

# Гіполіпідемічний ефект аторвастатину залежно від поліморфізму локусу XbaI гена рецепторів до естрадіолу в жінок у період перименопаузи

**Мета роботи** — вивчення зв'язку між поліморфізмом гена  $\alpha$ -рецепторів до естрадіолу та ефективністю гіполіпідемічної терапії аторвастатином у жінок у період перименопаузи.

**Матеріали та методи.** Обстежено 147 жінок з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком. Визначення алелей поліморфних ділянок XbaI (rs9340799; A/G; xx/XX) гена ESR1 проводили методом ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія») з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за електрофоретичним методом. Ліпідний спектр крові визначали за ферментативним методом з використанням наборів реактивів Corning (Польща). Добова доза аторвастатину залежала від наявності ішемічної хвороби серця (ІХС): пацієнтки з ІХС отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу, без ІХС — у дозі 20 мг на добу. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм «SPSS 21» (IBM), Microsoft Office Excel-2003.

**Результати та обговорення.** Найбільш суттєве зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) встановлено у пацієнок з генотипом GG поліморфного локусу XbaI гена ESR1. Жінки, в яких встановлено поліморфний локус AG XbaI гена ESR1, також характеризувалися достатнім зниженням рівня ХС ЛПНЩ у динаміці терапії аторвастатином. У пацієнок з генотипом AA не встановлено вірогідного зниження рівня ХС ЛПНЩ в крові в динаміці терапії. Серед пацієнок з генотипом AA тільки 57,9 % досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, в групі з генотипом AG — 62,1 % і в групі з генотипом GG 91,6 % пацієнок досягли цільового значення ХС ЛПНЩ.

**Висновки.** Наявність генотипу GG поліморфного локусу XbaI гена ESR1 асоціюється з найбільш значним гіполіпідемічним ефектом аторвастатину.

## Ключові слова:

жінки, дисліпідемія, естрадіол, рецептори до естрадіолу, аторвастатин.

Вплив статевих гормонів на обмін холестерину безсумнівний, хоча детальні механізми їхнього регулюючого впливу продовжують інтенсивно вивчати. Найбільше інформації нагромаджено про дію на ліпіди естрогенів, насамперед, естрадіолу [7, 16, 19]. Ендогенний естрадіол навіть називають однією з найпотужніших «природних протиатерогенних молекул». Встановлено позитивний вплив екзогенних естрогенів на ліпідний спектр у жінок у період постменопаузи, що полягає в зниженні вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та підвищенні рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

У низці експериментів доведено здатність естрадіолу збільшувати кількість рецепторів до ХС ЛПНЩ на гепатоцитах, посилювати активність 3-метилглутарил коензим А редуктази, позитивно впливати на зворотний транспорт холестерину і зменшувати продукцію PCSK9 [4, 14, 17, 19]. Більша частина цих ефектів реалізується через  $\alpha$ -рецептори



**Г.С. Ісаєва,  
Л.А. Резник,  
М.М. Вовченко,  
О.А. Буряковська,  
О.В. Гопцій**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Ісаєва Ганна Сергіївна

д. мед. н., зав. відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-15  
E-mail: anna\_isayeva\_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції  
10 березня 2016 р.

до естрадіолу [6, 9, 15, 18], що робить їх цікавою моделлю для дослідження.

**Мета роботи** — вивчення зв'язку між поліморфізмом гена  $\alpha$ -рецепторів до естрадіолу та ефективністю гіполіпідемічної терапії аторвастатином у жінок у період перименопаузи.

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 147 жінок з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком, за критеріями [1]. Медіана віку пацієнток становила 54,2 (49,0 ÷ 59,0) року, тривалість менопаузи — 7,1 (5,0 ÷ 9,0) року та вік настання менопаузи — 47,8 (45,0 ÷ 51,0) року. Характеристику обстеженої популяції жінок наведено в табл. 1.

Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були лейкоцити периферичної крові. Усім пацієнткам пояснили мету і відповіді на всі запитання стосовно дослідження. Периферичну кров брали з кубітальної вени натще у вакуумну пробірку з ЕДТО. Виділяли геномну ДНК із цільної крові за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», РФ) за інструкцією виробника.

