

Особенности липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге, — носителей различных генотипов Taq1B полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина

М. В. Ким¹, С. А. Скорюкова², А. А. Быстрова²,
Е. И. Баранова², С. Н. Пчелина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ким Марина Владимировна,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург,
Россия, 194156.
E-mail: marykim86@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.02.15 и принята к печати 08.03.15.

Резюме

Цель исследования — оценить особенности липидного обмена и частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) — носителей различных генотипов Taq1B полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (CETP), проживающих в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Обследовано 382 пациента с СД2, не получавших ранее терапию статинами, и 187 практически здоровых лиц. Выполнена оценка клинических данных, проведены исследование липидного спектра крови и молекулярно-генетическое обследование. **Результаты.** Распределение генотипов и аллелей Taq1B полиморфизма гена CETP у пациентов с СД2 и в группе контроля не различалось (B1 B1 29,6 и 24,3 %, B1 B2 50,8 и 51,9 %, B2 B2 19,6 и 23,8 % соответственно). Носительство B1 B1 генотипа у больных СД2 ассоциировано с повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 1,85 раза ($p = 0,012$). У здоровых лиц носительство B1 B2 генотипа Taq1B полиморфизма гена CETP ассоциировано с более высокими значениями триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и коэффициента атерогенности по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей B2 B2 генотипа. При оценке параметров липидного спектра крови у пациентов с СД2 — носителей различных генотипов Taq1B полиморфизма гена CETP — значимых различий между группами выявлено не было. **Выводы.** У больных СД2 распределение генотипов и аллелей Taq1B полиморфизма гена CETP не отличалось от распределения у здоровых; показатели липидограммы у носителей различных генотипов этого гена не различались, а носительство B1 B1 генотипа ассоциировано с увеличением риска развития ОНМК в 1,85 раза.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания; ген белка, переносящего эфиры холестерина.

Для цитирования: Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Особенности липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):181–189.

Lipid metabolism and cardiovascular diseases in population of St Petersburg citizens with type 2 diabetes mellitus and different polymorphisms of TaqIB gene encoding transporter of cholesterol esters

M. V. Kim¹, S. A. Skoryukova², A. A. Bystrova²,
E. I. Baranova², S. N. Pchelina²

¹ Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Marina V. Kim, Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
E-mail: marykim86@mail.ru

Received 21 February 2015;
accepted 08 March 2015.

Abstract

Objective. To assess lipid metabolism and prevalence of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) — the bearers of different TaqIB genotypes of the polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*), citizens of St Petersburg. **Design and methods.** We examined 382 patients, who have not received statin therapy previously, and 187 control individuals. The study included the assessment of clinical data and blood lipid profile analysis, as well as molecular genetic research. **Results.** The distribution of genotypes and alleles of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene in T2DM patients and control group individuals was comparable (B1 B1 29,6 and 24,3 %, B1 B2 50,8 and 51,9 %, B2 B2 19,6 and 23,8 %, respectively). B1B1 genotype in T2DM patients is associated with the 1,85-fold increase of the risk of stroke ($p = 0,012$). B1B2 genotype of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene in healthy individuals is associated with higher triglycerides values, cholesterol of low density lipoproteins, cholesterol of very low density lipoproteins and atherogenicity factor, as compared to lipid profile in T2DM patients (the bearers of B2B2 genotype). Lipid profile was also comparable in subgroups of T2DM patients with different TaqIB genotypes. **Conclusions.** B1B1 genotype of *CETP* is associated with 1,85-fold increase of the risk of stroke in T2DM patients. The distribution of genotypes and alleles of TaqIB polymorphism of the *CETP* gene is comparable in T2DM patients and healthy individuals; and fasting lipid profiles are similar in the bearers of different genotypes of this gene.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, gene encoding transporter of cholesterol esters.

