



Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена *CYP3A4*

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Пономарева Т. В.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Одним из ведущих направлений персонализированной медицины является фармакогенетика, позволяющая спрогнозировать эффективность и безопасность применения лекарственных средств у конкретного пациента. В исследовании проанализировано наличие мутации аллеля гена *CYP3A4* и их связь с эффективностью терапии.

Цель исследования. Оценить влияние генетического полиморфизма A/G (*rs2740574*) гена *CYP3A4*, а также полиморфизмов *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) и *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на гиполипидемическую эффективность аторвастатина в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 96 пациентов с ИБС, получавших терапию аторвастатином. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени проведён молекулярно-генетический анализ полиморфизмов гена *CYP3A4*. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы «STATA 14».

Результаты. В исследуемой выборке частота аллеля G (*rs2740574*) составила 8,3 %, что значительно отличается от общероссийской (4 %, $p = 0,0095$) и европейской (3,63 %, $p = 0,0005$) популяций. Для полиморфизма *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) частота минорного аллеля C составила 0,5 %, что также значительно отличается от мировых и европейских частот ($p < 0,001$). Полиморфизм *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) в выборке обнаружен не был. У носителей аллеля G (*rs2740574*) ($n = 15$) на фоне терапии аторвастатином зафиксировано достоверное снижение уровня общего холестерина (с $5,38 \pm 1,49$ до $3,23 \pm 0,96$ ммоль/л, $p = 0,0019$) и ХС-ЛПНП (с $3,54 \pm 1,17$ до $1,58 \pm 0,62$ ммоль/л, $p = 0,0004$). Влияние других полиморфизмов на липидный профиль оценить не удалось ввиду их низкой распространённости.

Заключение. У пациентов с ИБС в г. Архангельске выявлены уникальные частоты аллелей генов *CYP3A4*, отличающиеся от референсных популяций. Наличие аллеля G (*rs2740574*) ассоциировано с более выраженным гиполипидемическим ответом на терапию аторвастатином. Полученные данные подчёркивают важность фармакогенетических исследований для персонализации терапии статинами.

Ключевые слова: *CYP3A4*; полиморфизм; острый коронарный синдром; ишемическая болезнь сердца; статины; холестерин; фармакогенетика

Для цитирования:

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Пономарева Т. В. Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена *CYP3A4*. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):4–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-4-12>. EDN: OEHIUF.

Поступила: 15.08.2025. **В доработанном виде:** 17.09.2025. **Принята к печати:** 25.09.2025. **Опубликована:** 30.09.2025.

Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with *CYP3A4* gene allele mutation

Nadezhda A. Vorobyeva, Daria D. Komissarova, Alexandra S. Vorontsova, Tatiana V. Ponomareva

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. Pharmacogenetics is one of the leading areas of personalized medicine, allowing the prediction of the effectiveness and safety of medicines in a particular patient. This study analyzed the presence of *CYP3A4* gene allele mutations and their relationship with the effectiveness of therapy.

Objective. This study aimed to evaluate the effect of the genetic polymorphism A/G (*rs2740574*) of the *CYP3A4* gene, as well as polymorphisms *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) and *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) in patients with coronary heart disease on the lipid-lowering efficacy of atorvastatin in real-world practice.

Materials and methods. This study included 96 patients with coronary artery disease who received atorvastatin therapy. Molecular genetic analysis of *CYP3A4* gene polymorphisms was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical data processing was performed using STATA 14 software.

Results. The frequency of the G allele (*rs2740574*) in the studied sample was 8.3 %, which differed significantly from that of the all-Russian (4 %, $p = 0.0095$) and European (3.63 %, $p = 0.0005$) populations. The frequency of the minor C allele for the *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) polymorphism was 0.5%, which was significantly different from the global and European frequencies ($p < 0.001$). Polymorphism *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) was not detected in the sample. Carriers of the G allele (*rs2740574*) ($n = 15$) showed a significant decrease in total cholesterol (from 5.38 ± 1.49 to 3.23 ± 0.96 mmol/l, $p = 0.0019$) and LDL-C (from 3.54 ± 1.17 to 1.58 ± 0.62 mmol/l, $p = 0.0004$) during atorvastatin therapy. The effect of other polymorphisms on the lipid profile could not be assessed due to their low prevalence.

