



Клинический случай

ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА И ФЕНОФИБРАТА НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ PPARG И PPARGA У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ

**БАБАК О.Я.*, МЯСОЕДОВ В.В., МОЛОДАН В.И., ГАПОНОВА О.Г., ПРОСОЛЕНКО К.А.,
МОЛОДАН Д.В., ЧИРВА О.В.,**

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Получена 30/01/2016; принята к печати 15/01/2016

РЕФЕРАТ

Целью исследования было определение влияния розувастатина и фенофибрата на эхокардиографические и биохимические показатели эндотелиальной реактивности в зависимости от полиморфизма генов PPARG и PPARGA у больных гипертонической болезнью с ожирением.

Было обследовано 352 пациента, из которых 332 – с гипертонической болезнью I-II стадии, I-2 степени и ожирением, составившие опытную группу и группа контроля, состоящая из 20 практически здоровых лиц. В сыворотке крови обследованных пациентов определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, мочевой кислоты, С реактивного белка и иммунореактивного инсулина. Изучение полиморфизма генов PPARG и PPARGA проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. Исследование сосудодвигательной функции эндотелия производилось на ультразвуковом диагностическом комплексе Vivid-3 по методике D.Celermajer с определением поток-опосредованной дилатации и индекса пикового кровотока. В свою очередь опытная группа была подразделена на 2 подгруппы, из которых 172 больных получали лечение розувастатином в дозе 5-40 мг/сут, а 160 – фенофибрат в дозе 200 мг/сут.

В результате проведенного исследования было выявлено достоверное снижение гиперлипидемии, показателей инсулинорезистентности и системного воспаления в обеих группах, а также взаимная корреляция этих показателей. Оба препарата достоверно повышали уровень постишемической гиперемии (показатели поток-опосредованной дилатации и индекса пикового кровотока). Лучшая эффективность лечения была выявлена у лиц с генотипом Pro12Ala/Ala12Ala полиморфизма гена PPARG на фоне лечения розувастатином и с генотипом Leu162Leu полиморфизма гена PPARGA в группе, получавшей фенофибрат.

Таким образом, можно заключить, что розувастатин и фенофибрат имеют положительное влияние на гиперлипидемию и инсулинорезистентность у больных гипертонической болезнью с ожирением. Также доказана зависимость эффективности лечения от полиморфизма генов: для PPARG в плане лечения более благоприятным выявился генотип Pro12Ala/Ala12Ala, а для PPARGA – Leu162Leu.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелий, розувастатин, фенофибрат, эндотелий зависящая сосудистая реактивность, полиморфизм генов.

ВВЕДЕНИЕ

Считается установленным, что эндотелиальная дисфункция ухудшает течение гипертонической болезни и вызывает прогрессирование ате-

росклероза у лиц с наличием факторов сердечно-сосудистого риска, в частности ожирения. Главными функциональными последствиями является снижение биодоступности оксида азота (NO), повышение экспрессии цитоадгезивных молекул, а также компонентов, вовлеченных в процессы тромбоза и фибринолиза. Доказана связь эндотелиальной дисфункции с повышением холестерина, липопротеидов низкой плотности, которая

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kharkov National Medical University
Lenin Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine
Tel.: (+38 050) 266 68 35
E-mail: molv1a@narod.ru

сопровождается повышением триглицеридов и инсулинорезистентности [Бочарова К, 2010; Бабак О и соавт., 2011; Коноплева Л, 2011; Беловол А и соавт., 2013]. Разрушительный сосудистый эффект гипертриглицеридемии в основном объясняется преобладанием атерогенных небольших плотных частиц липопротеидов низкой плотности, который для уровня триглицеридов превышает 1,5 ммоль/л [Malik J et al., 2001; Teragawa H et al., 2005; Uenoa H et al., 2011].