Алелі поліморфних ділянок XbaI (rs9340799; A/G; xx/XX) гена ESR1 визначали за методом ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія») з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за електрофоретичним методом. Ампліфікацію варіабельних ділянок ДНК проводили в готовій суміші для ПЛР GenePak PCR Core (лабораторія «ІзоГен»). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена ESR1 піддавали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції XbaI (виробництва Thermo Scientific). Детекцію продуктів ампліфікації та рестрикції виконували шляхом електрофорезу в 2,5 % агарозному гелі (Helikon) протягом 1 год за напруженості електричного поля 5 В/см гелю. Візуалізацію фрагментів ДНК здійснювали за допомогою ультрафіолетового випромінювача (ЕСХ-15.М) з довжиною хвилі 312 нм, відеосистеми GEL IMAGER 2 (НПФ «Біоклон») та програми забезпечення GEL EXPLORER. У якості маркера молекулярної маси ДНК використовували GeneRuler 100bp Plus DNA Ladder (Thermo Scientific, Литва).

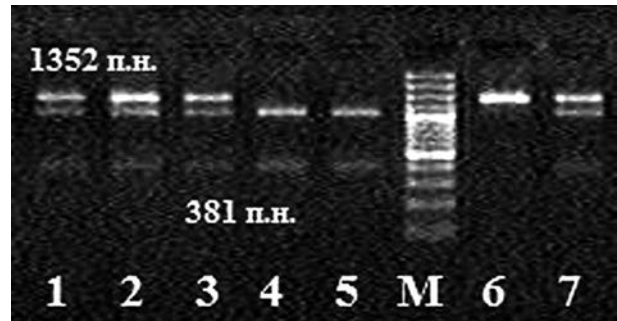
Генотипи поліморфізму XbaI гена ESR1 ідентифікували за довжиною фрагментів (п. н.), отриманих унаслідок рестрикції:

– AA (971 п. н. + 381 п. н.), AG (1352 п. н. + 971 п. н. + 381 п. н.), GG (1352 п. н.) (рис. 1).

Ліпідний спектр крові — загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали за ферментативним методом із використанням

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика пацієнток, що увійшли до генетичного дослідження

Характеристика (n = 147)	N (%)
Гіпертонічна хвороба	104 (70,6)
Ішемічна хвороба серця	50 (34,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі	19 (12,9)
Стабільна стенокардія	
I ФК	3 (2,0)
II ФК	28 (19,0)
III ФК	19 (12,9)
ЦД	17 (11,6)
Куріння	22 (14,9)



**Рис. 1.** Електрофореграма продуктів рестрикції при аналізі поліморфізму XbaI гена ESR1

Зразки 1—3, 7 — носії AG-генотипу; М — маркер молекулярної маси ДНК; зразки 4—5 — носії AA-генотипу; зразок 6 — носій GG-генотипу.

**Таблиця 2.** Поширеність генотипів і алелів локусу XbaI гена ESR1 у жінок

Генотип	Число	Відсоток (%)	А алель	Г алель
AA	57	38,8 %		
AG	66	44,9 %	180 (61,2 %)	114 (38,8 %)
GG	24	16,3 %		

наборів реактивів Cormay (Польща). Вміст холестерину ЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald як різницю між концентрацією загального ХС і ХС в інших фракціях ліпопротеїдів:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - [(\text{ТГ}/2,2) + \text{ХС ЛПВЩ}]$ .

Добова доза аторвастатину залежала від наявності ішемічної хвороби серця (ІХС). Пацієнтки з ІХС отримували аторвастатин у дозі 40 мг/добу, без ІХС — 20 мг/добу. Крім того, хворі на ІХС отримували аспірин у дозі 75 мг/добу, небіволол по 5—10 мг/добу та раміприл по 5—10 мг/добу. Пацієнтки без ІХС отримували небіволол у дозі 50—10 мг/добу та за потреби — раміприл по 5—10 мг/добу.

Протокол дослідження схвалено локальною етичною комісією ГУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Статистична обробка даних проведена за допомогою пакета статистичних програм SPSS 21 (IBM), Microsoft Office Excel-2003.