Conclusion. Unique frequencies of *CYP3A4* gene alleles, which differ from the reference populations, have been identified in patients with coronary heart disease in Arkhangelsk. The presence of the G allele (*rs2740574*) is associated with a more pronounced lipid-lowering response to atorvastatin therapy. The findings highlight the importance of pharmacogenetic studies for the personalization of statin therapy.

Keywords: *CYP3A4*; polymorphism; acute coronary syndrome; ischemic heart disease; statins; cholesterol; pharmacogenetics

For citations:

Vorobyeva NA, Komissarova DD, Vorontsova AS, Ponomareva TV. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene allele mutation. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):4–12. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-4-12>. EDN: OEHIUF.

Received: 15.08.2025. **Revision received:** 17.09.2025. **Accepted:** 14.05.2025. **Published:** 30.09.2025.

Введение / Introduction

Статины занимают центральное место в терапии ишемической болезни сердца (ИБС), оказывая комплексное воздействие на ключевые патогенетические механизмы атеротромбоза. Главными целями терапии для пациентов с ишемической болезнью сердца, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, а в некоторых случаях — экстремального, является достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — менее 1,4 ммоль/л или менее 1,0 ммоль/л соответственно, или снижение его концентрации на 50 % и более от исходного, что критически важно, так как снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20 % [1, 2]. Помимо достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, немаловажным фактором является нормализация уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Во многих исследованиях доказано, что низкий уровень ХС-ЛПВП повышает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Ряд исследований подтверждают, что статины эффективны не только в снижении уровня ХС-ЛПНП, но и в повышении уровня ХС-ЛПВП [4].

Клиническая эффективность статинов при ИБС подтверждена масштабными исследованиями. Так, масштабное исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), включившее 4444 пациента с ИБС в возрасте 35–70 лет и уровнем общего холестерина 5,5–8,0 ммоль/л, стало ключевой работой, подтвердившей эффективность статинов [5]. Особая роль статинов раскрывается при терапии острого коронарного синдрома (ОКС), как варианта дестабилизации хронического течения ИБС, где особенно важно назначение оптимальной терапии в ранние сроки госпитализации. Так, преимущества интенсивной терапии статинами в ранние сроки у пациентов с ОКС были изучены в крупном исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [6], в котором было показано, что терапия аторвастатином связана с абсолютным снижением риска частоты повторных госпитализаций. Эффективность статинов в сравнении с плацебо в значительном снижении смертности, развитии инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, необходимости в чрескожной и хирургической коронарной реваскуляризации

и инсульта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца доказана ещё в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [7].

Но несмотря на доказанную эффективность статинов, не все пациенты достигают целевых значений уровня ЛПНП и общего холестерина. Неэффективность терапии может быть обусловлена комплексом факторов, включая недостаточную приверженность к лечению, несоблюдение гиполипидемической диеты, назначение неправильной дозировки препарата, что может привести к недостаточному эффекту или возникновению нежелательных лекарственных явлений. Также частой причиной является самостоятельный отказ пациента от терапии. Так, в одном из исследований были изучены причины отказа, наиболее частыми причинами являлись нежелание изменить свой образ жизни, общее непринятие статинов, страх побочных реакций [8]. В настоящее время важным аспектом неэффективности статинотерапии, возможно, является наличие мутантных аллелей гена *CYP3A4*, отвечающих за метаболизм статинов. Персонализированная медицина является в настоящее время ведущим направлением, а фармакогенетика является одним из ключевых инструментов данного направления, позволяющим найти индивидуальный подход к лечению пациента, опираясь на его генетические особенности [9].

Метаболизм статинов осуществляется преимущественно системой *CYP450*. Изучение генов *CYP450* при назначении статинов играет ключевую роль в обеспечении безопасности и эффективности терапии. Большинство статинов (за исключением правастатина) метаболизируются в печени ферментами *CYP450*, как и примерно 75% лекарственных средств [5, 10]. Молекулярные исследования выявили несколько вариантов *CYP3A4*, где наиболее важным вариантным аллелем данного гена является *CYP3A4*1B (rs2740574)*. Данные о влиянии этого полиморфизма на эффективность лечения и метаболическую активность фермента *CYP3A4* противоречивы [11]. Исследование *Rosales A et al.* показало, что носительство полиморфизма сопряжено с высокой гиполипидемической эффективностью аторвастатина и сниженной активностью фермента *CYP3A4*, что может приводить к снижению скорости метаболизма лекарственного средства и повышать риск развития побочных эффектов [12]. При этом