Хроническое воспаление сосудистой стенки также имеет связь с эндотелиальной дисфункцией. При проведении гиполипидемической терапии уровни С-реактивного белка и интерлейкина-6 снижались [Malik J et al., 2001; Huang Y et al., 2003; Teragawa H et al., 2005; Uenoa H et al., 2011].

Вопрос лечения эндотелиальной дисфункции у данного контингента больных остается не до конца выясненным. Есть данные, что статины улучшают эндотелиальную функцию у больных с гиперхолестеринемией [Чазова И и соавт., 2006; Драпкина О и соавт., 2012]. Информация, касающаяся влияния фибратов на улучшение эндотелиальной функции очень скудна и в большинстве относится к популяции больных сахарным диабетом. Недостаточно данных и о влиянии гиполипидемической терапии на эндотелиальную функцию при комбинированной гиперлипидемии. Плейотропное метаболическое действие фенофибрата, опосредованное PPAR α рецепторами, в какой-то степени объясняет влияние препарата на сосудистую реактивность [Malik J et al., 2001; Huang Y et al., 2003; Teragawa H et al., 2005].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой индивидуализированной медицины. Известно, что до 50% неблагоприятных фармакологических реакций (развитие побочных эффектов или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента. Именно поэтому клиническая фармакогенетика позволяет индивидуализацию выбора лекарственных средств и режимов их дозирования на основании изучения генотипа конкретного пациента.

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR α , β/δ , γ), являются ядерными гормональными рецепторами, которые не только контролируют активность многих генов, но и являются центральными регуляторами липидного и углеводного обмена, развития и дифференциации жировой ткани, модуляторами экспрессии генов во многих тканях, включая адипоциты, эпители-

альные клетки, гладкую мускулатуру, эндотелий сосудов и макрофаги. В настоящее время исследуется эффективность агонистов PPAR различного типа (фибратов, глитазонов и глитазаров) в зависимости от полиморфизма генов рецепторов PPAR. Возможность активации PPAR низкомолекулярными лигандами позволяет эффективно воздействовать на эти заболевания [Лупинская З и соавт., 2008; Сидорчук Л, 2009; Беловол А и соавт., 2013; Belfort R et al., 2010]. Успехи, достигнутые в изучении физиологии и патологии PPAR в последние годы, позволяют считать это направление одним из наиболее перспективных в контроле за развитием атеросклероза, эссенциальной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Поэтому проведение молекулярно-генетических исследований для изучения полиморфизма генов, принимающих участие в регуляции углеводного и липидного метаболизма, безусловно, актуальны и необходимы.

Целью исследования было определение влияние розувастатина и фенофибрата на эхокардиографические и биохимические показатели эндотелиальной реактивности в зависимости от полиморфизма генов PPAR γ и PPAR α у больных гипертонической болезнью с ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Контингент обследованных больных и их клиническая характеристика. Работа базируется на результатах обследования 352 пациентов, которые были подразделены на группы. Опытную группу составили 332 больных с гипертонической болезнью I-II стадии, 1-2 степени и ожирением, находившиеся на стационарном лечении в клинике ГУ “Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины”. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, не принимавших никаких лекарственных средств, без факторов кардиоваскулярного риска и сопоставимых по возрасту и полу.

Среди обследованных было 185 (55,72%) мужчин, 147 (44,38%) женщин, средний возраст которых составлял 53,0 \pm 6,5 лет. Масса тела исследуемых составляла – 91,7 \pm 12,0 кг, индекс массы тела – 32,3 \pm 3,9 кг/м². Начальные цифры офисного систолического артериального давления и диастолического артериального давления составляли 161,7 \pm 3,0 и 96,9 \pm 2,5 мм рт. ст. соответственно, частота сокращений сердца – 74,6 \pm 0,7 уд/мин.

Ожирение у пациентов определялось согласно критериям, определенным в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии

2013 [ESH/ESC, 2013]. Анализ данных проводился с учетом нормативных антропометрических величин окружности талии, окружности бедер, уровня глюкозы натощак, величины иммунореактивного инсулина, уровня триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в соответствии с рекомендациями Международной диабетической ассоциации [IDF, 2005].