For citation: Kim MV, Skoryukova SA, Bystrova AA, Baranova EI, Pchelina SN. Lipid metabolism and cardiovascular diseases in population of St Petersburg citizens with type 2 diabetes mellitus and different polymorphisms of TaqIB gene encoding transporter of cholesterol esters. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):181–189.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем, что связано как с постоянно увеличивающейся распространенностью, так и с высокой частотой и тяжестью осложнений данного заболевания,

ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1]. Среди факторов сердечно-сосудистого риска, определяющих высокую частоту макрососудистых осложнений у больных СД2, ведущее значение придается развитию атерогенных изменений липидного спектра крови. Дислипиде-

мия у больных СД2 характеризуется повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличением содержания мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности [2]. В предупреждении развития и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов основное внимание уделялось воздействиям на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови. В результате длительного изучения было установлено, что статины существенно снижают уровень ХС ЛПНП, что сопровождается как уменьшением объема атеромы, так и выраженным клиническим эффектом. В проведенных исследованиях использовались максимальные дозы статинов и достигались целевые уровни ХС ЛПНП. Несмотря на это, число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этих клинических исследованиях оставалось достаточно высоким. Данный факт явился причиной возросшего в последние годы интереса к методам воздействия на дислипидемию, целью которого была модификация сниженного уровня антиатерогенной фракции — ХС ЛПВП. Многочисленные эпидемиологические исследования позволяют полагать, что повышение содержания ХС ЛПВП в крови может снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наличие гипоальфахолестеринемии при СД2 может быть обусловлено нарушениями в системе обратного транспорта холестерина. Ключевая роль в данном процессе принадлежит белку, переносящему эфиры холестерина (Cholesteryl ester transfer protein, *CETP*) [3].

В основе некоторых нарушений липидного метаболизма при СД2 могут лежать изменения структуры и функции белка, переносящего эфиры холестерина, активность которого генетически детерминирована [4]. Некоторые полиморфные варианты генов, регулирующие метаболизм данного белка, могут рассматриваться в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию атерогенных изменений липидного спектра крови и развитию атеросклероза [5]. Ген *CETP*, локализованный на хромосоме 16q21, кодирует 493 аминокислоты. В настоящее время активно изучается Taq1B рестрикционный полиморфизм гена *CETP*. Данный полиморфизм характеризуется заменой гуанина на аргинин в 277 позиции 1 интрона. В общей популяции встречаемость А аллеля (условно обозначаемого как В2) несколько ниже, чем G аллеля (условно обозначаемого как В1) и составляет 45,1 и 54,9% соответственно [6].

Считается, что у гомозигот В2 В2 наблюдается сниженная активность *CETP* и более высокий

уровень ХС ЛПВП, что характеризует меньший риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). Гомозиготы В1 В1 характеризуются более высокой активностью *CETP*, сниженным уровнем ХС ЛПВП и быстрым прогрессированием атеросклероза [7]. Гетерозиготы В1 В2 занимают промежуточное положение и имеют средний риск прогрессирования атеросклероза. Подобные результаты получены у больных СД2 и у пациентов с другой патологией [8, 9]. Вместе с тем в ряде работ не было обнаружено связи между генотипами Taq1B полиморфизма гена *CETP* и уровнями липидов сыворотки крови [10, 11]. При изучении связи Taq1B полиморфизма гена *CETP* с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что у носителей различных генотипов данного гена концентрация *CETP* различна. В исследованиях у больных СД2 показано, что носительство В2 аллеля ассоциировано с более высокими значениями ХС ЛПВП и более низкой концентрацией *CETP*, а носительство В1 В1 генотипа ассоциировано с большей частотой макрососудистых осложнений (ИБС, поражение церебральных артерий и сосудов нижних конечностей) [12, 13]. Исследований, посвященных оценке особенностей липидного обмена и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа в зависимости от полиморфизмов гена *CETP*, проведено недостаточно.

В связи с этим **целью** данного исследования было определение особенностей липидного обмена, частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 — носителей различных генотипов Taq1B полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Обследовано 382 пациента с СД2 (296 женщин и 86 мужчин) в возрасте от 39 до 79 лет и 187 практически здоровых лиц (146 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 18 до 69 лет. Возраст обследованных составил $59,34 \pm 0,30$ и $40,42 \pm 0,62$ года соответственно. В исследование включены были лишь пациенты с СД2, которые не получали гиполипидемическую терапию как минимум в течение 3 месяцев до включения, принимали стабильную сахароснижающую, антигипертензивную и антиангинальную терапию, имели уровень гликированного гемоглобина $7,45 \pm 0,08\%$ и находились в состоянии эутиреоза. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД, со значимой сопутствующей патологией, в том числе с гипотиреозом. Всем больным проведена оценка клинических и антропометрических данных, уровня гликированного