в одном крупном рандомизированном сравнительном исследовании GEOSTAT-1 был изучен аллельный вариант *CYP3A5*1*. Было показано, что целевой уровень ХС-ЛПНП наблюдался достоверно чаще у пациентов с вариантными генотипами *CYP3A5* [13]. Полученные результаты подчёркивают важность профилактики ИБС и необходимость активного выявления и коррекции гиперхолестеринемии у практически здоровых лиц из групп риска, с учётом генетического, индивидуального полиморфизма генов системы цитохрома P-450.

Цель исследования / Objective — оценить влияние генетического полиморфизма генов *CYP3A4* у пациентов с ишемической болезнью сердца на гиполипидемическую эффективность аторвастатина в реальной клинической практике.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование включено 96 пациентов с ишемической болезнью сердца, находившихся на стационарном лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска в период с февраля 2024 года по июль 2024 года.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; подтверждённая ишемическая болезнь сердца (код по МКБ I20.0-I25); госпитализация в ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич» в отделение неотложной кардиологии; терапия аторвастатином; возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: отказ от участия на любой стадии исследования.

Для определения аллельных вариантов *A/G* (*rs2740574*), *Leu293Pro* (*rs28371759*), *Phe189Ser* (*rs4987161*) гена *CYP3A4* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch. Для выделения ДНК из цельной крови использовался набор реагентов «ДНК-Экстран-1» производства фирмы «Синтол». Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол №11/12-24).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась при помощи описательной и аналитической статистики с использованием программы STATA 2014.

Результаты / Results

Выборка пациентов была представлена 58 мужчинами (60,4 %), женщинами — 38 человек (39,6 %). Возраст пациентов составил от 39 до 100 лет (Me = 70 [59; 75]), среди женщин — от 52 до 100 лет (Me = 75 [72; 83]), среди мужчин — от 39 до 86 лет (Me = 64 [55; 71]). Среднее значение общего холестерина при поступлении в стационар составило $5,19 \pm 1,43$ ммоль/л,

ХС-ЛПНП — $3,23 \pm 1,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП — $1,1$ (0,9; 1,34) ммоль/л. Все пациенты в составе базисной терапии ИБС на госпитальном этапе получали статины, при этом, исходя из клинических рекомендаций, 92,7 % пациентов получали аторвастатин, 7,3 % — розувастатин. При этом 93,1 % пациентов принимали аторвастатин до госпитализации. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов с ИБС, находящихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска, методом молекулярно-генетического анализа были проанализированы аллельные варианты гена *CYP3A4*, отвечающие за метаболизм статинов. Распределение аллельного полиморфизма в изучаемых генах представлено в табл. 2.

По результатам молекулярно-генетического тестирования по полиморфизму *A/G* (*rs2740574*) гена *CYP3A4* генотип *AA* выявлен в 84,4 % ($n = 81$) случаев, *AG* — в 14,6 % ($n = 14$), генотип *GG* — в 1,0 % ($n = 1$). Частота встречаемости аллеля *A* составила 91,7 %, аллеля *G* — 8,3 %. Генотипирование на носительство аллельных вариантов *CYP3A4* (*Leu293Pro*, *rs28371759*) продемонстрировало следующие результаты: генотип *TT* выявлен в 98,96 % ($n = 95$), гетерозиготный аллель *TC* встречался в 1,04 % ($n = 1$), гомозиготный полиморфизм *CC* обнаружен не был. Частота встречаемости аллеля *T* составила 99,48 %, аллеля *C* — 0,52 %. При исследовании полиморфизма *CYP3A4* (*Phe189Ser*, *rs4987161*) *TT* был выявлен у 100 % ($n = 96$), гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю обнаружено не было.

Было проведено сравнение распространённости мутантных аллелей данного гена в исследуемой выборке и других популяциях. При анализе частот аллелей *CYP3A4_3 A/G* (*rs2740574*) у пациентов с ИБС в сравнении с мировой выборкой не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,2373$), однако были обнаружены статистически значимые различия с европейской ($p = 0,0005$) и российской ($p = 0,0095$) выборками (табл. 3).