В исследование не были включены: больные с сахарным диабетом 1 типа, верифицированной симптоматической артериальной гипертонией, клиническими признаками ишемической болезни сердца, сердечной недостаточностью, уровнем офисного артериального давления $>180/110$ мм рт. ст., некомпенсированными заболеваниями печени (при уровне трансаминаз в 3 раза выше нормы), острой или хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина крови >133 мкмоль/л для мужчин и 124 мкмоль/л для женщин), инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, беременностью и лактацией.

Больные гипертонической болезнью были подразделены на 1 и 2 опытные группы в зависимости от назначаемого лечения. Первая опытная группа состояла из 172 больных, которые получали лечение розувастатином в дозе 5-40 мг в сутки, у 130 из этих больных изучалась связь эффективности лечения с полиморфизмом гена PPARG; вторая – из 160 больных и получала лечение фенофибратом 200 мг, у 126 из этих больных изучалась зависимость эффективности лечения от полиморфизма гена PPARA. Все больные на предыдущих этапах лечения получали антигипертензивную терапию телмисартаном в дозе 20-80 мг в сутки. Оценка динамики показателей проводилась через 6 месяцев после терапии.

Лабораторные методы исследования: В сыворотке крови, которая была взята из локтевой вены, после 12-часового голодания, определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, а также мочевой кислоты ферментативным фотоколориметрическим методом с использованием наборов фирмы “Human”, Германия.

Определение содержания С-реактивного белка и иммунореактивного инсулина проводили натощак иммуноферментным методом ELISA с использованием соответствующих наборов реагентов фирмы “DRG-Diagnostics” (США) на иммуноферментном фотоколориметре “Humareader”, фирмы

“Human” (Германия). Согласно нормативам методик, используемых в работе, концентрацию иммунореактивного инсулина натощак считали нормальной, если она не превышала 25 мкЕ/мл. Изучение полиморфизма генов PPARA и PPARG осуществляли на основании данных полимеразной цепной реакции путем рестрикционного анализа и горизонтального электрофореза в агарозном геле.

Инструментальные методы исследования. Исследование сосудисто-двигательной функции эндотелия проводилось методом определения динамики кровотока по плечевой артерии во время реактивной гиперемии. Оценка проводилась на ультразвуковом диагностическом комплексе “Vivid-3” (“General Electric”, США) линейным датчиком 7,5 МГц (разрешение 0,01 мм) по методике, описанной D. Celermajer [Celermajer D et al., 1992]. Больному за сутки до начала теста отменяли все вазоактивные препараты: мочегонные – за 2 суток, амлодипин – за 5 суток. В день исследования пациентам запрещалось употреблять кофе, крепкий чай, спиртные напитки, сигареты. Утром натощак при температуре воздуха $+22^{\circ}\text{C}$ больным проводили сканирование плечевой артерии. Пациент находился в положении лежа в течение 10-15 минут, затем с помощью сосудистого датчика определяли базовый диаметр плечевой артерии в зоне между эндотелием и медии при максимально четком изображении передней и задней стенки сосуда. Параметры настройки сохранялись постоянными на протяжении исследования. Реактивной гиперемии достигали путем накачивания пневматической манжеты до 200 мм рт. ст., наложенной на плечо на 5 минут. Все измерения проводились в диастоле. Измерение диаметра плечевой артерии производили на 80-й секунде после компрессии. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует расширение брахиальной артерии на 10% и более, о дисфункции эндотелия – менее 10%.

