

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.96-98>

Локусы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как фармакогенетические маркеры эффективности гиполипидемической терапии розувастатином

Кононов С.И., Дроздова Е.Л., Полоникова А.А., Азарова Ю.Э., Солодилова М.А., Полоников А.В.

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3

Введение. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs4373814 (*CACNB2*), rs12940887 (*ZNF652*), rs10850411 (*TBX3*) связаны с риском развития артериальной гипертензии (АГ), а в составе шкалы генетического риска (ШГР) – с предрасположенностью к ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель: установление роли данных ОНП в эффективности гиполипидемической терапии розувастатином и изучение связи полиморфизмов с риском ИБС и АГ.

Методы. 1960 жителей Центральной России включены в исследование риска ИБС и АГ (91% пациентов с ИБС страдали АГ); 116 больных ИБС – в фармакогенетическое исследование. Оценивалась динамика изменения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) за 1, 6 и 12 месяцев терапии розувастатином. Генотипирование ОНП проводилось на геномном масс-спектрометре MassARRAY 4. Связь ОНП с риском ИБС и АГ и динамикой изменения липидов оценивалась с помощью логистического и линейного регрессионного анализа соответственно в программе PLINK 1.90.

Результаты. Ослабление гиполипидемического эффекта розувастатина в отношении ОХС было связано с носительством rs4373814 и rs12940887 ($p = 0,019$ и $0,014$ соответственно), в отношении ХС ЛНП – с rs12940887 и rs10850411 ($p = 0,049$ и $0,023$ соответственно). Носительство всех полиморфных вариантов не было связано с риском ИБС ($p > 0,05$). С риском развития АГ был связан rs4373814 ($p = 0,038$).

Заключение. Впервые установлено влияние локусов, ранее известных связью с АГ и ИБС (в составе ШГР), на фармакогенетику розувастатина.

Ключевые слова: розувастатин, фармакогенетика, холестерин, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм, ХС ЛНП, холестерин липопротеидов низкой плотности, артериальная гипертензия, предрасположенность.

Для цитирования: Кононов С.И., Дроздова Е.Л., Полоникова А.А., Азарова Ю.Э., Солодилова М.А., Полоников А.В. Локусы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как фармакогенетические маркеры эффективности гиполипидемической терапии розувастатином. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 96-98.

Автор для корреспонденции: Кононов С.И.; e-mail: ck325@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-20086) и Министерства образования и науки Курской области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Cardiovascular disease-associated loci as pharmacogenetic markers for the efficacy of hypolipidemic therapy with Rosuvastatin

Kononov S.I., Drozdova E.L., Polonikova A.A., Azarova Yu.E., Solodilova M.A., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University
3, Karl Marx st., Kursk, 305041, Russian Federation

Introduction. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs4373814 (*CACNB2*), rs12940887 (*ZNF652*), rs10850411 (*TBX3*) are associated with hypertension (HTN) risk, and as part of genetic risk score (GRS) with predisposition to coronary artery disease (CAD).

Aim: to establish the role of these SNPs in the efficacy of rosuvastatin and studying their individual association with CAD and HTN risk.

Methods. 1960 residents of Central Russia were enrolled in CAD and HTN risk study (91% of CAD patients had HTN), 116 CAD patients – in pharmacogenetic study. We assessed total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) change after 1, 6, and 12 months of rosuvastatin therapy. Genotyping was performed on the MassArray-4 System. SNPs association with CAD and HTN risk, and with lipid levels change was estimated by logistic and linear regression, respectively using PLINK v1.90.

Results. Reduced TC-lowering effect of rosuvastatin was associated with rs4373814, rs12940887 ($p = 0.019$ and 0.014 , respectively), and reduced LDL-C-lowering effect – with rs12940887, rs10850411 ($p = 0.049$ and 0.023 , respectively). All SNPs were not associated with CAD risk ($p > 0.05$). The risk of HTN was linked to rs4373814 ($p = 0.038$).

Conclusions. The association of HTN and CAD (as part of GRS)-associated loci with rosuvastatin pharmacogenetics was established for the first time.