**Таблиця 3.** Порівняльна характеристика залежно від генотипів поліморфного локусу XbaI гена ESR1 (медіана, 25 % ÷ 75 % кватилі)

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 66)	GG (n = 24)	Критерій Манна—Уїтні U (P)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8 (27,0 ÷ 31,9)	29,0 (25,5 ÷ 34,1)	29,2 (27,0 ÷ 33,5)	p <sub>1-2</sub> = 0,83 p <sub>1-3</sub> = 0,64 p <sub>2-3</sub> = 0,70
САТ, мм рт. ст.	140,0 (120,0 ÷ 160,0)	140,0 (120,0 ÷ 160,0)	140,0 (120,0 ÷ 150,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,72 p <sub>1-3</sub> = 0,49 p <sub>2-3</sub> = 0,66
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (80,0 ÷ 90,0)	80,0 (80,0 ÷ 100,0)	80,0 (70,0 ÷ 95,0)	p <sub>1-2</sub> = ,64 p <sub>1-3</sub> = 0,42 p <sub>2-3</sub> = 0,32
ЧСС, за 1 хв	72,0 (66,0 ÷ 80,0)	71,0 (63,0 ÷ 80,0)	77,5 (72,0 ÷ 82,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,44 p <sub>1-3</sub> = 0,14 p <sub>2-3</sub> = 0,04
ФВ, %	62,0 (54,0 ÷ 64,0)	62,0 (58,0 ÷ 64,0)	63,0 (62,0 ÷ 65,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,77 p <sub>1-3</sub> = ,23 p <sub>2-3</sub> = 0,18
ЗХС, ммоль/л	5,20 (4,54 ÷ 5,75)	5,35 (4,56 ÷ 6,26)	5,72 (5,26 ÷ 6,16)	p <sub>1-2</sub> = 0,34 p <sub>1-3</sub> = 0,05 p <sub>2-3</sub> = 0,28
Тригліцериди, ммоль/л	1,20 (0,90 ÷ 1,60)	1,23 (0,97 ÷ 1,73)	1,19 (0,93 ÷ 1,24)	p <sub>1-2</sub> = 0,62 p <sub>1-3</sub> = 0,13 p <sub>2-3</sub> = 0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,18 (2,57 ÷ 3,80)	3,24 (2,48 ÷ 4,21)	3,8 (3,28 ÷ 4,13)	p <sub>1-2</sub> = ,83 p <sub>1-3</sub> = 0,05 p <sub>2-3</sub> = 0,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 (1,16 ÷ 1,51)	1,42 (1,15 ÷ 1,62)	1,46 (1,30 ÷ 1,68)	p <sub>1-2</sub> = 0,39 p <sub>1-3</sub> = 0,09 p <sub>2-3</sub> = 0,36

**Результати та обговорення**

У табл. 2 наведено порівняння груп, сформованих залежно від генотипів поліморфізму XbaI гена ESR1: AA — група 1, AG — група 2, GG — група 3. Пацієнтки з різними генотипами були порівнюваними за віком, індексом маси тіла (ІМТ), параметрами настання та тривалості

менопаузи, артеріальним тиском, фракцією викиду.

Медіана віку пацієнток у групах 1, 2 та 3 становила 55,0 (49,0 ÷ 61,0) року; 56,0 (49,0 ÷ 61,0) року та 55,0 (51,0 ÷ 58,0) року відповідно (P<sub>1-2</sub> = 0,95, P<sub>1-3</sub> = 0,50, P<sub>2-3</sub> = 0,41). Медіана віку настання природної менопаузи в групі 1 була

**Таблиця 4.** Характеристика гормонального статусу пацієнток з різними генотипами поліморфного локусу XbaI гена ESR1 (медіана, 25% ÷ 75% кватилі)

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 66)	GG (n = 24)	Критерій Манна—Уїтні U (P)
ФСГ, МО/л	46,67 (9,87 ÷ 81,07)	54,00 (16,60 ÷ 76,78)	45,07 (12,87 ÷ 76,69)	p <sub>1-2</sub> = 0,70 p <sub>1-3</sub> = 0,85 p <sub>2-3</sub> = 0,57
Пролактин, мМО/л	208,41 (159,34 ÷ 264,61)	227,48 (181,05 ÷ 363,04)	284,59 (210,59 ÷ 343,77)	p <sub>1-2</sub> = 0,24 p <sub>1-3</sub> = 0,17 p <sub>2-3</sub> = 0,33
Тестостерон, нмоль/л	0,50 (0,31 ÷ 0,61)	0,55 (0,42 ÷ 0,66)	0,57 (0,37 ÷ 0,59)	p <sub>1-2</sub> = 0,27 p <sub>1-3</sub> = 0,69 p <sub>2-3</sub> = 0,64
Естрадіол, пг/мл	48,67 (33,95 ÷ 114,32)	54,67 (32,75 ÷ 128,31)	60,08 (47,71 ÷ 122,30)	p <sub>1-2</sub> = 0,15 p <sub>1-3</sub> = 0,41 p <sub>2-3</sub> = 0,66
Прогестерон, нмоль/л	3,01 (2,31 ÷ 4,03)	2,67 (2,09 ÷ 3,97)	2,80 (2,58 ÷ 3,33)	p <sub>1-2</sub> = 0,52 p <sub>1-3</sub> = 0,68 p <sub>2-3</sub> = 0,72
Альдостерон, пг/мг	323,90 (251,61 ÷ 534,12)	325,41 (247,95 ÷ 416,10)	291,10 (232,89 ÷ 557,61)	p <sub>1-2</sub> = 0,85 p <sub>1-3</sub> = 0,39 p <sub>2-3</sub> = 0,33