Одним из ультразвуковых методов изучения эндотелиальной функции в современной медицине является исследование эндотелийзависимой вазодилатации или поток-зависимой дилатации. Но еще в 2001 году появились данные, подтверждающие высокую репрезентативность и чувствительность такого параметра, как максимальная скорость кровотока (мл/мин), или индекс пикового кровотока [Malik J et al., 2001]. Было доказано, что индекс пикового кровотока тесно коррелирует с изменениями кровотока, индуцированными интраартериальной инфузией ацетилхолина (метод, который широко используется при оценке

эндотелиальной функции). В отличие от поток-опосредованной дилатации, параметры кровотока отражают “среднюю” сосудистую реактивность относительно большей доли артериальной сети [Malik J et al., 2001; Furuhashi M et al., 2002].

Кровоток измеряли в покое и сразу после снятия манжеты, как среднее значение трех сердечных циклов (за исключением первого, обычно деформированного цикла). Индекс пикового кровотока в ранней постшемический период вычисляли как интеграл скорости кровотока, умноженный на плоскость поперечного сечения сосуда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows на основе созданной нами электронной базы данных. Перед статистической обработкой проводили оценку соответствия полученных данных нормальному закону распределения случайных величин. В подавляющем большинстве случаев полученные результаты не соответствовали закону нормального, или гауссовского распределения, поэтому в работе использовали непараметрические критерии. Для групп вычисляли средние значения показателей и их стандартные ошибки ($M \pm m$, где M – средняя величина, m – ее стандартная ошибка). Для сравнения средних величин использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (r). Вероятность изменений показателей до и после лечения оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона для зависимых выборок. Достоверными считали результаты, для которых уровень значимости p не превышал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковые характеристики эндотелиальной функции. Нормальные значения ультразвуковых индексов базировались на результатах обследования контрольной группы. В группе здоровых добровольцев индексы сосудистой реактивности считались для эндотелийзависимой вазодилатации – $4,75 \pm 2,52\%$, для индекса пикового кровотока – $896,3 \pm 35,6$ мл/мин.

ТАБЛИЦА 1.

Изменения ультразвуковых параметров сосудистой реактивности после лечения фенофибратом и розувастатином

Показатели	До	После	p
Группа лечившаяся фенофибратом			
Эндотелий зависимая дилатация (%)	$2,26 \pm 0,9$	$2,98 \pm 0,8$	$< 0,05$
Индекс пикового кровотока (мл/мин)	$448,0 \pm 8,9$	$546,1 \pm 11,0$	$< 0,01$
Группа лечившаяся розувастатином			
Эндотелий зависимая дилатация (%)	$2,19 \pm 0,6$	$2,87 \pm 0,9$	$< 0,05$
Индекс пикового кровотока (мл/мин)	$453,2 \pm 9,3$	$570,0 \pm 11,7$	$< 0,01$

Результаты исследований показаны в таблице 1. Различий между эффектами препаратов на ультразвуковые параметры обнаружено не было. Было выявлено достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации на фоне лечения этими препаратами. Следует отметить, что после лечения наблюдались достоверные изменения индекса реактивной гиперемии: индекс пикового кровотока достоверно повышался после лечения как розувастатином, так и фенофибратом.

ТАБЛИЦА 2.

Изменения биохимических параметров после лечения фенофибратом и розувастатином

Показатели	Группа фенофибрата		Группа розувастатина	
	Исходный уровень	После лечения	Исходный уровень	После лечения
C-реактивный белок (мг/л)	$11,9 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,09^{**}$	$10,8 \pm 0,13$	$8,9 \pm 0,12$
Инсулинемия (мкЕ/мл)	$18,2 \pm 1,2$	$12,9 \pm 0,72^*$	$17,7 \pm 2,0$	$16,5 \pm 0,82$
Мочевая кислота (ммоль/л)	$418 \pm 2,05$	$308 \pm 6,0^*$	$411 \pm 2,21$	$387 \pm 8,2$
Триглицериды (ммоль/л)	$2,01 \pm 0,04$	$1,52 \pm 0,10^{**}$	$2,10 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,04^{**}$
Холестерин (ммоль/л)				
Общий	$5,75 \pm 0,16$	$4,64 \pm 0,09^{**}$	$5,96 \pm 0,12$	$3,44 \pm 0,05^{***}$
Липопротеидов низкой плотности	$3,76 \pm 0,10$	$3,05 \pm 0,06$	$3,39 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,05^{***}$
Липопротеидов высокой плотности	$1,06 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,06^{**}$	$1,19 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,02$
Липопротеиды невысокой плотности	$4,7 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,01^{***}$	$4,8 \pm 0,04$	$2,3 \pm 0,09^{***}$