гемоглобина, параметров липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП определялись в сыворотке крови ферментным методом на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400» (Roche, Швейцария), с использованием реагентов, калибраторов и контролей указанной фирмы, единицы измерения — ммоль/л. Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л); ХС ЛПНП — по формуле Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС}$

ЛПВП + $\text{ТГ}/2,2$), а коэффициент атерогенности (КА) — по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$. Уровень гликированного гемоглобина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе «Bio-Rad D-10», единицы измерения — проценты (%). Для исключения нарушения функции щитовидной железы, как возможной причины нарушения липидного обмена, проводилось определение тиреотропного гормона на иммуноферментном анализаторе «ARCHITECT® i 1000SR» (Abbott, США), единицы измерения — мкМЕ/л. Для идентификации полиморфных аллелей В1 и В2 в гене *CETP* (полиморфизм Taq1B) нами был использован метод Ordovas J. M. (1999), основанный на полимеразной цепной реакции и рестрикционном анализе. Амплификацию фрагмента гена

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В1 В1, В1 В2, В2 В2 ГЕНОТИПОВ TAQ1B ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гено- типы	Группы пациентов			
	ОНМК (+) n = 64 (1)	ОНМК (–) n = 285 (2)	Группа контроля n = 197 (3)	p
В1 В1	26 (40,6%)	77 (27,0%)	48 (24,4%)	$p^{1,2} = 0,031$ $p^{1,3} = 0,012$ $p^{2,3} > 0,05$
В1 В2	29 (45,3%)	151 (53,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	9 (14,1%)	57 (20,0%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ИБС (+) n = 243	ИБС (–) n = 139		
В1 В1	70 (28,8%)	43 (30,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	130 (53,4%)	64 (46,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	43 (17,8%)	32 (23,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ИМ (+) n = 39	ИМ (–) n = 341		
В1 В1	10 (25,6%)	102 (29,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	19 (48,8%)	174 (51,0%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	10 (25,6%)	65 (19,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	АГ (+) n = 349	АГ (–) n = 32		
В1 В1	103 (29,5%)	10 (31,2%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	179 (51,2%)	14 (43,7%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	67 (19,3%)	8 (25,1%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$
	ХСН (+) n = 156	ХСН (–) n = 226		
В1 В1	52 (33,3%)	61 (26,9%)	48 (24,4%)	$p > 0,05$
В1 В2	76 (48,7%)	118 (52,2%)	102 (51,7%)	$p > 0,05$
В2 В2	28 (18%)	47 (20,9%)	47 (23,9%)	$p > 0,05$

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; n — количество больных или практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ —
НОСИТЕЛЕЙ В1 В1, В1 В2, В2 В2 ГЕНОТИПОВ ТАQIВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА,
ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА**

Показатели	Генотипы			p
	В1 В1 n = 43 (1)	В1 В2 n = 96 (2)	В2 В2 n = 35 (3)	
ОХС, ммоль/л	4,87 ± 0,15 (m = 4,9)	5,12 ± 0,11 (m = 5,08)	4,79 ± 0,17 (m = 4,67)	p1,2 = 0,295; p1,3 = 0,619 p2,3 = 0,116
ТГ, ммоль/л	0,94 ± 0,06 (m = 0,82)	1,00 ± 0,05 (m = 0,84)	0,85 ± 0,07 (m = 0,65)	p1,2 = 0,675; p1,3 = 0,114 p2,3 = 0,040
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 ± 0,05 (m = 1,42)	1,52 ± 0,04 (m = 1,51)	1,56 ± 0,06 (m = 1,53)	p1,2 = 0,197; p1,3 = 0,144 p2,3 = 0,702
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 ± 0,14 (m = 3,10)	3,14 ± 0,09 (m = 2,96)	2,84 ± 0,16 (m = 2,57)	p1,2 = 0,660; p1,3 = 0,236 p2,3 = 0,041
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,42 ± 0,03 (m = 0,37)	0,45 ± 0,08 (m = 0,38)	0,38 ± 0,03 (m = 0,29)	p1,2 = 0,675; p1,3 = 0,114 p2,3 = 0,040
КА	2,65 ± 0,18 (m = 2,36)	2,55 ± 0,11 (m = 2,26)	2,26 ± 0,20 (m = 1,97)	p1,2 = 0,658 p1,3 = 0,05 p2,3 = 0,046