Анализ частот аллелей гена *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) у пациентов с ОКС выявил значительные статистически значимые различия в сравнении с мировой ($p = 0,0000$) и европейской ($p = 0,0000$) популяциями (табл. 4), что можно объяснить малым размером выборки.

При сравнении частот аллелей гена *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) статистически значимых различий с мировой ($p = 0,9439$) и европейской ($p = 0,9609$) популяциями обнаружено не было (табл. 5). Мутантный аллель обнаружен не был, что, наиболее вероятно, связано с малым объёмом выборки.

С целью оценки влияния аллельного полиморфизма на терапевтический ответ при лечении аторвастатином в дозе 80 мг в сутки проанализирована динамика показателей липидного профиля у 15 пациентов с генотипами *A/G* и *G/G* (табл. 6), у которых был выявлен мутантный аллель *G*. Поскольку частоты встреча-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Characteristics of patients included in the study

Показатель	Количество (общее количество исследуемых — 96)
Средний возраст	70 лет (от 59 до 75 лет)
Пол (n (%))	Мужской — 58 (60,4 %) Женский — 38 (39,6 %)
Артериальная гипертензия (n (%))	
Нет	6 (6,25 %)
1 стадия	0
2 стадия	3 (3,13 %)
3 стадия	87 (90,63 %)
Сахарный диабет (n (%))	
Нет	71 (73,96 %)
1 типа	3 (3,13 %)
2 типа	22 (22,92 %)
Предожирение (n (%))	38 (39,58 %)
Ожирение (n (%)):	
1 степени	21 (21,88 %)
2 степени	5 (5,2 %)
3 степени	1 (1,04 %)
Курение (n (%))	32 (33,33 %)
Принимали статины до госпитализации (n (%))	29 (30,2 %)
Аторвастатин	
Розувастатин	27 (93,1 %)
Розувастатин + эзетимиб	1 (3,45 %)
Розувастатин + эзетимиб	1 (3,45 %)
САД (мм рт. ст.)	140 (123;160)
ДАД (мм рт. ст.)	80,64±13,22
Холестерин (ммоль/л)	5,3 (4,08;6,19)
ЛПНП (ммоль/л)	3,23±1,19
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9;1,34)

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей гена *CYP3A4* у пациентов, % (n — количество аллелей)

Table 2

Frequency of genotypes and alleles of the *CYP3A4* gene in patients, % (n — number of alleles)

Генотип/аллель	Частота
<i>CYP3A4_3 A/G (rs2740574)</i>	
<i>A/A</i>	84,4 % (81)
<i>A/G</i>	14,6 % (14)
<i>G/G</i>	1,0 % (1)
<i>A</i>	91,7 % (172)
<i>G</i>	8,3 % (16)
<i>CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)</i>	
<i>T/T</i>	100 % (96)
<i>T/C</i>	0 %
<i>C/C</i>	0 %
<i>T</i>	100 % (192)
<i>C</i>	0 %
<i>CYP3A4_2 Leu293Pro (rs28371759)</i>	
<i>T/T</i>	99,0 % (95)
<i>T/C</i>	1,0 % (1)
<i>C/C</i>	0 %
<i>T</i>	99,5 % (191)
<i>C</i>	0,5 % (1)

Таблица 3

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4_3 A/G (rs2740574)* у пациентов с ИБС и здоровой популяцией [14, 15]

Table 3

Comparative analysis of *CYP3A4_3 A/G* gene allele frequencies (*rs2740574*) in patients with coronary artery disease and in a healthy population [14, 15]

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля G <i>CYP3A4_3 A/G</i> (n (%))	Результат
Пациенты с ИБС в г. Архангельск	96/192	16 (8,33 %)	–
В мире [14]	69736/139 472	15347 (11 %)	$\chi^2 = 1,40$ $p = 0,2373$
Европа [14]	54420/108840	3954 (3,63 %)	$\chi^2 = 12,07$ $p = 0,0005$
Россия [15]	443/886	35 (4 %)	$\chi^2 = 6,73$ $p = 0,0095$

Таблица 4

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4_2 Leu293Pro (rs28371759)* у пациентов с острым коронарным синдромом и здоровой популяцией [14, 15]

Table 4

Comparative analysis of allele frequencies of the *CYP3A4_2 Leu293Pro* gene (*rs28371759*) in patients with acute coronary syndrome and in a healthy population [14, 15]

