

**Фармакогенетические предикторы, ассоциированные со сниженным риском развития кашля на фоне приема эналаприла****И.В. Сычев<sup>1</sup>✉, Н.П. Денисенко<sup>2</sup>, А.А. Качанова<sup>2</sup>, А.В. Лапштаева<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>2</sup>, Л.Н. Гончарова<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>2</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

**Аннотация.** В настоящее время широкая распространенность кашля на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – от 3,8 до 48 % по данным различных исследований – является одной из главных причин значительного снижения качества жизни пациентов и дальнейшего прекращения приема препарата. Цель данного исследования – выявить фармакогенетические предикторы, которые ассоциированы со сниженным риском развития нежелательной реакцией (НР) в виде сухого кашля на прием иАПФ, в частности эналаприла. В данное исследование вошло 217 пациентов с диагнозом «Первичная артериальная гипертензия», принимавших эналаприл. Данные пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа (основная) – 104 пациента без развития нежелательной реакции на фоне приема эналаприла и 2 группа (контрольная) – 113 человек с возникновением кашля на фоне приема эналаприла. Всем пациентам проведено фармакогенетическое тестирование. При проведении анализа распределения частот полиморфизмов rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена *ACE*, rs1799722 гена *BDKRB2* и rs62151109 гена *CLASP1* не были выявлены различия между изучаемыми группами с отсутствием у пациентов НР и наличием сухого кашля на фоне приема эналаприла. Выявлена статистически значимая ассоциация между отсутствием НР и наличием у пациентов генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283, генотипа GG гена *ABO* rs8176746 и rs495828.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, эналаприл, кашель, нежелательная реакция, гипертоническая болезнь, фармакогенетические маркеры

**Финансирование.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания: «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально-значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР №121110800062-6)

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-109-116>**Pharmacogenetic predictors associated with reduced risk of secondary to enalapril cough****I.V. Sychev<sup>1</sup>✉, N.P. Denisenko<sup>2</sup>, A.A. Kachanova<sup>2</sup>, A.V. Lapshtaeva<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>2</sup>, L.N. Goncharova<sup>1</sup>, K.B. Mirzaev<sup>2</sup>, D.A. Sychev<sup>2</sup>**<sup>1</sup>N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Abstract.** Currently, the wide prevalence of the development of secondary to ACEIs cough (3.8 to 48 % based on different findings) is one of the core causes of the dramatic impairment of the patients' quality of life, followed by drug discontinuation. The study had the purpose of revealing the pharmacogenetic predictors associated with the reduced risk of the dry cough AEs secondary to ACEIs, in particular enalapril. The study involved 217 patients with the diagnosis of "essential arterial hypertension", who took enalapril. The patients were assigned to 2 groups: Group 1 (study group): 104 patients without secondary to enalapril adverse drug reactions; and Group 2 (control group): 113 patients with secondary to enalapril cough. All the patients underwent pharmacogenetic testing. The analysis of the distribution of frequencies of the polymorphisms rs4149056 of gene *SLCO1B1*, rs4459610 of gene *ACE*, rs1799722 of gene *BDKRB2*, and rs62151109 of gene *CLASP1* has revealed no differences between the group without adverse drug reactions and that with secondary to enalapril dry cough. The study has revealed a statistically significant association between the absence of adverse drug reactions and the presence of the genotype AG of gene *SLCO1B1* rs2306283, genotype GG of gene *ABO* rs8176746 and rs495828.

**Keywords:** ACE inhibitors, enalapril, cough, adverse drug reaction, hypertensive disease, pharmacogenetic markers

**Funding.** This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation. The subject of the state assignment: "New pharmacogenetic biomarkers for the safety of pharmacotherapy of certain socially significant diseases"(EGISU R&D No.121110800062-6)

© Сычев И.В., Денисенко Н.П., Качанова А.А., Лапштаева А.В., Абдуллаев Ш.П., Гончарова Л.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., 2023

© Sychev I.V., Denisenko N.P., Kachanova A.A., Lapshtaeva A.V., Abdullaev Sh.P., Goncharova L.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A., 2023

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) являются одними из передовых препаратов в составе клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи больным гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в Российской Федерации [1, 2, 3].

Наиболее частой нежелательной реакцией (НР) у пациентов, которые получают терапию иАПФ, является сухой кашель, где согласно результатам проведенных ранее исследований, его частота составляет от 3,8 до 48 % [4]. Развитие иАПФ-ассоциированного кашля является основной причиной отмены препарата данной группы из медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [4].