Примечание. ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; m — медиана; n — количество практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

проводили с использованием следующей последовательности олигонуклеотидов: верхний праймер — 5'-САСТАGCGCAGAGAGAGGAGTGCC-3' и обратный праймер — 5'СТGAGCCCAGCCGCACACTAAC-3'.

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

Результаты

Частота аллелей В1 и В2 у пациентов с СД2 существенно не отличалась от распространенности данных аллелей у практически здоровых лиц в группе контроля. Большинство больных СД2 имели генотип В1 В2 (50,8%), 29,6% пациентов являлись носи-

телями генотипа В1 В1, а генотип В2 В2 встречался в 19,6% случаев. Распределение генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2 находилось в соответствии с законом Харди-Вайнберга и не отличалось от распределения у практически здоровых лиц в группе контроля.

Носительство В1 В1 генотипа ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), встречалось чаще, чем у больных СД2 без цереброваскулярных осложнений и чем у здоровых лиц, и ассоциировано с повышенным риском развития ОНМК в 1,85 раза. Существенных различий в распределении В1 В1, В1 В2, В2 В2 генотипов ТаqIВ полиморфизма гена *CETP* у больных СД2 в сочетании с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, с наличием отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и у больных СД2 без сердечно-сосудистых осложнений не установлено (табл. 1).

При сопоставлении показателей липидного спектра крови у практически здоровых лиц с различными генотипами ТаqIВ полиморфизма гена

CETP выявлены значимые различия. Установлено, что у носителей генотипа B1B2 исследуемого гена были более высокие уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА по сравнению с теми же показателями липидного спектра крови у носителей генотипа B2B2. У практически здоровых лиц — носителей B1 B1 генотипа гена *CETP* уровень КА был значимо выше по сравнению с этим показателем у носителей B2B2 генотипа, наблюдалась тенденция к более высоким уровням ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, что и у носителей B1 B2 генотипа по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей B2 B2 генотипа, однако это различие не достигло статистической значимости. Значимых различий в уровне ХС ЛПВП у практически здоровых лиц, носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена *CETP*, выявлено не было (табл. 2). При оценке параметров липидного спектра у пациентов с СД2, носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, значимых различий между группами, также выявлено не было (табл. 3).

Обсуждение

В результате проведения молекулярногенетического исследования было установлено, что у больных СД2 и у практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, распределение генотипов и встречаемость аллелей TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*), существенно не отличалось, что соответствует данным ранее проведенных исследований у больных СД2 [14].

Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа с различными генотипами TaqIB полиморфизма гена *CETP*, имевших ОНМК в анамнезе, выявил, что носительство B1 B1 генотипа встречается чаще, чем у здоровых лиц, и ассоциировано с повышением риска развития ОНМК в 1,85 раза. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований о связи генотипа B1 B1 гена *CETP* с риском ОНМК у больных СД2 [15].

При сравнительной оценке параметров липидного спектра крови у пациентов с СД2 с различными генотипами полиморфных вариантов гена *CETP*

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА — НОСИТЕЛЕЙ B1 B1, B1 B2, B2 B2 ГЕНОТИПОВ TAQIB ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА

Показатели	Генотипы			p
	B1 B1 (1)	B1 B2 (2)	B2B2 (3)	
ОХС, ммоль/л	6,06 ± 0,13 (m = 6,11) (n = 111)	6,33 ± 0,10 (m = 6,20) (n = 193)	6,22 ± 0,19 (m = 6,04) (n = 75)	p1,2 = 0,174 p1,3 = 0,810 p2,3 = 0,330
ТГ, ммоль/л	2,26 ± 0,12 (m = 1,83) (n = 105)	2,14 ± 0,09 (m = 1,86) (n = 185)	2,18 ± 0,16 (m = 1,82) (n = 70)	p1,2 = 0,475 p1,3 = 0,762 p2,3 = 0,808
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 ± 0,05 (m = 1,20) (n = 82)	1,34 ± 0,03 (m = 1,23) (n = 135)	1,31 ± 0,05 (m = 1,31) (n = 51)	p1,2 = 0,527 p1,3 = 0,585 p2,3 = 0,938
ХС ЛПНП, ммоль	3,69 ± 0,14 (m = 3,74) (n = 81)	3,91 ± 0,11 (m = 3,92) (n = 137)	3,85 ± 0,22 (m = 3,65) (n = 51)	p1,2 = 0,189 p1,3 = 0,957 p2,3 = 0,469
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,03 ± 0,05 (m = 0,83) (n = 105)	0,97 ± 0,04 (m = 0,84) (n = 185)	0,96 ± 0,05 (m = 0,83) (n = 69)	p1,2 = 0,475 p1,3 = 0,851 p2,3 = 0,709
КА	4,11 ± 0,24 (m = 3,65) (n = 82)	4,01 ± 0,15 (m = 3,70) (n = 135)	3,99 ± 0,25 (m = 3,61) (n = 51)	p1,2 = 0,904 p1,3 = 0,982 p2,3 = 0,818

Примечание. ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; m — медиана; n — количество практически здоровых лиц; p — уровень значимости.

значимых различий выявлено не было. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного в 2011 году Z. Rahimi и соавторами. Полученные данные противоречат результатам некоторых других исследований, в которых носительство В2 аллеля TaqIB полиморфизма гена *CETP* было связано с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с этим показателем у носителей В1 аллеля гена *CETP* у больных СД2 [9, 14]. Различия в полученных данных могут быть обусловлены следующими обстоятельствами: в работе T. Y. Li и соавторов (2007) были обследованы только пациенты с СД2 мужского пола, в исследовании S. Siewert и соавторов (2014) количество больных СД2 составило всего 40 человек.

У практически здоровых лиц, обследованных в рамках данного исследования, носительство В1 В2 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP* ассоциировано с более высокими значениями ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА по сравнению с этими показателями липидного спектра крови у носителей В2 В2 генотипа. Значимых различий в уровне ОХС, ХС ЛПВП у практически здоровых лиц — носителей различных генотипов TaqIB полиморфизма гена *CETP* — выявлено не было. Эти данные не согласуются с результатами исследования, проведенного K. Ikewaki и соавторами (2003), в котором носительство В2 В2 генотипа было ассоциировано с более высоким уровнем ХС ЛПВП по сравнению с данным показателем у носителей В1 В1 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP*. Вместе с тем в ряде работ, как и в нашем исследовании, не было обнаружено связи между генотипами TaqIB полиморфизма гена *CETP* и уровнями липидов сыворотки крови у здоровых лиц [10, 14]. Противоречивые данные, полученные в результате этих исследований, могут быть обусловлены расовой принадлежностью. K. Ikewaki и соавторы (2003) провели исследование лиц монголоидной расы, а в наше исследование, как и у Н. В. Морозкиной и соавторов (2008) и S. Siewert и соавторов (2014), были включены люди европеоидной расы.

Выводы

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (*CETP*), у больных СД2 и практически здоровых лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, не различаются.

2. Носительство В1 В1 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP* у больных СД2, перенесших ОНМК, встречалось чаще, чем у больных СД2 без цереброваскулярных осложнений и было ассо-

циировано с повышением риска развития инсульта в 1,85 раза.

3. У практически здоровых лиц — носителей В1 В2 генотипа TaqIB полиморфизма гена *CETP*, проживающих в Санкт-Петербурге, уровни ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА выше, чем эти показатели липидного спектра крови у носителей В2В2 генотипа.

