

Л.М. Стрільчук, О.Й. Комариця  
Львівський національний  
медичний університет ім. Данила  
Галицького

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ МУТАЦІЙ ГЕНІВ ТРАНСПОРТЕРІВ ХОЛЕСТЕРИНУ В РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ: ПОГЛЯД КЛІНІЦИСТІВ

**Резюме.** Практичні лікарі недостатньо обізнані з генетичними мутаціями транспортерів холестерину (ХС), що впливають на стратегію медикаментозного лікування багатьох пацієнтів. З метою оцінки сучасних поглядів на роль мутацій генів транспортерів ХС — протеїну Німана — Піка (ПНП) та ABCG5/G8 — у розвитку кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушень проведено огляд літератури в базі Pubmed. Встановлено, що майже половина випадків ішемічної хвороби серця (ІХС) мають генетичні аномалії — передусім локусів транспортерів ХС — NPC1L1, ABCG5/G8, а також PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R та LDLR, кожен з яких має множинні нуклеотидні поліморфізми, що утруднює використання їх у клініці. Генетично детерміновані вищі рівні печінкового Х-рецептора та фарнезоїд Х-рецептора в периферійних мононуклеарах і знижена кількість дуоденального ПНП викликають стеатоз печінки, а інші зміни транспортерів ХС асоціюються з більшим вірусним ураженням печінки. Мутації генів обох транспортерів ХС (NPC1L1 та ABCG8) достовірно пов'язані з холестазом та холелітазом. **Висновки.** Ураження серця (ІХС, артеріальна гіпертензія, кардіопатії), печінки (стеатоз), жовчного міхура (холестероз, поліпи, холелітаз) розвиваються за участю величезної кількості спільних генетично зумовлених змін білків-транспортерів ХС — активації/пригнічення ПНП та АТФ-зв'язувальних транспортерів ABCG5/G8. Розуміння генетичних основ хвороб важливе для профілактики, прогнозу та лікування кардіоваскулярних та гепатобіліарних патологій, тісно пов'язаних між собою.

**Ключові слова:** транспортер холестерину, протеїн Німана — Піка, мутації генів, кардіоваскулярні ураження, гепатобіліарні порушення.

Ураження серця (ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), кардіоміопатії), печінки (неалкогольний стеатогепатит), жовчного міхура (ЖМ) (холестероз, поліпи ЖМ, холецистит, холелітаз), підшлункової залози (стеатоз, панкреатит) є мультифакторними хворобами, що розвиваються під впливом спільних чинників ризику, модифікованих і немодифікованих, до яких можна віднести і генетично зумовлені розлади ліпідного метаболізму [1]. Рівень холестерину (ХС) в організмі залежить від його синтезу, катаболізму, біліарної екскреції та кишкової абсорбції з їжі та жовчі [2], у яких важливу роль відіграють транспортери ХС — протеїн Німана — Піка (ПНП, Niemann — Pick C1 Like 1 protein, NPC1L1) та два гетеродимери АТФ-зв'язувальних транспортерів G5 і G8 (ABCG5/G8). Мутації генів транспортних білків ХС можуть бути спільним генетичним підґрунтям для виникнення так званих «хвороб стилю життя» — сладжу та холелітазу, атеросклеротичного ураження судин та різних

кардіоміопатій, неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу підшлункової залози, цукрового діабету та ожиріння, АГ [2], однак лікарі недостатньо обізнані з тим механізмом, що впливає на стратегію медикаментозного лікування таких пацієнтів.

**Мета:** оцінити сучасні погляди на роль мутацій генів транспортерів ХС — протеїну ПНП та ABCG5/G8 у розвитку кардіоваскулярних і гепатобіліарних порушень.

## Матеріали та методи

Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed за ключовими словами: «Niemann-Pick C1 Like 1 protein», «NPC1L1», «ABCG5/G8» + «cardiovascular diseases», «biliar disorders», «cholelithiasis», «non-alcoholic steatohepatitis», «steatosis», де було знайдено понад тисячу джерел, з яких обрані ті, які відповідали меті.