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля C <i>CYP3A4_2 Leu293Pro</i> (n (%))	Пациенты с ОКС в г. Архангельск
Пациенты с ОКС в г. Архангельск	96/192	1 (0,52 %)	–
В мире [48]	309888/619776	324 (0,052 %)	$\chi^2_{(1)} = 17,93$; $p = 0$
Европа [48]	262030/524060	8 (0,0015 %)	$\chi^2_{(1)} = 604,78$; $p = 0$

Таблица 5

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)* у здоровых и больных людей

Table 5

Comparative analysis of *CYP3A4 Phe189Ser* gene allele frequencies (*rs4987161*) in healthy and sick individuals

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля C <i>CYP3A4 Phe189Ser</i> (n (%))	Пациенты с ОКС в г. Архангельск
Пациенты с ОКС в г. Архангельск	96/192	0 (0)	–
В мире [52]	48410/ 96820	5 (0,005)	$\chi^2_{(1)} = 0$; $p = 0,9439$
Европа [52]	39938/79876	2 (0,0025)	$\chi^2_{(1)} = 0$; $p = 0,9609$

Таблица 6

Динамика липидного профиля у носителей аллеля G полиморфизма *CYP3A4 A/G (rs2740574)* на фоне терапии аторвастатином (n = 15)

Table 6

Dynamics of lipid profile in carriers of *CYP3A4 A/G* polymorphism allele G (*rs2740574*) against the background of atorvastatin therapy (n = 15)

Переменная	Генотип A/G и G/G		Генотип A/A		t, p
	Во время госпитализации	После 3 месяцев лечения	Во время госпитализации	После 3 месяцев лечения	
Холестерин (ммоль/л)	5,38±1,49	3,23±0,96	4,8±1,21	3,9±1,41	t = -3,5973 p = 0,0019
ЛПНП (ммоль/л)	3,54±1,17	1,58±0,62	3,67±0,89	2,1±0,87	t = -4,2939 p = 0,0004
ЛПВП (ммоль/л)	1,1±0,3	1,3±0,1	0,91±0,12	1,01±0,17	t = -3,8712 p = 0,0025

емости минорных аллелей генов *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) и *CYP3A4 (Phe189Ser, rs4987161)* составила 0–0,5 %, динамика липидного профиля в этом случае не оценивалась.

Терапия аторвастатином у носителей полиморфизма *A/G (rs2740574)* гена *CYP3A4* продемонстрировала значимое снижение уровня общего холестерина ($p = 0,0019$) и ХС-ЛПНП ($p = 0,0004$) через 8 ± 4 недели лечения. В то же время изменения уровня ХС-ЛПВП оказались статистически незначимыми. Полученные результаты согласуются с данными о более выраженном гипополипидемическом ответе на терапию аторвастатином у носителей аллеля *G*. Несмотря на выраженный эффект, ограничения исследования — малый размер выборки ($n = 15$), преобладание пациентов на высокой дозе аторвастатина (80 мг в сутки — 75 % группы) и отсутствие контроля внешних факторов — не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии полиморфизма на эффективность терапии аторвастатином.

Обсуждение / Discussion

Полученные результаты демонстрируют значимые различия в эпидемиологии аллельных вариантов гена *CYP3A4 A/G (rs2740574)* среди пациентов с ИБС в г. Архангельске по сравнению с европейской и российской популяциями. Преобладание дикого гомозиготного генотипа и относительно высокая частота мутантного аллеля *G* (8,3 %) могут быть связаны с генетическими особенностями северной популяции России, где возможен эффект основателя или генетический дрейф, обусловленный исторически меньшей миграционной активностью населения. Подобные региональные различия в частоте аллелей *CYP3A4* ранее описывались в исследованиях, посвящённых фармакогенетике в изолированных популяциях [16, 17].