4. Показатели липидного спектра крови у больных СД2 — носителей В1 В1, В1 В2 и В2 В2 генотипов TaqIB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, проживающих в Санкт-Петербурге, не различаются.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Ким М. В., Скорюкова С. А., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм Q192R гена параксоназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2014;2:69–72. [Kim MV, Skoryukova SA, Bystrova AA, Baranova EI, Pchelina SN. Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus. Uchenye Zapiski SPbGMU im. acad. I. P. Pavlova. 2014;2:69–72. In Russian].
2. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327–339.
3. Schierer A, Been LF, Ralhan S, Wander GS, Aston CE, Sanghera DK. Genetic variation in cholesterol ester transfer protein, serum CETP activity, and coronary artery disease risk in Asian Indian diabetic cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(2):95–104.
4. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *J Am Med Assoc*. 2008;299(23):2777–2788.
5. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193–205.
6. Shakhshneider EV, Kulikov IV, Maksimov VN, Ragino YI, Ivanova MV, Voevoda MI. CETP gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(3):364–367.
7. Zhijun Wu, Yuqing Lou, Xiaochun Qiu, Liu Y, Lu L, Chen Q, Jin W. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:118.
8. Ikewaki K, Mabuchi H, Teramoto T, Yamada N, Oikawa S, Sasaki J et al. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. *Metabolism*. 2003;52(12):1564–1570.
9. Li TY, Zhang C, Asselbergs FW, Qi L, Rimm E, Hunter DJ, Hu FB. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1524–1529.

10. Морощкина Н. В., Богданова М. А., Игнатьева О. И., Бадмаева М. И., Волкова Е. В., Большакова О. О. и др. TaqIB полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина, у мужчин с ишемической болезнью сердца. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008;11(2):39–46. [Moroshkina NV, Bogdanova MA, Ignatieva OI, Badmaeva MI, Volkova EV, Bolshakova et al. TaqIB polymorphism of gene encoding cholesteryl ester transfer protein in males with coronary artery disease. Bulletin of St Petersburg University. 2008;11(2):39–46. In Russian].
11. Rahimi Z, Nourozi-Rad R, Vaisi-Raygani A, Saidi MR, Rahimi Z, Ahmadi R et al. Association between cholesteryl ester transfer protein TaqIB variants and risk of coronary artery disease and diabetes mellitus in the population of western Iran. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15 (11):813–819.
12. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Hagrass HA. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with ABCA1 (R219K), CETP (TaqIB), and LCAT (4886C/T) genes polymorphism. J Clin Lipidol. 2014;8 (4):381–389.
13. Porchay-Balderelli I, Pean F, Bellili N, Jaziri R, Marre M, Fumeron F. The CETP TaqIB polymorphism is associated with the risk of sudden death in type 2 diabeti patients. Diabetes Care. 2007;30 (11):2863–2867.
14. Siewert S, Gonzalez II, Lucero RO, Ojeda MS. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with paraoxonase-1 activity, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. J Diabet Invest. 2014;10:3–11.
15. Kawasaki I, Tahara H, Emoto M, Shoji T, Nishizawa Y. Relationship between TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism and macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51:871–874.

Информация об авторах:

Ким Марина Владимировна — врач-эндокринолог 2-го эндокринологического отделения ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Скорюкова Светлана Анатольевна — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК отдела молекулярно-генетических технологий научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Marina V. Kim, MD, Endocrinologist, 2nd Endocrinology Department, Federal North-West Medical Research Centre;

Svetlana A. Skoryukova, MD, PhD student, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, MDs, Professor, Department of Internal Diseases #1 with the courses of endocrinology, cardiology and functional diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sofya N. Pchelina, Doctor of Biological Sciences, Head, Laboratory of High-Tech Methods of Molecular DNA Analysis of Molecular Genetic Technology Research Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ГИПЕРТОНИЯ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР – **Физиотенз®**



Улучшает чувствительность
тканей к инсулину у пациентов
с ожирением,
инсулинорезистентностью
и артериальной гипертензией²



Эффективен
в случаях резкого
повышения АД³



Эффективно
контролирует АД
в течение 24 часов¹

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин.

Регистрационный номер: ПН015691/01

Фармакодинамика: Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин.); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью.** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ИМП от 28.08.2014



Abbott
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис».
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-russia.ru

1. Kupperts HE et al. J.Hypertens 1997;15:93-97
2. Инструкция по медицинскому применению препарата от от 14.03.2014 г.
3. Руксин В.В. Скорая медицинская помощь, 2, 2009. С. 5-34