## Результати та їх обговорення

Аналіз літератури щодо субстратів генетичних аномалій при кардіоваскулярних та

© Л.М. Стрільчук, О.Й. Комариця

гепатобіліарних хворобах показав, що такими спільними генетичними механізмами їх розвитку можуть бути зміни генів, що кодують білки-транспортери ХС — ПНП та АТФ-зв'язувальні протеїни ABCG5/G8, відповідальні за захоплення ХС ентероцитами з просвіту кишківника, гепатоцитами із системної циркуляції та виділення його до жовчі [3]. Патологічним вважається як підвищення захоплення ХС із кишок, що призводить до гіперліпідемії та атеросклерозу, так і підвищення захоплення ліпідів гепатоцитами, що призводить до стеатозу печінки, а також збільшення виведення його до жовчі, що зумовлює холелітіаз.

ПНП кодується локусом на 7-й хромосомі й забезпечує гепатоентеральну циркуляцію ХС шляхом регуляції його везикулярного ендоцитозу в ентероцити кишківника [3, 4] та гепатоцити, біліарну екскрецію, а також транспорт альфа-токоферолу до клітин. Зміни цього білка-транспортера є патогенетичною основою хвороб серця, печінки та ЖМ, але кількість таких генетичних аномалій є величезною. Генні мутації ПНП активно вивчаються впродовж останніх років, однак думки науковців та клініцистів поки що не однакові. Протеїн-транспортер ABCG5/G8 є напів-транспортером, який, навпаки, обмежує кишкову абсорбцію та посилює біліарну екскрецію ХС; міститься в тканинах печінки, тонкої та товстої кишки. Кодуючий ген даного транспортера локалізований на 2-й хромосомі.

Порушення активності ПНП відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних хвороб (табл.). Вважається, що майже половина випадків ІХС мають в основі генетичні аномалії [5], зокрема, на 2, 7 та 9-й хромосомах [6]. За останні 10 років знайдено понад 175 генетичних локусів, які асоціюються із циркуляцією ліпідів крові, серед яких одні є специфічними лише для одних ліпідних фракцій, а інші — для усіх (зокрема, SUGP1, ZPR1, TRIB1, HERPUD1 та FADS1) [7]. Дослідження GWAS (Genome-wide Association Studies) показали, що пов'язаними з ІХС виявились понад 50 генних локусів, із них найбільш вагомо — 25 локусів, зокрема NPC1L1, ABCG5-G8, HMGCR, PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R та LDLR. Це обґрунтувало доцільність застосування препаратів для впливу на відомі генні мішені, наприклад статинів — на HMGCR, моноклональних антитіл — на PCSK9, езетимібу — на NPC1L1.

A. Muendlein та співавт. (2015) проаналізували вплив 34 однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генного локусу ПНП на наявність коронарного атеросклерозу та кардіоваскулярних подій серед 984 пацієнтів європеїдної раси з ангіографічно підтвердженим діагнозом ІХС і виявили достовірні асоціації з кардіоваскулярними подіями у 24 локусів. За їхніми даними, найбільший вплив мав ОНП rs55837134 (навіть після

**Таблиця. Генетичні аномалії транспортерів ХС та клінічні прояви**

| Генетичні аномалії                                                                                                                                                                     | Джерело |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Пов'язані з кардіоваскулярними проявами</b>                                                                                                                                         |         |
| 24 різних однонуклеотидних поліморфізмів генного локусу NPC1L1 асоціюються з кардіоваскулярним ризиком, особливо rs55837134                                                            | [8]     |
| У гомозиготних носіїв мінорних алелей чотирьох ділянок гена NPC1L1 (–18A>C, 1679C>G, V1296V та U3_28650A>G) спостерігалися на 2-8% вищі рівні ХС ЛПНЩ та збільшений вихідний ризик ІХС | [9]     |
| Певні мутації гена NPC1L1 супроводжуються меншим ризиком ІХС                                                                                                                           | [2]     |
| <b>Пов'язані з ураженнями печінки та ЖМ</b>                                                                                                                                            |         |
| G-алель гена g1679C>G (rs2072183) асоціюється з ЖКХ та нижчою експресією NPC1L1 у печінці                                                                                              | [10]    |
| В осіб із холелітіазом мають місце мутації 19H гена ABCG8 і меншою мірою гена NPC1L1 у локусах rs41279633, rs17655652, rs2072183, rs217434 та rs2073548                                | [11]    |
| 48 мутацій генів ABCB4, ABCB11, ATP8B1, SLC4A2 та GPBAR1 пов'язані з внутрішньопечінковим холестазом і холелітіазом                                                                    | [12]    |
| GCKR rs1260326: T>C, TTC39B rs686030: C>A, ABCG8 rs4953023: G>A, ABCG8 rs4299376: G>T, ABCG5 rs6544718: T>C та ABCG5 rs6720173: G>C асоціювалися із хворобами ЖМ                       | [13]    |
| <b>Пов'язані з кардіоваскулярними та біліарними проявами одночасно</b>                                                                                                                 |         |
| ABCG5/8 зменшує ймовірність ІМ, але збільшує ризик холелітіазу                                                                                                                         | [14]    |

Примітка. ХС ЛПНЩ — ХС ліпопротеїнів низької щільності; ЖКХ — жовчнокам'яна хвороба; ІМ — інфаркт міокарда.