**Таблиця 5.** Клінічна характеристика пацієнток із різними генотипами за поліморфним локусом XbaI гена ESR1

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 66)	GG (n = 24)	Критерій Пірсона $\chi^2$
ЦД	8 (14,0 %)	7 (10,6 %)	2 (8,3 %)	$p_{1-2} = 0,56$ $p_{1-3} = 0,48$ $p_{2-3} = 0,75$
ГХ	38 (70,4 %)	50 (75,8 %)	15 (62,5 %)	$p_{1-2} = 0,27$ $p_{1-3} = 0,71$ $p_{2-3} = 0,21$
ІХС	21 (36,8 %)	22 (33,3 %)	7 (29,2 %)	$p_{1-2} = 0,68$ $p_{1-3} = 0,51$ $p_{2-3} = 0,71$

**Таблиця 6.** Кількість пацієнток, які досягли ЦР холестерину ЛПНЩ, в групах з різними генотипами поліморфного локусу XbaI гена ESR1

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 66)	GG (n = 24)	Критерій Пірсона $\chi^2$
Досягли ЦР ЛПНЩ, n (%)	33 (57,9 %)	41 (62,1 %)	22 (91,6 %)	$p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,00001$

**Таблиця 7.** Динаміка зниження показників ліпідного обміну в групах з різними генотипами поліморфізму XbaI гена ESR1 (медіана, 25 % ÷ 75 % квартилі)

Показник		AA (n = 57)	P	AG (n = 66)	P	GG (n = 24)	P
ЗХС, ммоль/л	До	5,20 (4,54 ÷ 5,75)	0,91	5,35 (4,56 ÷ 6,26)	0,002	5,72 (5,26 ÷ 6,16)	0,006
	Після	5,30 (4,30 ÷ 6,08)		4,96 (4,40 ÷ 5,85)		4,90 (4,01 ÷ 5,21)	
ТГ, ммоль/л	До	1,20 (0,90 ÷ 1,60)	0,14	1,23 (0,97 ÷ 1,73)	0,12	1,10 (0,93 ÷ 1,24)	0,65
	Після	1,17 (0,90 ÷ 1,48)		1,17 (0,70 ÷ 1,62)		1,08 (0,91 ÷ 1,21)	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До	3,18 (2,57 ÷ 3,80)	0,12	3,24 (2,48 ÷ 4,21)	0,0002	3,80 (3,28 ÷ 4,13)	0,0001
	Після	3,14 (2,30 ÷ 3,41)		2,40 (1,80 ÷ 3,00)		2,05 (1,80 ÷ 2,45)	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До	1,34 (1,16 ÷ 1,71)	0,06	1,42 (1,15 ÷ 1,62)	0,28	1,46 (1,30 ÷ 1,68)	0,03
	Після	1,50 (1,20 ÷ 1,90)		1,47 (1,20 ÷ 1,90)		1,61 (1,30 ÷ 1,90)	

48,0 (47,0 ÷ 51,0) року, в групі 2 – 51 (47,0 ÷ 53,0) року і в групі 3 – 51,5 (49,0 ÷ 53,0) року ( $P_{1-2} = 0,27$ ,  $P_{1-3} = 0,13$ ,  $P_{2-3} = 0,64$ ). Тривалість перебування в періоді постменопаузи в групах 1, 2 та 3 вірогідно не відрізнялася й становила 6,0 (4,0 ÷ 10,0) року; 5,0 (3,0 ÷ 8,0) року і 5,0 (1,0 ÷ 8,0) року ( $P_{1-2} = 0,83$ ,  $P_{1-3} = 0,64$ ,  $P_{2-3} = 0,70$ ). Показники систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ) та фракції викиду, ІМТ у групах були порівнювані.

Відсутність різниці в гормональному спектрі між носіями того або того генотипу дають змогу вилучити прямий регулювальний вплив статевих гормонів на рівень ліпідів (табл. 4).