Keywords: rosuvastatin, pharmacogenetics, cholesterol, coronary artery disease, polymorphism, LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, hypertension, predisposition.

For citation: Kononov S.I., Drozdova E.L., Polonikova A.A., Azarova Yu.E., Solodilova M.A., Polonikov A.V. Cardiovascular disease-associated loci as pharmacogenetic markers for the efficacy of hypolipidemic therapy with Rosuvastatin. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 96-98. (In Russian).

Corresponding author: Kononov S.I.; **e-mail:** ck325@yandex.ru

Funding. The work was financially supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-25-20086) and the Ministry of Education and Science of the Kursk Region.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

В ранее проведенных исследованиях авторами настоящей работы были установлены плеiotропные эффекты ряда однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые опосредуют как риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), так и эффективность терапии розувастатином у пациентов с ИБС [1]. По литературным данным плеiotропный эффект ОНП может реализовываться в отношении ИБС и её фактора риска — артериальной гипертензии (АГ). Так, в работе Ehret с соавт. шкала генетического риска (ШГР), составленная из локусов, ассоциированных с АГ, была связана с риском развития ИБС [2].

Цель и задачи. В настоящем исследовании для трех локусов (rs4373814, rs12940887 и rs10850411), известных своей связью с АГ по данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), а также связью с риском ИБС в составе ШГР, устанавливалось наличие индивидуальных ассоциаций ОНП с фармакогенетикой розувастатина и риском развития ИБС и АГ.

Методы

Материалом генетико-эпидемиологического исследования риска развития ИБС послужили образцы ДНК и фенотипические данные 1960 неродственных индивидов, жителей Центральной России (1261 пациент и 699 здоровых лиц). 90,7% (n=1144) пациентов с ИБС страдали АГ. В фармакогенетическое исследование эффективности розувастатина включались 116 пациентов с ИБС. Розувастатин назначался в стартовой дозе 5 мг/сутки с последовательным её повышением до 10, 20 и 40 мг до достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Оценивалась динамика изменения уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП за 1, 6 и 12 месяцев наблюдения. Исследовались следующие локусы: rs4373814 (*CACNB2*), rs12940887 (*ZNF652*), rs10850411 (*TBX3*). Отбор ОНП проводился по принципу наличия известной ассоциации с риском развития АГ по дан-

ным GWAS и ассоциацией с ИБС в составе ШГР. Индивидуальные ассоциации ОНП с риском развития ИБС для rs12940887 не исследовались, а для двух других локусов были незначимыми [3].

Выделение ДНК из венозной крови выполнено методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование ОНП выполнялось по технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США). Связь ОНП с риском ИБС устанавливалась с помощью логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, связь с динамикой уровней липидов — методом линейного регрессионного анализа трансформированных переменных с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела и дозу розувастатина. Использовались доминантная, рецессивная и аддитивная генетические модели. Значения *p* сгенерированы с помощью пермутационного теста. Расчеты выполнялись в программе PLINK 1.90 и считались значимыми при *p* менее 0,05.

Результаты

Уровень генотипирования составил 97,9-99,8%. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (*p* = 0,61 и 0,29 для rs4373814 и rs12940887 соответственно), кроме rs10850411 (*p* = 0,003). Исследованные ОНП не были связаны с риском развития ИБС (*p* = 0,19, 0,44 и 0,15 для rs4373814, rs12940887 и rs10850411 соответственно); с АГ был ассоциирован только rs4373814 (*p* = 0,038). Два ОНП были связаны с ослаблением гиполлипидемического действия розувастатина в отношении ОХС: носительство генотипов GG и GC rs4373814 гена *CACNB2* (за первый месяц наблюдения *p* = 0,019, доминантная модель); генотипов CT и TT rs12940887 гена *ZNF652* (за 6 месяцев *p* = 0,014, аддитивная модель). ОНП были связаны с ослаблением действия розувастатина и в отношении ХС ЛНП: носительство генотипов CT и TT rs12940887 гена *ZNF652* с пограничным уровнем

значимости (за 6 месяцев $p = 0,049$, аддитивная модель); генотипа CC rs10850411 гена *TBX3* (за 12 месяцев $p = 0,023$, рецессивная модель).