стандартизації за віком, статтю, загальним ХС, ХС ЛПНЩ (ХС ліпопротеїнів низької щільності) та іншими факторами кардіоваскулярного ризику) [8]. За іншими даними, у європейців — гомозиготних носіїв мінорних алелей чотирьох ділянок гена ПНП (–18A>C, 1679C>G, V1296V та U3\_28650A>G) спостерігалися на 2-8% вищі рівні ХС ЛПНЩ та збільшений вихідний ризик ІХС порівняно з гомозиготними носіями звичних алелей через зміни у всмоктуванні ХС [9]. Ще одні автори зазначають, що в носіїв інакших мутацій гена ПНП ризик ІХС був, навпаки, меншим [2], що, імовірно, пов'язано з кодуванням як структури, так і функції ПНП. Отже, генетично зумовлене посилення всмоктування ХС із кишківника за участю ПНП призводить до підвищення вмісту ХС та його атерогенних фракцій у крові, відкладання в стінках судин і мононуклеарах, які перетворюються на піністі клітини, формування атеросклеротичних бляшок із погіршенням кровопостачання й розвитком клінічних проявів атеросклеротичних хвороб.

Підвищення захоплення ХС та зменшення його біліарного виведення внаслідок змін ПНП можуть створювати генетичне підґрунтя для розвитку жирової хвороби печінки. Описано, що за умов неалкогольного стеатогепатиту в периферійних мононуклеарах були вищими рівні печінкового Х-рецептора (LXR) та фарнезоїд Х-рецептора (FXR), а кількість дуоденального ПНП

була зниженою порівняно з особами без даного захворювання. До того ж вміст дуоденального ПНП корелював з експресією LXR на мононуклеарах [15]. В експерименті показано, що висока експресія печінкового ПНП на тлі високожирової дієти дуже швидко викликала стеатоз печінки, який міг бути не тільки попереджений, а й повністю виликаний застосуванням езетимібу [16]. Крім простого відкладення жиру, генетичні місценс-мутації генів ПНП призводять і до внутрішньопечінкового холестазу, який ще більше поглиблює внутрішньоклітинні зміни гепатоцитів. Зокрема, аналіз 48 варіантів генів ABCB4, ABCB11, ATR8B1, SLC4A2 та GPBAR1 показав, що 25 із них асоціювались із внутрішньопечінковим холестазом [12]. Цікаво, що генетичні варіанти гена ПНП асоціювались не лише із стеатозом та холестазом, а й з частішими та більш вираженими ураженнями за умов інфікування вірусом гепатиту С, що також корелювало з біохімічними характеристиками таких пацієнтів [17].

Третім органом-мішенню, на який впливає генетично змінена активність ПНП, є ЖМ. Мутації генів обох транспортерів ХС відіграють провідну роль у патогенезі біліарних порушень. Показано, що в осіб, у яких упродовж 10 років спостереження розвинулись камені ЖМ, мали місце мутації 19H гена ABCG8 і меншою мірою — гена ПНП у локусах rs41279633, rs17655652, rs2072183, rs217434 та rs2073548 [11]. У жінок із холелітазом печінкова експресія ПНП була знижена, вміст ХС у жовчі — збільшений [10], а незалежна від статі експресія ПНП у слизовій оболонці травного тракту — збільшена [18]. Двадцять п'ять варіантів генів ABCB4, ABCB11, ATR8B1, SLC4A2 та GPBAR1 були пов'язані з холелітазом [12].

J. Wu та співавт. (2016) порівняли ОНП гена ПНП і його експресію в біоптатах печінки пацієнтів із холелітазом та здорових осіб і встановили, що алель G гена g1679C>G (rs2072183) істотно асоціювався з холелітазом: у носіїв цього алеля експресія ПНП у печінці супроводжувалась істотно вищими показниками вмісту ХС у жовчі та індексу насичення жовчі ХС [10]. За непрямыми ознаками автори також припустили, що носійство G-алеля асоціюється з посиленою абсорбцією ХС. На думку інших дослідників, знижена печінкова експресія ПНП може призводити до збільшеної біліарної секреції ХС, що створює умови для його преципітації [19].