Вірогідної різниці за частотою цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби (ГХ) і ІХС не виявлено, хоча в групі з GG генотипом було дещо менше хворих на ЦД і ГХ (табл. 5).

У всіх обстежених проведено оцінку динаміки показників ліпідного обміну та досягнення цільового рівня (ЦР) ліпідів залежно від генотипу поліморфного локусу XbaI гена ESR1. ЦР розраховували для кожної пацієнтки індивідуально, відповідно до рівня серцево-судинного ризику. Так, цільовим рівнем ЛПНЩ у пацієнток з дуже високим серцево-судинним ризиком

(ІХС, ЦД, SCORE понад 10 %) був 1,8 ммоль/л. Для пацієнток із високим серцево-судинним ризиком (значно виразний 1-й фактор ризику, ризик за шкалою SCORE  $\geq 5$  і 10 %) ЦР ЛПНЩ був 2,5 ммоль/л [1].

Найбільше пацієнток, які досягли ЦР холестерину, виявлено серед носіїв генотипу GG (табл. 6).

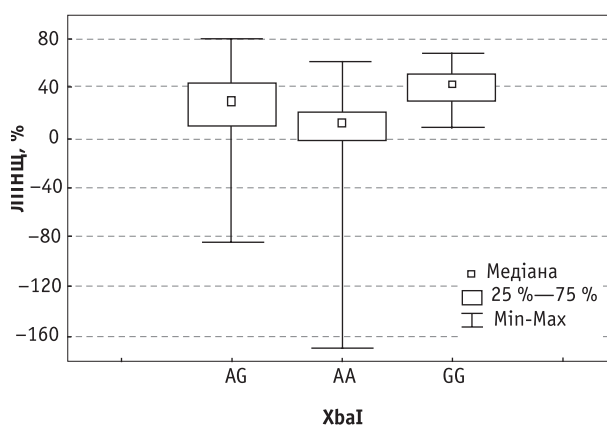
У табл. 7 наведено динаміку показників ліпідного обміну залежно від генотипу поліморфного локусу XbaI гена ESR1.

Вірогідне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ виявлено у носіїв генотипів AG і GG, тоді як у групі AA ці показники вірогідно не змінилися. При цьому спостерігалися тенденція до зростання рівня ХС ЛПВЩ у носіїв генотипу AA і вірогідні зміни цього показника в групі з генотипом GG.

Таким чином, оцінка динаміки показників ліпідного обміну засвідчила вірогідне зниження рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ тільки у носіїв генотипів AG та GG поліморфного локусу XbaI гена ESR1.

Ми проаналізували ступінь і спрямування змін вмісту ХС ЛПНЩ у групах з генотипами AA, AG і GG з урахуванням показника індивідуальної динаміки %d ЛПНЩ (рис. 2). Його визначали для кожної пацієнтки за формулою:

$$\left( \frac{P_{\text{до терапії}} - P_{\text{після терапії}}}{P_{\text{до терапії}}} \right) \cdot 100 \%,$$



**Рис. 2.** Ступінь та напрямок зміни вмісту ХС ЛПНЩ у носіїв генотипів AG, AA і GG поліморфного локусу XbaI гена ESR1

де  $P_{\text{до терапії}}$  — рівень ЛПНЩ до лікування;  $P_{\text{після терапії}}$  — після лікування. Фактично показник індивідуальної динаміки відображує зміну рівнів ліпідів низької щільності щодо початкового рівня (%). Його негативне значення свідчить про зростання, позитивне — про зниження. Отримані дані демонструють зростання вмісту ХС ЛПНЩ у частини пацієнок-носіїв генотипів AA і AG, тоді як у всіх носіїв генотипу GG рівень ХС ЛПНЩ у процесі терапії знижується. Рівень ХС ЛПНЩ також знижується у більшості жінок з AG генотипом.

Таким чином, отримані дані дають змогу зробити висновок про зв'язок між динамікою ХС ЛПНЩ у процесі терапії аторвастатином і варіантами поліморфного локусу XbaI гена ESR1. Так, у пацієнок з генотипами GG та AG виразніше знижується рівень ХС ЛПНЩ під час терапії аторвастатином. Найнесприятливіші наслідки такого лікування простежуються у носіїв генотипу AA, тоді як жінки з GG генотипом найчутливіші до цього препарату.