Что касается других исследуемых полиморфизмов, в данной выборке была выявлена крайне низкая частота минорных аллелей. Для полиморфизма *CYP3A4_2 Leu293Pro (rs28371759)* частота минорного аллеля *C* составила 0,5 % (гетерозиготный генотип *T/C* — 1,0 %), что статистически значимо отличалось от частот в мировой ($p = 0,0000$) и европейской ($p = 0,0000$) популяциях. Для полиморфизма *CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)* минорный аллель *C* обнаружен не был, что согласуется с его известной низкой частотой в популяциях Европы и мира и, вероятно, усугублено ограниченным размером выборки. Полное отсутствие вариантных аллелей в локусе *Phe189Ser* и их минимальная представленность в локусе *Leu293Pro* не позволили провести анализ их влияния на эффективность терапии, однако сам факт их обнаружения, даже в единичных случаях, указывает на наличие специфического генетического фона в исследуемой популяции, требующего дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Обнаруженное значимое снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у носителей мутантного аллеля *G CYP3A4 A/G (rs2740574)* может объясняться изменённой метаболической активностью фермента. Полиморфизм *rs2740574 (A>G)* в промоторной области гена *CYP3A4* ассоциирован с изменённой индукцией фермента, что может приводить к вариабельности клиренса статинов [18]. У носителей аллеля *G* может наблюдаться сниженная активность *CYP3A4*, что приводит к замедленному метаболизму аторвастатина и, как следствие, к более выраженному гипополипидемическому эффекту [19].

Данные о влиянии полиморфизма *A/G (rs2740574)* гена *CYP3A4* на эффективность лечения и метаболическую активность фермента *CYP3A4* достаточно противоречивы. С одной стороны, у носителей мутантного аллеля *G* наблюдается высокая гипополипидемическая эффективность аторвастатина, а также более высокая концентрация препарата в крови и сниженная активность фермента *CYP3A4* в печени, что может приводить к снижению скорости метаболизма лекарственного средства и повышать риск развития побочных эффектов. С другой стороны, некоторые исследования демонстрируют связь этого же аллеля с повышенным уровнем ХС-ЛПНП после лечения и, вероятно, повышенной активностью фермента *CYP3A4* [1, 20]. Похожие результаты были получены в исследовании *Maslub MG et al.*, где у египтян мутантные аллели *CYP3A4 A/G (rs2740574)* были связаны с более высокими концентрациями аторвастатина в крови и низким уровнем триглицеридов после лечения [21]. Однако в другом исследовании было продемонстрировано, что генотип *AG* или *GG CYP3A4 1B* связан с более высоким уровнем ХС-ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией, принимавших 10 мг аторвастатина, по сравнению с пациентами с генотипом *AA* [22]. Кроме того, мутантный *CYP3A4 1B* может быть связан с более низким риском повышения уровня препарата в плазме крови у пациентов, принимающих аторвастатин и симвастатин, и повышенной активностью фермента *CYP3A4* [11, 23].

Таким образом, выявленные различия в гипополипидемической эффективности аторвастатина у носителей аллеля *G CYP3A4 (rs2740574)* обусловлены изменённой фармакокинетикой препарата, что подчёркивает важность персонализированного подхода к назначению статинов с учётом фармакогенетических особенностей пациентов. Несмотря на то, что влияние полиморфизмов *CYP3A4_2 (Leu293Pro)* и *CYP3A4 (Phe189Ser)* в нашем исследовании оценить не удалось из-за их низкой частоты, их потенциальная функциональная значимость, связанная с аминокислотными заменами в структуре фермента, требует дальнейшего изучения в рамках более масштабных фармакогенетических исследований в северных популяциях России.

Ограничения исследования / Study limitation

Несмотря на полученные статистически значимые результаты, данное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации данных:

1. Небольшой размер выборки — в исследование было включено 96 пациентов, что ограничивает статистическую мощность анализа, особенно при оценке редких аллельных вариантов (например, аллель *G CYP3A4* встречался лишь у 8,3 % пациентов). Малый объём выборки мог повлиять на достоверность выявленных ассоциаций и затрудняет экстраполяцию результатов на более широкие популяции.

2. Неполный контроль липидного профиля — у части пациентов не удалось повторно оценить уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП через 8 ± 4 недели терапии аторвастатином. Это могло привести к смещению данных, поскольку пациенты с лучшей приверженностью лечению (и возможно, лучшим ответом на терапию) чаще возвращались для контрольных анализов.

3. Отсутствие стандартизированного режима терапии — исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, где дозировки аторвастатина и сопутствующая терапия могли варьировать в зависимости от индивидуальных показаний. Это могло повлиять на вариабельность гипополипидемического эффекта.