B.K. Lauridsen та співавт. (2015) встановили, що певні варіанти гена, який кодує ПНП, супроводжуються збільшенням ризику симптоматичного холелітазу на 22% передусім у жінок [4]. Генотипування понад 15 тис. жінок європеїдної раси показало, що з холелітазом були істотно пов'язані місценс-мутації GCKR rs1260326: T>C, TTC39B rs686030: C>A, ABCG8 rs4953023: G>A,

ABCG8 rs4299376: G>T, ABCG5 rs6544718: T>C та ABCG5 rs6720173: G>C [13].

Ці дані свідчать про роль ПНП у стимуляції літогенезу, шляхами якої можуть виступати посилене захоплення ХС ентероцитами з просвіту кишечника та посилене захоплення ХС гепатоцитами з крові, що спричиняє жировий гепатоз, який практично завжди є супутником кардіоваскулярних хвороб.

Місценс-мутації навіть одного гена можуть викликати різні зміни. Зокрема, певні генетичні варіації ПНП асоціюються зі зменшенням ризику ішемічних атеросклеротичних уражень судин та збільшенням ризику холелітазу [4,14], як і генетичні варіації іншого транспортера ХС — ABCG5/8, пов'язані з нижчим рівнем ХС ЛПНЩ, що зменшує ризик інфаркта міокарда, але збільшує ризик жовчнокам'яної хвороби [14]. Однак вже не підлягає сумніву те, що кардіоваскулярні та гепатобіліарні порушення мають в основі генетично зумовлені зміни білкових транспортерів ХС.

Отже, у пацієнтів із кардіоваскулярними хворобами та гепатобіліарними ураженнями спостерігаються генетично зумовлені підвищення активності ПНП та/або зниження ABCG5/8, що не лише пояснює спільні ланки патогенезу цих станів, а й відкриває перспективи для симптоматичної корекції. Безумовно, генетичні поліморфізми не підлягають корекції, однак фармакологічний вплив на активність білків-транспортерів ХС можливий. Станом на сьогодні наявний єдиний інгібітор активності ПНП — езетиміб, який зменшує абсорбцію ХС ентероцитами та не впливає на виведення ХС у жовч. Пригнічення активності ПНП езетимібом приводить до зниження вмісту ХС ЛПНЩ [3]. Серед науковців існувала думка, що лікування езетимібом здатне провокувати утворення жовчних каменів шляхом пригнічення печінкової експресії ПНП, однак дослідження не виявили різниці в частоті літогенезу через 6 міс. [20] та навіть упродовж 6 років спостереження (дослідження IMPROVE-IT) [21]. До того ж у невеликій групі хворих із холелітазом 30-денне лікування езетимібом навіть знижувало вміст ХС у жовчі [22]. Тобто, езетиміб не впливає на виведення ХС у жовч і потенційно запобігає утворенню жовчних каменів шляхом зниження біодоступності ХС кишкового походження для печінки та десатурації жовчі [23]. Такий ефект езетимібу подібний до певних генетичних варіацій ПНП, пов'язаних зі зниженням ризику ІХС [4]. Важливо, що носійство G-алеля гена ПНП супроводжується посиленою відповіддю на езетиміб порівняно з гомозиготними за звичним алелем особами [24].

Таким чином, новочасні досягнення в галузі генетики здатні виявити біологічні механізми, що лежать в основі розвитку кардіоваскулярних хвороб і гепатобіліарних уражень, а також

пропонують нові терапевтичні мішені для впливу лікарських препаратів та інтервенційних стратегій. Розуміння генетичних основ хвороб володіє великим потенціалом для створення ефективних стратегій профілактики, прогнозу та лікування серцево-судинних хвороб і патологічних станів гепатобілярної системи.

### Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Майже половина випадків ІХС характеризуються генетичними аномаліями передусім локусів транспортерів ХС — NPC1L1, ABCG5/G8, а також PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R та LDLR, кожен з яких має множинні нуклеотидні поліморфізми, що утруднює використання їх у клініці.
2. Генетично детерміновані вищі рівні печінкового Х-рецептора (LXR) та фарнезоїд Х-рецептора

(FXR) у периферійних мононуклеарах і знижена кількість дуоденального ПНП викликають стеатоз печінки, а інші зміни транспортерів ХС асоціюються також із більшим ураженням печінки при вірусних гепатитах.