ПРИМЕЧАНИЕ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Биохимические параметры. Результаты биохимического анализа показаны в таблице 2. В понижении сыровоточных уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина нелипопротеидов низкой плотности преобладающей была эффективность розувастатина по сравнению с фенофибратом. Одновременно необходимо отметить, что в понижении сыровоточных триглицеридов и повышении холестерина липопротеидов высокой плотности фенофибрат был более эффективным. Оба препарата снижали уровень С-реактивного белка и инсулинемии. Однако в случае фенофибрата это снижение было достоверно значительным.

Подтверждением литературных данных о коррекции системного воспаления с помощью фенофибрата явилось определение влияния инсулина на С-реактивный белок явилось. Так, в одном исследовании было описано, что у инсулинорезистентных больных с метаболическим синдромом без диабета фенофибрат достоверно снижал уровень высокочувствительного С-реактивного белка на $49,5 \pm 8\%$ ($p=0,005$), а также интерлейкина-6 на $29,8 \pm 7\%$ ($p=0,03$) по сравнению с плацебо [Binggeli C et al., 2003]. Согласно данным других авторов, фенофибрат как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях также обладал способностью корректировать инсулинорезистентность [Florez J et al., 2007, Li P et al., 2010]. Однако существующие сведения о снижении инсулинемии противоречивы.

Корреляция биохимических параметров и индексов сосудистой реактивности. До лечения возможных корреляционных связей обнаружено

не было. В результате анализа эффективности лечения фенофибратом была выявлена значительная корреляция между уменьшением инсулинемии и улучшением обоих показателей сосудистой реактивности (табл. 3). На фоне лечения розувастатином индекс пикового кровотока достоверно улучшался в обратную пропорциональную зависимость от изменений общего холестерина, а эндотелий зависимая вазодилатация имела аналогичную зависимость от суммарных показателей холестерина нелипопротеидов высокой плотности.

Исследование эффективности лечения в зависимости от полиморфизма генов. В группе розувастатина у 130 больных изучали эффективность терапии в зависимости от генотипов полиморфизма гена PPARG. При проведении динамического изучения показателей структурно-функционального состояния эндотелия у носителей генотипа Pro12Ala/Ala12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG установлено более отчетливое положительное влияние проведенного лечения, чем у носителей генотипа Pro12Pro, что свидетельствовало о генетически детерминированном более направленном патогенетическом влиянии предложенной схемы терапии. Однако при их сопоставлении у носителей генотипов Pro12Pro и Pro12Ala/Ala12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG наблюдались определенные различия (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, в обеих подгруппах изменения показателей после лечения были достоверными, однако значения ультразвуковых параметров состояния эндотелия у больных с генотипами Pro12Ala/Ala12Ala после лечения достоверно превышали таковые у больных с генотипом

ТАБЛИЦА 3.