4. Ограниченный учёт факторов, влияющих на метаболизм статинов — помимо генетических особенностей *CYP3A4*, на фармакокинетику аторвастатина могут влиять: полиморфизм других генов (например, *SLCO1B1*, *ABCG2*), сопутствующий приём лекарств, ингибирующих или индуцирующих *CYP3A4*, особенности диеты и образ жизни (например, употребление грейпфрутового сока) [24]. Эти факторы не всегда учитывались в исследовании, что могло исказить результаты.

5. Популяционные особенности — выборка была ограничена пациентами с ИБС из г. Архангельска, что снижает возможность экстраполяции данных на другие регионы России или этнические группы. Кроме того, сравнительный анализ с европейской и российской базами данных мог быть затруднён из-за различий в методах генотипирования и подбора контрольных групп.

6. Короткий период наблюдения — оценка гипополипидемического эффекта проводилась через 8 ± 4 недели терапии, тогда как для полноценного анализа эффективности и безопасности статинов предпочтительны более длительные сроки наблюдения.

7. Отсутствие данных о клинических исходах — исследование фокусировалось на биохимических маркёрах, но не оценивало влияние генетических вариантов на частоту сердечно-сосудистых событий или побочных эффектов (например, миопатии) [25].

Рекомендации для будущих исследований / Recommendations for future research

Для преодоления указанных ограничений целесообразно: увеличить размер выборки, особенно для редких генотипов; обеспечить стандартизированный протокол наблюдения с обязательным контролем липидного профиля; учитывать дополнительные генетические и негенетические факторы, влияющие на ответ к терапии; провести многоцентровые исследования для повышения репрезентативности данных.

Заключение / Conclusion

В исследовании, проведённом в условиях реальной клинической практики г. Архангельска, показано преобладание диких гомозиготных генотипов по исследуемым полиморфизмам гена *CYP3A4*. Среди мутантных вариантов наиболее часто встречался аллель *G* (8,3%) полиморфизма *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*). Для полиморфизма *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) минорный аллель *C* был выявлен с частотой 0,5 %, в то время как для полиморфизма *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) минорные аллели в исследуемой выборке обнаружены не были.

Обнаружены достоверные различия распространённости аллельных вариантов гена *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*) в исследуемой выборке пациентов с ИБС г. Архангельска в сравнении с европейской ($p = 0,0005$) и российской ($p = 0,0095$) популяциями. Выявлены статистически значимые отличия в распределении аллелей *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) по сравнению с мировыми и европейскими данными, что наряду с уникальным частотным профилем *CYP3A4 A/G* может отражать генетическую специфику северной популяции.

Анализ влияния полиморфизма *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*) на эффективность терапии показал, что у пациентов с ИБС — носителей мутантного аллеля *G*, наблюдается значимое снижение уровня общего холестерина ($p = 0,0019$) и липопротеинов низкой плотности ($p = 0,0004$) через 2–4 месяца терапии аторвастатином. Из-за крайне низкой частоты встречаемости оценить влияние на липидный обмен полиморфизмов *CYP3A4_2 (Leu293Pro)* и *CYP3A4 (Phe189Ser)* не представилось возможным.

Проведённое исследование демонстрирует важность внедрения фармакогенетического тестирования у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию статинами. Полученные данные подчёркивают необходимость проведения дальнейших популяционных фармакогенетических исследований с увеличением выборки для оценки вклада редких, но потенциально значимых полиморфизмов, таких как *CYP3A4_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) в эффективность и безопасность гипополипидемической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Воробьева Н. А. — концепция и дизайн исследования, медицинский осмотр, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка материала, окончательное редактирование текста; *Комиссарова Д. Д.* — сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; *Воронцова А. С.* — выполнение лабораторных исследований, статистическая обработка материала, написание текста, *Пономарева Т. В.* — поиск и набор пациентов, сбор данных, написание статьи, статистический анализ.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Vorobyeva NA — research concept and design, medical examination, review of publications on the topic of the article, statistical processing of the material, and final editing of the text; *Komissarova DD* — collection and processing of the material, review of publications on the topic of the article, and writing of the text; *Vorontsova AS* — performance of laboratory tests, statistical processing of the material, and writing of the text; *Ponomareva TV* — search and recruitment of patients, data collection, writing of the article, and statistical analysis.