Дані літератури дають підстави стверджувати, що естрадіол є одним із найефективніших природних протизапальних, антиатерогенних і вазодилатуючих речовин. Та все-таки залишається багато питань, що не дають змоги використовувати ізольовану оцінку рівня естрадіолу для прогнозування розвитку дисліпідемії й ризику ІХС. Наприклад, далеко не в усіх жінок у період постменопаузи розвивається ІХС, також не в усіх пацієнок після хірургічної менопаузи буває прискорений розвиток атеросклерозу. Суперечливі результати клінічних досліджень з вивчення ролі екзогенних естрогенів у профілактиці ІХС також наштовхують на думку про те, що сам собою рівень гормону не має однозначного і вирішального значення. Усі згадані вище ефекти естрадіолу реалізуються через рецептори до нього, які виявлено в гепатоцитах, міокарді й в

судинній стінці [10, 12]. Таким чином, рецептори до естрадіолу є важливим регулювальним етапом у реалізації «ліпідних» ефектів самого гормону та мішенню для дослідження ефективності ліпідознижувальної терапії. Виділяють два типи рецепторів до естрадіолу:  $\alpha$ -рецептори (ESR $\alpha$ ) і  $\beta$ -рецептори (ESR $\beta$ ). Вважають, що ESR $\alpha$  грає значнішу роль у реалізації кардіоваскулярних біологічних ефектів естрадіолу [6, 15, 18]. Ген ESR $\alpha$  розташований на 6-й хромосомі (локус 6q24-q27) і має 8 екзонів та 6 інтронів. Особливе значення має існування двох поліморфізмів у першому інтроні: PvuII (rs2234693) та XbaI (rs9340799). Поліморфізм PvuII і XbaI можуть впливати на транскрипцію гена ESR1, змінювати його сплайсинг [15]. Багато авторів довели зв'язок між цими поліморфізмами, порушеннями ліпідного обміну, змінами рівнів ЛПНЩ та ЛПВЩ під час гормональної замісної терапії, а також ризиком розвитку ІХС та перебігом захворювання. Так, простежено зв'язок між поліморфізмом PvuII та розвитком ІХС у китайській популяції [6, 18]. Водночас не виявлено зв'язку між ризиком розвитку ІМ та згаданим поліморфізмом у європейській популяції [15]. J. Ding на підставі метааналізу 21 дослідження, куди входило 9926 хворих на ІХС та 16 710 здорових осіб, довів, що поліморфізм PvuII має значення для розвитку ІХС у східних регіонах, але не відіграє істотної ролі щодо західних народів [5]. Носії G-алеля поліморфного локусу XbaI гена ESR1 як в гомозиготному, так і гетерозиготному варіанті мають вищі діастолічний артеріальний тиск, рівні ХС ЛПНЩ та НОМА-індекс [7]. А втім, у іранській популяції не виявлено зв'язку між ангіографічно підтвердженим ураженням коронарних артерій і XbaI поліморфізмом [3]. M. Alevizaki та співавт. і H. Lu та співавт. пов'язують з XbaI поліморфізмом тяжкість перебігу ІХС та ризик розвитку ранньої ІХС [2, 11]. M. Vagoian та співавт. не виявили зв'язку між поліморфізмами PvuII і XbaI, ліпідним профілем та маркерами запалення у жінок [3]. Досліджень щодо зв'язку між різноманітними варіантами поліморфного локусу XbaI гена ESR1 та зміною показників ліпідного обміну під час терапії статинами не проводили. У цій роботі вперше продемонстровано зв'язок між гіполіпідемічним ефектом аторвастатину і поліморфізмом гена рецептора до естрадіолу. Найнесприятливіші результати терапії аторвастатином спостерігаються у носіїв генотипу AA, тоді як жінки з генотипом GG найчутливіші до цього препарату. Таким чином, жінкам без адекватного зниження рівня ХС ЛПНЩ можна рекомендувати молекулярно-генетичне дослідження поліморфного

сайту XbaI гена  $\alpha$ -рецепторів до естрадіолу. Під час подальшого спостереження за ними можна використовувати комбіновану терапію. Також потрібні ретельніший контроль за іншими чинниками ризику і частіші контрольні візити для оцінки стану жінки.

### Висновки

У пацієнок у період перименопаузи ефективність гіполіпідемічної терапії аторвастатином залежить від поліморфізму гена  $\alpha$ -рецепторів до естрадіолу ESR1.

Найбільше зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігається у пацієнок з генотипом GG поліморфного локусу XbaI гена ESR1.