3. Мутації генів обох транспортерів ХС (NPC1L1 та ABCG8) достовірно пов'язані з холестазом та холелітазом.
4. Ураження серця (ІХС, АГ, кардіоміопатії), печінки (стеатоз), ЖМ (холестероз, поліпи, холелітаз) розвиваються за участю величезної кількості спільних генетично зумовлених змін білків-транспортерів ХС — активації/пригнічення протеїну Німана — Піка (NPC1L1) та АТФ-зв'язувальних транспортерів (ABCG5/G8).
5. Розуміння генетичних основ хвороб важливе для профілактики, прогнозу та лікування кардіоваскулярних і гепатобілярних патологій, тісно пов'язаних між собою.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

### Список використаної літератури

1. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease // *Lancet*. — 2006. — 368 (9531). — P. 230-9.
2. Yamanashi Y., Takada T., Suzuki H. Associations between Lifestyle-Related Diseases and Transporters Involved in Intestinal Absorption and Biliary Excretion of Cholesterol // *Biol. Pharm. Bull.* — 2018. — 41 (1). — P. 1-10. DOI: 10.1248/bpb.b17-00690.
3. Pirillo A., Catapano A.L., Norata G.D. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Inhibition and Cardiovascular Diseases // *Curr. Med. Chem.* — 2016. — 23 (10). — P. 983-99. DOI: 10.2174/0929867323666160229114111.
4. Lauridsen B.K., Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease // *Eur. Heart. J.* — 2015. — 36 (25). — P. 1601-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv108.
5. Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention // *J. Intern. Med.* — 2015. — 278 (5). — P. 433-46. DOI: 10.1111/joim.12407.
6. Joseph P.G., Pare G., Asma S., Engert J.C., Yusuf S., Anand S.S. Impact of a Genetic Risk Score on Myocardial Infarction Risk Across Different Ethnic Populations // *Can. J. Cardiol.* — 2016. — 32 (12). — P. 1440-1446. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.05.014.
7. Van der Laan S.W., Harshfield E.L., Hemerich D., Stacey D., Wood A.M., Asselbergs F.W. From lipid locus to drug target through human genomics // *Cardiovasc. Res.* — 2018 Jul 15. — 114 (9). — P. 1258-1270. DOI: 10.1093/cvr/cvy120.
8. Muendlein A., Leiberer A., Saely C.H., Rein P., Zanolini D., Kinz E., Brandtner E.M., Fraunberger P., Drexel H. Common single nucleotide polymorphisms at the NPC1L1 gene locus significantly predict cardiovascular risk in coronary patients // *Atherosclerosis*. — 2015. — 242 (1). — P. 340-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.011.
9. Polisecki E., Peter I., Simon J.S., Hegele R.A., Robertson M., Ford I., et al. Genetic variation at the NPC1L1 gene locus, plasma lipoproteins, and heart disease risk in the elderly // *Journal of lipid research*. — 2010. — 51 (5). — P. 1201-7. DOI: 10.1194/jlr.P001172.
10. Wu J., Cui W., Cai Q., Fei J., Zhang S.D., Han T.Q., Hu H., Jiang Z.Y. The NPC1L1 Polymorphism 1679C>G Is Associated with Gallstone Disease in Chinese Patients // *PLoS One*. — 2016. — 11 (1). — P. e0147562. DOI: 10.1371/journal.pone.0147562.
11. Nissinen M.J., Pitkanen N., Simonen P., Gylling H., Viikari J., Raitakari O., Lehtimäki T., Juonala M., Pakarinen M.P. Genetic polymorphism of sterol transporters in children with future gallstones // *Dig. Liver. Dis.* — 2018. — 50 (9). — P. 954-960. DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.007.
12. Huynh M.T., Nguyen T.-T., Grison S., Lascols O., Fernandez E., Barbu V. Clinical characteristics and genetic profiles of young and adult patients with cholestatic liver disease // *Revista Española De Enfermedades Digestivas*. — 2019. — 111. PMID: 31538484.
13. Rodriguez S., Gaunt T.R., Guo Y. Lipids, obesity and gallbladder disease in women: insights from genetic studies using the cardiovascular gene-centric 50K SNP array // *European journal of human genetics*. — 2016. — 24 (1). — P. 106-12. DOI: 10.1038/ejhg.2015.63.
14. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — 63 (20). — P. 2121-2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.055.
15. Ahn S.B., Jun D.W., Jang K., Lee B.H., Shin K.J. Duodenal Niemann-Pick C1-like 1 expression was negatively correlated with liver X receptor expression in nonalcoholic fatty liver disease // *Korean J. Intern. Med.* — 2019. — 34 (4). — P. 777-784. DOI: 10.3904/kjim.2017.100.
16. Toyoda Y., Takada T., Umezawa M., Tomura F., Yamanashi Y., Takeda K., Suzuki H. Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery // *FASEB Bioadv.* — 2019. — 1 (5). — P. 283-295. DOI: 10.1096/fba.2018-00044.
17. Zhang A.M., Zhang C.L., Song Y., Zhao P., Feng Y., Wang B., Li Z., Liu L., Xia X. Genetic variations of the NPC1L1 gene associated with hepatitis C virus (HCV) infection and biochemical characteristics of HCV patients in China // *Int. J. Infect. Dis.* — 2016. — 53. — P. 6-11. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.10.007.
18. Jiang Z.Y., Jiang C.Y., Wang L., Wang J.C., Zhang S.D., Einarsson C., et al. Increased NPC1L1 and ACAT2 expression in the jejunal mucosa from Chinese gallstone patients // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2009. — 379 (1). — P. 49-54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.11.13.

