает ключевую роль воспаления в реализации сердечно-сосудистых рисков при СД2

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генетическое обследование больных СД2 с оценкой полиморфизма G(-308)A гена *TNF-α* позволяет прогнозировать группу риска сочетанного развития сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек, требующей более активного наблюдения и обследования для выявления патологии на ранних стадиях.
2. При лечении дислипидемии статинами у больных СД2 необходимо учитывать фактор генетической невосприимчивости (нечувствительности), что может обуславливать неэффективность терапии даже при хорошей комплаентности больного. Генетическое обследование больных СД2 с оценкой полиморфизма генов *APOE* и *PPARG2* можно использовать в качестве перспективного метода персонификации терапии статинами у больных СД2.
3. Установлено, что гиполипидемический ответ на терапию статинами отражает патогенетические изменения эндотелиальной функции, что предполагает использование маркеров фармакогенетической эффективности статинов для индивидуальной оценки улучшения сердечно-сосудистого прогноза на данной терапии у больных СД2.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*. // Сахарный диабет. 2014. - № 3. - С. 23-30.
2. Лебедева Н.О., Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Полиморфный маркер G(-308)A гена *TNF-α* показал достоверную ассоциацию с риском сочетанного развития сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва. - 2015. -С. 42.

3. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., **Лебедева Н.О.**, Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Носиков В.В., Аверьянов А.В. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом типа 2. // Сахарный диабет. - 2015. - № 2. - С. 5-11.
4. **Лебедева Н.О.**, Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Фармакогенетика терапии статинов и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва. - 2016. – С. 57
5. **N. Lebedeva**, O.K. Vikulova, A.G. Nikitin, M.S. Shamkhalova, M.V. Shestakova. The endothelial function improvement on statin therapy in type 2 diabetes associated with TNF $\alpha$  G(308)A and G(238)A polymorphic markers. *Atherosclerosis*, Vol. 252, e52–e53.
6. O. Vikulova, **N. Lebedeva**, A. Zheleznyakova, A. Nikitin, M. Shamkhalova, M. Shestakova. Combined development of macrovascular and chronic kidney disease in type 2 diabetes associated with polymorphism of TNF- $\alpha$  gene. *Atherosclerosis*, Vol. 252, e143–e144.
7. **Nadezhda O. Lebedeva**, O.K. Vikulova, Alexei G. Nikitin, Minara SH. Shamkhalova, Marina V. Shestakova, Dedov I.I. Association of the PPARG2 Pro12Ala, TNF $\alpha$  G(308)A and G(238)A, Lipc C(-514)T, Ace I/D, Slco1b1 Val174ala polymorphism with endothelial function and atorvastatin response in type 2 diabetic patients. *Endocrine Abstracts* (2016) Vol 41, p 280. EP484. DOI: 10.1530/endoabs.41.EP484
8. **Nadezhda O. Lebedeva**, O.K. Vikulova, Alexei G. Nikitin, Minara SH. Shamkhalova, Marina V. Shestakova. PPARG2 Pro12Ala, TNF $\alpha$  G(308)A and G(238)A, LIPC C(-514)T, ACE I/D, SLCO1B1 Val174Ala polymorphism as predictors of lipid-lowering response to statin therapy in patients with T2DM. *Endocrine Abstracts* (2016) Vol 41, p 280. EP541 DOI:10.1530/endoabs.41.EP541
9. **Лебедева Н.О.**, Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Дедов И.И. Фармакогенетика терапии статинами и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2016;19(3):204-211.
10. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., **Лебедева Н.О.**, Викулова О.К., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Потапов В.А., Носиков В.В., Аверьянов А.В. Анализ ассоциации полиморфных маркеров гена CDKAL1 и локуса HHEX/ IDE с сахарным диабетом типа 2. *Генетика*. - 2016;52(11):1-9.



**11. Nadezhda O. Lebedeva, O.K. Vikulova, Alexei G. Nikitin, Minara SH. Shamkhalova, Marina V. Shestakova, Dedov I.I.** Association of PPARG2 Pro12Ala, APOE E2/E3/E4, TNF- $\alpha$  polymorphisms with macrovascular disease, lipid-lowering and endothelial response on atorvastatin in type 2 diabetes. Abstract #1128. EASD 2016.

**12. Викулова О.К., Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Никитин А.Г., Носиков В.В., Шестакова М.В.** Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете. Генетика. - 2016;52 (11):1-9.

### **Список сокращений, использованных в работе**

*ACE* - ген фермента, превращающего ангиотензин I

*APOE* - ген, кодирующий аполиipoprotein E

HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

*LIPC* - ген, кодирующий печеночную липазу

Me - медиана

OR - odds ratio (соотношение шансов)

p - вероятность

*PPARG2* - ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2

rs – регуляторная область гена

*SLCO1B1* - ген полипептида, транспортирующего органические анионы

SNP - single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

*TNF- $\alpha$*  - ген фактора некроза опухоли альфа

АП - ангиотензин II

АГ – артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АПФ – фермент, превращающий ангиотензин I

БРА - блокаторы рецептора к ангиотензину

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДН – диабетическая нефропатия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ - ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ - индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП - липопротеины низкой плотности  
ЛС - лекарственное средство  
МАУ – микроальбуминурия  
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения  
ПАС- постокклюзионный прирост амплитуды сигнала  
ПМ – полиморфный маркер  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РАС - ренин-ангиотензиновая система  
САД - систолическое артериальное давление  
СД - сахарный диабет  
СД1 - сахарный диабет 1 типа  
СД2 - сахарный диабет 2 типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ - триглицериды  
ЭФ – эндотелиальная функция  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин общий