У носіїв генотипу AG поліморфного локусу XbaI гена ESR1 також достатньою мірою знижується рівень ХС ЛПНЩ у динаміці терапії аторвастатином. Водночас у пацієнок із генотипом AA не встановлено вірогідного зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові в динаміці терапії.

Конфлікт інтересів відсутній.

### Участь авторів:

*Концепція та дизайн дослідження:* Г.С. Ісаєва.  
*Збір та обробка матеріалу, статистична обробка:* М.М. Вовченко, О.О. Буряковська, О.В. Гопцій.

*Написання статті:* Г.С. Ісаєва, Л.А. Резнік.

*Редагування:* Г.С. Ісаєва.

### Список літератури

1. Мітченко О.І. Методичні рекомендації української асоціації кардіологів: Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування.— К., 2011.— 48 с.
2. Alevizaki M., Saltiki K., Cimponeriu A. et al. Severity of cardiovascular disease in postmenopausal women: associations with common estrogen receptor alpha polymorphic variants // Eur. J. Endocrinol.— 2007.— Vol. 156 (4).— P. 489—496.
3. Boroumand M., Ghaedi M., Mohammadtaghvaei N. et al. Lipid profile and inflammatory markers associated with estrogen receptor alpha PvuII and XbaI gene polymorphisms // Transl. Res.— 2009.— Vol. 153, N 6.— P. 288—295.
4. De Marinis E., Martini C., Trentalancia A., Pallottini V. Sex differences in hepatic regulation of cholesterol homeostasis // Endocrinol.— 2008.— Vol. 198, N 3.— P. 635—643.
5. Ding J., Xu H., Yin X. et al. Estrogen receptor — gene Pvu II polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies // J. Zhejiang Univ. Sci. B.— 2014.— Vol. 15, N 3.— P. 243—55.
6. Figtree G.A., Noonan J.E., Bhindi R., Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and // Recent. Pat. DNA Gene Seq.— 2009.— Vol. 3, N 3.— P. 164—171.
7. Ghattas M.H., Mehanna E.T., Mesbah N.M., Abo-Elmatty D.M. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women // Metabolism.— 2013.— Vol. 62, N 10.— P. 1437—1442.
8. Gopalakrishnan R., Chandra N.C. Estradiol regulates insulin dependent stimulation of LDL-receptor expression in Hep G2 cells // Indian J. Clin. Biochem.— 2006.— Vol. 21, N 1.— P. 8—14.
9. Hodgin J.B., Kregel J.H., Reddick R.L. et al. Estrogen receptor  $\alpha$  is a major mediator of 17 $\beta$ -estradiol's atheroprotective effects on lesion size in Apoemice // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 107, N 3.— P. 333—340.
10. Khalil R.A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease // Biochem. Pharmacol.— 2013.— Vol. 86 N 12.— P. 627—642.
11. Lu H., Chen D., Hu L.P. et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk: a case-control study with meta-analysis combined // Asian. Pac. J. Cancer Prev.— 2014.— Vol. 14, N 11.— P. 6743—6749.
12. McLarty J.L., Li J., Levick S.P., Janicki J.S. Estrogen modulates the influence of cardiac inflammatory cells on function of cardiac fibroblasts // J. Inflamm. Res.— 2013.— Vol. 6.— P. 99—108.
13. Nofer J.R. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems // J. Mol. Endocrinol.— 2012.— Vol. 48, N 2.— P. R13—R29.
14. Persson L., Henriksson P., Westerlund E. et al. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp (a) or bile acid synthesis in women // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2012.— Vol. 32, N 3.— P. 810—814.
15. Prabhushankar R., Krueger C., Manrique C. Membrane estrogen receptors: their role in blood pressure regulation and cardiovascular disease // Curr. Hypertens. Rep.— 2014.— Vol. 16, N 1.— 408 p.
16. Resanovic I., Rizzo M., Zafirovic S. et al. Anti-atherogenic Effects of 17 $\beta$ -Estradiol // Horm. Metab. Res.— 2013.— Vol. 45, N 10.— P. 701—708.
17. Shchelkunova T.A., Morozov I.A., Rubtsov P.M. et al. Effect of sex hormones on levels of mRNAs coding for proteins involved in lipid metabolism in macrophages // Biochemistry.— 2013.— Vol. 78, N 12.— P. 1342—1353.
18. Shen C., Chen J., Fan S. et al. Association between the polymorphism of estrogen receptor  $\alpha$  and coronary artery disease in a Chinese population // Eur. J. Intern. Med.— 2012.— Vol. 23, N 2.— P. 175—178.
19. Windler E.E., Kovanen P.T., Chao Y.S. et al. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E // J. Biol. Chem.— 1980.— Vol. 255.— P. 10464—10471.