19. Jungst D., Gussmann E., Zundt B., Meyer G., Jungst C., Del Pozo R., et al. Solubility of cholesterol in the crystal-free gallbladder bile of gallstone patients // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. — 2004. — 144 (3). — P. 134-40.
20. Stein A., Hermoni D., Elis A., Konikoff F.M. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis // *World journal of gastroenterology*. — 2012. — 18 (40). — P. 5789-92. DOI:10.3748/wjg.v18.i40.5789.
21. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *The New England journal of medicine*. — 2015. — 372 (25). — P. 2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489.
22. Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N., Uribe M., Wang D.Q. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. — 2008. — 134 (7). — P. 2101-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.011.
23. Portincasa P., Wang D.Q. Effect of Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption on the Prevention of Cholesterol Gallstone Formation // *Med. Chem.* — 2017. — 13 (5). — P. 421-429. DOI: 10.2174/1573406413666170209122851.
24. Pisciotto L., Fasano T., Bellocchio A., Bocchi L., Sallo R., et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients // *Atherosclerosis*. — 2007. — 194 (2). — P. e116-22.

Надійшла до редакції 03.09.2020 р.

## ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN GENES OF CHOLESTEROL TRANSPORTERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR AND HEPATOBILIARY DISORDERS: CLINICAL PHYSICIANS' POINT OF VIEW

L.M. Strilchuk, O.M. Komarytsya

### Abstract

Physicians often lack knowledge in the field of genetic mutations in genes of cholesterol (Ch) transporters, which influence the strategy of pharmacological treatment of many patients. With the aim of estimation modern points of view on the role of mutations in genes of Ch transporters, namely, Niemann — Pick protein (NPP) and ABCG5/G8, in the development of cardiovascular and hepatobiliary disorders we made a search in Pubmed database. It was revealed that almost a half of cases of ischemic heart disease (IHD) is characterized by genetic anomalies, firstly, in locuses of Ch transporters — NPC1L1, ABCG5/G8, and also PCSK9, APOB, KCNK5, LPL, HMGCR, CETP, TRIB1, ABO, PMAIP1-MC4R and LDLR, each of which has multiple nucleotid polymorphisms. The latter fact challenges its usage in practice. Genetically determined higher levels of liver X-receptor and farnesoid X-receptor in peripheral mononuclears together with decreased amount of duodenal NPP lead to liver steatosis, whereas other genetic changes of Ch transporters are associated with more significant viral injury of liver in case of hepatitis. Mutations of genes of both Ch transporters (NPC1L1 and ABCG8) are significantly associated with cholestasis and cholelithiasis. Conclusions. Disorders of heart (IHD, arterial hypertension, cardiomyopathies), liver (steatosis) and gallbladder (cholesterosis, polyps, cholelithiasis) develop with a huge amount of genetically determined changes of Ch-transporting proteins, namely, activation/inhibition of NPP and ATP-binding transporters ABCG5/G8. Understanding of genetic background of diseases is important for prevention, prognosis and treatment of cardiovascular and hepatobiliary pathological conditions, which are tightly connected.

**Keywords:** cholesterol transporter, Niemann — Pick protein, genetic mutations, cardiovascular disorders, hepatobiliary disorders.