Корреляция между биохимическими и сосудистыми эффектами при лечении фенофибратом и розувастатином (по Спирмену)

Показатели	Индекс пикового кровотока		Эндотелий зависимая вазодилатация	
	Фенофибрат	Розувастатин	Фенофибрат	Розувастатин
С-реактивный белок (мг/л)	0,22	-0,29	0,18	0,23
Инсулинемия (мкЕ/мл)	-0,56*	-0,37	-0,40*	0,18
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,24	0,15	0,04	0,05
Триглицериды (ммоль/л)	-0,24	-0,26	-0,30	0,29
Холестерин (ммоль/л)				
Общий	0,27	-0,42*	0,32	-0,43*
Липопротеидов низкой плотности	0,32	-0,02	0,41	0,45*
Липопротеидов высокой плотности	0,06	0,08	-0,29	0,17
Липопротеиды невысокой плотности	0,05	-0,5	0,22	0,38*

ПРИМЕЧАНИЕ: * – достоверная корреляция ($p < 0,05$); $p > 0,05$ в остальных случаях

ТАБЛИЦА 4.

Изменения ультразвуковых параметров сосудистой реактивности

Показатели	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	p ₁
Лечение розувастатином в зависимости от полиморфизма гена <i>PPARG</i>							
	Pro12Pro (n=28)			Pro12Ala/Ala12Ala (n=102)			
ИПК (мл/мин)	448,5±19,8	492,3±18,2	<0,05	458,6±10,2	587,5±14,3	<0,01	<0,001
ЭЗВД (%)	2,23±1,0	2,76±0,9	<0,05	2,17±0,6	3,15±0,7	<0,001	<0,01
Лечение фенофибратом в зависимости от полиморфизма гена <i>PPARA</i>							
	Leu162Leu (n=35)			Leu162Val (n=91)			
ИПК (мл/мин)	453,3±12,1	562,1±14,6	<0,01	478,0±10,4	529,3±12,3	<0,05	<0,01
ЭЗВД (%)	2,15±1,0	3,07±0,8	<0,01	2,28±0,7	2,86±0,9	<0,05	<0,01

ПРИМЕЧАНИЕ: ИПК-индекс пикового кровотока; ЭЗВД-эндотелий зависимая вазодилатация, p₁ - разница между генотипами после лечения

Pro12Pro, тогда как исходные показатели не имели достоверных различий. То есть, в случае выявления генотипов Pro12Ala/Ala12Ala результат терапии розувастатином был лучше и обуславливал достоверно большую экспрессивность положительной динамики показателей структурно-функционального состояния эндотелия у больных гипертонической болезнью, в то время как у носителей генотипа Pro12Pro гена *PPARG* результат терапии розувастатином был хуже.

В группе, где лечение проводилось фенофибратом у 126 больных изучали эффективность терапии в зависимости от генотипов полиморфизма гена *PPARA*. У 35 из них диагностирован генотип Leu162Leu, у 91 – Leu162Val. Терапия с использованием фенофибрата индуцировала положительные изменения всех показателей структурно-функционального состояния эндотелия, однако при сопоставлении таких у носителей Leu162Leu и Leu162Val генотипов гена *PPARA* также наблюдались определенные различия: показатели структурно-функционального состояния эндотелия у носителей генотипа Leu162Leu были лучше, чем у носителей генотипа Leu162Val. То есть, аналогично полиморфизму гена *PPARG*, в обеих подгруппах изменения показателей после лечения были достоверными, но примечателен тот факт, что у больных с генотипом Leu162Leu терапия фенофибратом имела большую эффективность, хотя этот генотип встречался значительно реже.

Таким образом, розувастатин по сравнению с фенофибратом оказывал достоверный понижающий эффект на уровень общего холестерина и холестерина нелипопротеидов высокой плотности, а фенофибрат больше способствовал понижению

уровня триглицеридов, С-реактивного белка и повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Фенофибрат также уменьшал проявления инсулинемии, хотя достоверной разницы между фенофибратом и розувастатином по влиянию на этот показатель не было.

Несмотря на различные метаболические эффекты препаратов, их влияние на сосудистую реактивность было одинаковым. Оба препарата достоверно улучшали состояние эндотелия (происходило возрастание эндотелий зависимой дилатации и индекса пикового кровотока).