### Г.С. Ісаєва, Л.А. Резнік, М.М. Вовченко, А.А. Буряковская, Е.В. Гопцій

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

### Гиполипидемический эффект аторвастатина в зависимости от полиморфизма локуса XbaI гена рецепторов к эстрадиолу у женщин в период перименопаузы

**Цель работы** — изучение связи между полиморфизмом гена  $\alpha$ -рецепторов к эстрадиолу и эффективностью гиполипидемической терапии аторвастатином у женщин в период перименопаузы.

**Материалы и методы.** Обследовано 147 женщин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Определение аллелей полиморфных участков XbaI (rs9340799; A/G; xx/XX) гена ESR1 проводили методом ПЦР на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология») с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов электрофоретическим методом. Липидный спектр крови определяли ферментативным методом с использованием наборов реактивов Cogma (Польша). Суточная доза аторвастатина зависела от наличия ишемичес-

кой болезни сердца (ИБС): пациентки с ИБС получали аторвастатин в дозе 40 мг в сутки, без ИБС — в дозе 20 мг в сутки. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 21 (IBM), Microsoft Office Excel-2003.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее существенное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) установлено у пациенток с генотипом GG полиморфного локуса XbaI гена ESR1. Женщины, у которых установлен полиморфный локус AG XbaI гена ESR1, также характеризовались достаточным снижением уровня ХС ЛПНП в динамике терапии аторвастатином. У пациенток с генотипом AA не установлено достоверного снижения уровня ХС ЛПНП в крови в динамике терапии. Среди пациенток с генотипом AA только 57,9 % достигли целевого уровня ХС ЛПНП, в группе с генотипом AG — 62,1 % и в группе с генотипом GG 91,6 % пациенток достигли целевого значения ХС ЛПНП.

**Выводы.** Наличие генотипа GG полиморфного локуса XbaI гена ESR1 ассоциируется с наиболее значительным гиполлипидемическим эффектом аторвастатина.

**Ключевые слова:** женщины, дислипидемия, эстрадиол, рецепторы к эстрадиолу, аторвастатин.

**G.S. Isayeva, L.A. Reznik, M.M. Vovchenko, O.A. Buryakovska, O.V. Goptsi**

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Lipidlowering effect of atorvastatin depending on the polymorphism of XbaI locus of the gene receptor to estradiol in perimenopausal women

**Objective** — to study the relationship between polymorphism of gene  $\alpha$ -receptor to estradiol and efficacy of the lipid-lowering atorvastatin therapy in perimenopausal women.

**Materials and methods.** Investigation involved 147 women with high and very high cardiovascular risk. The detection of alleles of the polymorphic loci XbaI (rs9340799; A/G; xx/XX) of gene ESR1 were performed with PCR method with the thermocycler «Tercyc» («DNA-technology») with subsequent electrophoretical analysis of the polymorphism of the restriction fragments' length. Blood lipid spectrum was analyzed with enzymatic method with the use of Cormay laboratory kits (Poland). The daily atorvastatin dose depended on the presence of the coronary heart disease (CHD): patients with CHD received 40 mg atorvastatin daily, without CHD in a dose of 20 mg daily. The statistical analysis of the data was conducted using statistical software package SPSS 21 (IBM), Microsoft Office Excel-2003.

**Results and discussion.** The most significant reduction of cholesterol of very low density lipoproteins (Cl VLDL) was revealed in patients with GG genotype of the polymorphic loci XbaI of gene ESR1. Women with the established AG genotype of the polymorphic loci XbaI of gene ESR, also demonstrated the considerable Cl VLDL reduction in the dynamics of atorvastatin treatment. No significant Cl VLDL reduction in the dynamics of therapy was defined in patients with the established AA genotype. Among patients with AA genotype, only 57.9 % of subjects achieved the target Cl VLDL levels, in the group of AG genotype this portion was 62.1 %, while in the group with GG genotype, the target Cl VLDL level was achieved in 91.6 % of patients.

**Conclusions.** The presence of GG genotype of the polymorphic loci XbaI of gene ESR1 was associated with the most significant lipid-lowering effect of atorvastatin.

**Key words:** women, dyslipidemia, estradiol, estradiol receptors, atorvastatin.