**Приложение 1.**

**Таблица 3.** Распределение генотипов исследуемых пм в группах ССЗ+ и ССЗ-

Генотип	Количество генотипов в группах		р
	ССЗ+	ССЗ-	
<i>PPARG2</i>			н/д
<i>Pro/Pro</i>	111	74	
<i>Pro/Ala</i>	20	23	
<i>Ala/Ala</i>	5	4	
<i>APOE</i>			н/д
<i>E4/E4</i>	2	1	
<i>E4/E2</i>	1	2	
<i>E3/E2</i>	16	15	
<i>E3/E4</i>	26	21	
<i>E3/E3</i>	91	62	
<i>E2/E2</i>	-	-	
<i>TNF-α (308)</i>			н/д
<i>GG</i>	35	19	
<i>GA</i>	101	82	
<i>AA</i>	-	-	
<i>TNF-α (238)</i>			н/д
<i>GG</i>	118	85	
<i>GA</i>	18	16	
<i>AA</i>	-	-	
<i>SLCO1B1</i>			н/д
<i>ValVal</i>	116	87	
<i>ValAla</i>	15	11	
<i>AlaAla</i>	5	3	
<i>ACE</i>			н/д
<i>I/I</i>	34	23	
<i>I/D</i>	72	58	
<i>D/D</i>	30	20	
<i>LIPC</i>			н/д
<i>CC</i>	87	59	
<i>CT</i>	45	36	
<i>TT</i>	4	6	

## Приложение 2.

**Таблица 6.** Исходные показатели липидного профиля до начала терапии в зависимости от генотипа исследуемых генов

Генотип	Уровни липидов, ммоль/л			p
	ХС	ЛПНП	ТГ	
<i>PPARG2</i>				н/д
<i>Pro/Pro</i>	6,17 [4,71;6,81]	4,00 [2,90; 4,02]	2,16 [1,85;2,77]	
<i>Pro/Ala</i>	6,42 [5,66; 7,08]	4,25 [2,76; 4,59]	1,70 [1,65; 3,45]	
<i>Ala/Ala</i>	6,06 [4,70; 6,50]	4,28 [2,81; 4,40]	2,56 [1,80; 2,90]	
<i>APOE</i>				н/д
<i>E4/E4</i>	4,94 [4,80; 6,30]	4,02 [3,08; 4,55]	2,10 [1,70; 2,80]	
<i>E4/E2</i>	4,50 [4,60; 6,60]	4,21 [2,86; 4,57]	2,15 [1,75; 2,79]	
<i>E3/E2</i>	4,85 [4,71; 6,80]	3,75 [2,80; 4,60]	2,00 [1,65; 2,56]	
<i>E3/E4</i>	5,51 [4,07; 5,84]	3,25 [2,08; 4,23]	2,13 [1,75; 2,75]	
<i>E3/E3</i>	6,14 [5,68; 6,89]	3,90 [3,23; 4,49]	2,07 [1,66; 2,80]	
<i>E2/E2</i>	-	-	-	
<i>TNF-α (308)</i>				н/д
<i>GG</i>	6,08 [5,39; 6,89]	3,98 [3,23; 4,28]	2,18 [1,55; 2,54]	
<i>GA</i>	5,58 [4,43; 5,88]	3,17 [2,19; 3,78]	2,19 [1,78; 2,52]	
<i>AA</i>	-	-	-	
<i>TNF-α (238)</i>				н/д
<i>GG</i>	6,00 [4,70; 6,51]	3,78 [3,30; 4,30]	1,98 [1,85; 2,85]	
<i>GA</i>	6,03 [4,69; 6,80]	3,88 [3,31; 3,98]	2,56 [2,21; 2,61]	
<i>AA</i>	-	-	-	
<i>SLCO1B1</i>				н/д
<i>ValVal</i>	5,89 [4,80; 6,00]	3,88 [3,13; 4,35]	2,01 [1,57; 2,65]	
<i>ValAla</i>	5,87 [4,50; 6,50]	4,05 [2,81; 4,56]	1,80 [1,70; 2,66]	
<i>AlaAla</i>	4,97 [4,50; 6,60]	3,57 [2,70; 4,60]	1,91 [1,60; 2,69]	
<i>ACE</i>				н/д
<i>I/I</i>	4,98 [4,50; 6,10]	3,47 [2,40; 4,10]	1,93 [1,49; 2,66]	
<i>I/D</i>	5,18 [4,66; 6,70]	3,55 [2,60; 4,10]	2,04 [1,50; 2,46]	
<i>D/D</i>	4,75 [4,50; 6,60]	3,35 [2,30; 3,90]	2,00 [1,60; 2,30]	
<i>LIPC</i>				н/д
<i>CC</i>	6,05 [5,16; 6,86]	3,67 [3,06; 4,38]	2,50 [1,51; 3,45]	
<i>CT</i>	5,51 [4,50; 6,80]	3,25 [2,19; 4,02]	1,87 [1,45; 2,52]	
<i>TT</i>	6,43 [4,60; 6,30]	3,78 [3,01;4,45]	2,06 [1,59; 2,60]	

Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], % ; н/д – недостоверно, p > 0,05