Обсуждение

Ассоциация rs10850411 с динамикой изменения ХС ЛНП характеризовалась наибольшей величиной эффекта (что может иметь клиническое значение): гомозиготы по минорному аллелю С характеризовались более слабым снижением данного показателя на 12,6% по сравнению с носителями альтернативных генотипов. Для других исследованных ОНП различия в эффекте не превышали 6%.

Rs10850411 располагается на 12 хромосоме в межгенной области LOC124903080, которая кодирует не кодирующую РНК (ресурс GeneCards, genecards.org). Ближайшим геном является *TBX3*, экспрессия которого в жировой ткани погранично ($p=0,056$) ассоциирована с rs10850411 (ресурс QTLBase, mulinlab.org/qtlbase). Транскрипционный фактор *TBX3* предположительно взаимодействует с трансформирующим фактором роста-бета (TGF- β) (данные ресурса UniProt, uniprot.org), участвующим в атерогенезе, течение которого модифицируется статинами через снижение ЛНП, регулирующих чувствительность клеток к TGF- β [4]. ОНП также связан с экспрессией в моноцитах гена *RBM19*, который, по данным UniProt, кодирует вероятный РНК-связывающий белок 19, участвующий в связывании липидов по данным генной онтологии. Подводя итог, потенциальная связь ОНП с липидным обменом возможна, но её точная интерпретация затруднительна и требует изучения в экспериментальных исследованиях.

Заключение

В настоящем исследовании для локусов rs4373814 (*CACNB2*), rs12940887 (*ZNF652*), rs10850411 (*TBX3*), ранее известных своей связью с артериальной гипер-

тензией по данным GWAS и с предрасположенностью к ИБС в составе ШГР, впервые установлена связь с ослаблением гипополипидемического действия розувастатина в отношении ОХС и ХС ЛНП у пациентов, страдающих ИБС. Связь каждого из исследованных локусов с риском развития ИБС не обнаружена, связь с АГ установлена для rs4373814.

Литература

1. Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., и др. Связь полиморфных вариантов rs6842241 гена EDNRA и rs9818870 гена MRAS с предрасположенностью к ишемической болезни сердца и их влияние на гипополипидемическое действие розувастатина. Российский кардиологический журнал. 2024;29(10):6026.
2. Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-9.
3. Fava C., Ohlsson T., Sjögren M., et al. Cardiovascular consequences of a polygenetic component of blood pressure in an urban-based longitudinal study: the Malmö Diet and Cancer. Journal of Hypertension. 2014;32(7):1424-1428.
4. Chen C.L., Liu I.H., Fliesler S.J., et al. Cholesterol suppresses cellular TGF- β responsiveness: implications in atherogenesis. J Cell Sci. 2007;120(Pt 20):3509-21.

References

1. Kononov S.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., et al. Svyaz' polimorfnykh variantov rs6842241 gena EDNRA i rs9818870 gena MRAS s predispozhennost'yu k ishemicheskoy bolezni serdtsa i ikh vliyaniye na gipolipidemicheskoye deystviye rozuvastatina [Relationship of EDNRA rs6842241 and MRAS rs9818870 polymorphic variants with predisposition to coronary artery disease and their effect on the lipid-lowering effect of rosuvastatin]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2024;29(10):6026. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6026>.
2. Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-9.
3. Fava C., Ohlsson T., Sjögren M., et al. Cardiovascular consequences of a polygenetic component of blood pressure in an urban-based longitudinal study: the Malmö Diet and Cancer. Journal of Hypertension. 2014;32(7):1424-1428.
4. Chen C.L., Liu I.H., Fliesler S.J., et al. Cholesterol suppresses cellular TGF- β responsiveness: implications in atherogenesis. J Cell Sci. 2007;120(Pt 20):3509-21.