Следует отметить, что под влиянием фенофибрата отмечалось снижение проявлений хронического воспаления и инсулинорезистентности (динамика С-реактивного белка и уровня инсулина), приводящее к улучшению эндотелиальной функции. В то время как эндотелий протекторное действие розувастатина было больше связано с изменениями уровня липидов (о чем свидетельствует вероятная корреляционная связь между сосудистой реактивностью и уровнями общего холестерина и холестерина нелипопротеидов высокой плотности (p<0,05)).

На фоне лечения розувастатином наибольшая эффективность лечения была зарегистрирована у лиц с генотипом Pro12Ala/Ala12Ala полиморфизма гена *PPARG*, а в группе, получавшей фенофибрат – у лиц с генотипом Leu162Leu полиморфизма гена *PPARA*.

Перспективой дальнейших исследований может стать сравнение параметров эндотелиальной дисфункции и эффективности гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертензией с ожирением и нормальной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак ОЯ, Фадеенко ГД, Мясоедов ВВ. Артериальная гипертензия: патогенез метаболических нарушений и терапевтическая стратегия. Харьков: "Раритеты Украины", 2011. 252 с.
2. Беловол АН, Школьник ВВ, Фадеенко ГД, Твертинов АБ. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография. Тернополь: ТГМУ, 2013. 344 с.
3. Бочарова КА. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью. Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2010; 4(9): 36-40.
4. Драпкина О, Палаткина Л, Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. Врач. 2012; 9: 5-10.
5. Коноплева ЛФ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и методы ее коррекции. Терапия. 2011; 3(56): 26-30.
6. Лупинская ЗА, Зарифьян АГ, Гурович ТЦ, Шлейфер СГ. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
7. Чазова ИЕ, Кухарчук ВВ, Ратова ЛГ, Каминная ВИ. Возможности гипополипидемической терапии больных артериальной гипертензией (по результатам программы "РОЗА" – РОЗу-вастатин у пациентов с Артериальной гипертензией). Системные гипертензии. 2006; 2: 4.
8. Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(2): 829-836.
9. Binggeli CI, Spieker LE, Corti R., et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? J Am Coll Cardiol. 2003; 42(1): 71-77.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch MM., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340(8828): 1111-1115.
11. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013; 31(10): 1925-1938.
12. Florez JC, Jablonski KA, Sun MW., et al. Effect of the type 2 diabetes-associated PPRG P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. J Clin Endocrinol Metabol. 2007; 92(4): 1502-1509.
13. Furuhashi M, Ura N, Murakami H., et al. Fenofibrate improves insulin sensitivity in connection with intramuscular lipid content, muscle fatty acid-binding protein, and β -oxidation in skeletal muscle. J Endocrinol. 2002; 174(2): 321-329.
14. Huang Y, Dai G, Feng Z., et al. Effect of micronized fenofibrate on vascular endothelial function in patients with hypertriglyceridemia. Chin Med J. (Engl). 2003; 116(11): 1767-1769.
15. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 diabetes. Brussels: 2005; 2(4): 23-26.
16. Li P, Shibata R, Maruyama S., et al. Fenofibrate promotes ischemia-induced revascularization through the adiponectin-dependent pathway. Am J Physiol Endocrinol Metabol. 2010; 299(4): E560-E566.
17. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D., et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidemia (fenofibrate versus atorvastatin trial – FAT). Cardiovasc Res. 2001; 52(2): 290-298.
18. Sydorochuk LP. [Polymorphism of five genes, intima-media complex and endothelial dysfunction in five patients with arterial hypertension] [Published in Ukrainian]. Ukrainian therapeutic journal. 2009; 1: 76-84.
19. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K., et al. Relationship between Endothelial Function in the Coronary and Brachial Arteries. Clin Cardiol. 2005; 28(10): 460-466.
20. Uenoa H, Saitoha Y, Mizutaa M., et al. Fenofibrate ameliorates insulin resistance, hypertension and novel oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. Obes Res & Clin Pract. 2011; 5(4): e267-360.