Funding

The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Надежда Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: nadejdav0@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>
РИНЦ SPIN-код: 4545-2558

Комиссарова Дария Дмитриевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация
e-mail: komiss216@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6858-5775>
РИНЦ SPIN-код: 8902-2824

Воронцова Александра Сергеевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>
РИНЦ SPIN-код: 1495-7061

Пономарева Татьяна Вадимовна — студентка ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация
e-mail: tanya.irea@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8078-8356>

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda A. Vorobyeva — PhD, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: nadejdav0@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>
RSCI SPIN code: 4545-2558

Daria D. Komissarova — assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation
e-mail: komiss216@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6858-5775>
RSCI SPIN code: 8902-2824

Alexandra S. Vorontsova — assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>
RSCI SPIN code: 1495-7061

Tatiana V. Ponomareva — student, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation
e-mail: tanya.irea@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8078-8356>

Список литературы / References

1. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Статины как компонент гиполлипидемической терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(4):79-82. [Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):79-82. (In Russ.)]. doi: 10.7816/RCF17479-82
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
3. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL Functions-Current Status and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2023 Jan 4;13(1):105. doi: 10.3390/biom13010105.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007 Feb 7;297(5):499-508. doi: 10.1001/jama.297.5.499.
5. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1339-42.
6. Aronow HD. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering trial: MIRACuLous or not, it's time to change current practice. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002 Jan 7;3(1):3. doi: 10.1186/1468-6708-3-3.
7. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J*. 1999 May;20(10):725-41. doi: 10.1053/euhj.1998.1350.
8. Xie M, Martin SS, Turchin A. Reasons for non-acceptance of statin therapy by patients at high cardiovascular risk. *Sci Rep*. 2025 May 16;15(1):17014. doi: 10.1038/s41598-025-01930-2.
9. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adriyanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. (In Russ.)].
10. Zineh I. Pharmacogenetics of response to statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Sep;9(3):187-94. doi: 10.1007/s11883-007-0018-3.
11. Maslub MG, Radwan MA, Daud NAA, Sha'aban A. Association between CYP3A4/CYP3A5 genetic polymorphisms and treatment outcomes of atorvastatin worldwide: is there enough research on the Egyptian population? *Eur J Med Res*. 2023 Sep 27;28(1):381. doi: 10.1186/s40001-023-01038-1.
12. Rosales A, Alvear M, Cuevas A, et al. Identification of pharmacogenetic predictors of lipid-lowering response to atorvastatin in Chilean subjects with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. 2012 Feb 18;413(3-4):495-501. doi: 10.1016/j.cca.2011.11.003.
13. Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, et al; SPACE ROCKET Trial Group. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Jun;3(3):276-85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.898502.
14. NCBI. dbSNP: rs2740574 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2740574>.
15. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д., и др. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. *Генетика*. 2015;51(1):109-119. [Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD, et al. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphisms in Russian, Tatar, and Bashkir populations. *Genetika*. 2015;51(1): 109-119. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0016675815010087.
16. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Aug;59(4):303-12. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2.
17. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393-406. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
18. Klein K, Thomas M, Winter S, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 *in vitro* and *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jun;91(6):1044-52. doi: 10.1038/clpt.2011.336.
19. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004 Aug;14(8):523-5. doi: 10.1097/01.fpc.0000114762.78957.a5.
20. Леонова М.В., Гайсенко О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. *Consilium Medicum*. 2018; 20(10):20-28. [Leonova MV, Gaysenok OV, Leonov AS. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):2028. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.10.20-28.
21. Maslub MG, Daud NAA, Radwan MA, et al. CYP3A4*1B and CYP3A5*3 SNPs significantly impact the response of Egyptian candidates to high-intensity statin therapy to atorvastatin. *Eur J Med Res*. 2024 Nov 10;29(1):539. doi: 10.1186/s40001-024-02109-7.
22. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Sep;16(9):809-822. doi: 10.1080/17425255.2020.1801634.
23. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jul;92(1):112-7. doi: 10.1038/clpt.2012.57.
24. Kondža M, Bojić M, Tomić I, et al. Characterization of the CYP3A4 Enzyme Inhibition Potential of Selected Flavonoids. *Molecules*. 2021 May 19;26(10):3018. doi: 10.3390/molecules26103018.
25. Chuma M, Nakamoto A, Bando T, et al. Association Between Statin Use and Daptomycin-related Musculoskeletal Adverse Events: A Mixed Approach Combining a Meta-analysis and a Disproportionality Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 12;75(8):1416-1422. doi: 10.1093/cid/ciac128.