В настоящее время изучение фармакогенетических маркеров для разработки персонализированного подхода при применении иАПФ ведется в двух направлениях – это поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием НР в виде сухого кашля, а также индентификация фармакогенетических предикторов, связанных с низким риском возникновения данной НР [5, 6, 7, 8, 9]. Ввиду крайне малого количества исследований в данной области является актуальной идентификация фармакогенетических предикторов, которые связаны с низким риском развития кашля на фоне приема иАПФ.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить фармакогенетические предикторы, которые ассоциированы со сниженным риском развития НР в виде сухого кашля на прием иАПФ, в частности эналаприла.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 663 пациентов с диагнозом «Первичная артериальная гипертония», принимающих эналаприл по данным амбулаторного приема с анализом **амбулаторных карт**. С учетом критериев включения и невключения в исследование вошло 217 пациентов. Из них 37 (17,05 %) мужчин, средний возраст которых составил  $(65,62 \pm 8,64)$  года и 180 (82,95 %) женщин со средним возрастом  $(64,97 \pm 8,11)$  года. Диапазон возраста больных составил от 42 до 78 лет, средний возраст  $(65,08 \pm 8,18)$  года.

Диагноз ГБ был установлен на основании критериев Российских клинических рекомендаций [1].

Критерии включения: больные гипертонической болезнью 2–3-й стадии (ГБ), *принимавшие эналаприл*.

*Критерии невключения:* пациенты с пороками сердца, миокардитами, вторичными формами артериальной гипертонии, с перенесенной тромбоэмболией легочной артерии и инфекционными эндокардитом, с острым инфарктом миокарда и декомпенсированной

хронической сердечной недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой.

С учетом поставленной цели исследования, пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа (основная) – это группа, в которую вошли 104 (46,42 %) пациента без развития НР на фоне приема эналаприла; 2-я группа (контрольная) – это лица с возникновением кашля на фоне приема эналаприла в количестве 113 человек (50,45 %).

В группу 1 вошло 83 (79,8 %) женщины, средний возраст которых составил  $(65,2 \pm 8,74)$  года, и 21 (20,2 %) мужчина, средний возраст  $(66,65 \pm 7,32)$  года. В группу 2 вошло 97 (85,8 %) женщин и 16 (14,2 %) мужчин, у которых средний возраст составил  $(64,78 \pm 7,56)$  и  $(64,25 \pm 10,22)$  года соответственно.

Всем пациентам было проведено общеклиническое стандартное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнез жизни и имеющихся заболеваний, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные методы обследования: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиограммы сердца (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ), суточного мониторирования артериального давления (СМАД), холтеровского мониторирования ЭКГ. Измерение «офисного» артериального давления (АД) проводилось аускультативным методом в положении сидя трехкратно с интервалом в 1–2 минуты. Для выявления разницы АД между руками провели измерение на обеих руках.

Группы были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам, уровню систолического и диастолического АД, стадии ГБ, продолжительности заболевания, доле пациентов с достигнутыми целевыми значениями АД, частоте встречаемости ишемической болезни сердца, наличию хронической сердечной недостаточности I–IIa стадии, гемодинамическим параметрам (показатели ЭХО-КГ и СМАД), основным показателям лабораторных методов исследования (общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи).

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом медицинского института Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева (протокол № 9 1 от 23.12.2020 г.). Каждый участник исследования дал письменное информированное добровольное согласие на проведение обследования до включения в исследование.

Молекулярно-генетическое исследование. Всем участвовавшим в исследовании пациентам с целью изучения носительства полиморфизмов генов, вероятно ассоциированных со сниженным риском развития НР

в виде кашля при приеме эналаприла, было проведено молекулярно-генетическое исследование.

С учетом данных специализированного ресурса PharmGKB, для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны следующие полиморфизмы генов-кандидатов: rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs2306283 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена *ACE*, rs495828 гена *ABO*, rs8176746 гена *ABO*, rs1799722 гена *BDKRB2*, rs62151109 гена *CLASP1*.

Генотипирование. Материалом для генетического исследования послужила венозная кровь, собранная с помощью вакуумной системы VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Хранение цельной крови и выделенной ДНК осуществлено при температуре минус 80 градусов по Цельсию, транспортировка при -20 °C. Носительство выбранных полиморфизмов генов было определено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе CFX96 TouchReal-Time PCR DetectionSystem (Bio-RadLaboratories, Inc., USA).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0.

Качественные показатели отражены в виде абсолютных величин (*n*) и процентных долей (%). Распределение

частот генотипов исследованных фармакогенетических маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Для выявления различий при распределении частот изучаемых полиморфизмов между группами и оценки их статистической значимости использован критерий  $\chi^2$ , а при малом количестве наблюдений рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки уровня взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен расчет отношения шансов (OR) развития события с 95%-м доверительным интервалом (CI). Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для группы обследованных без НР и группы лиц с развитием НР в виде кашля на фоне приема эналаприла, в зависимости от изучаемых полиморфизмов генов, была проведена проверка соотношения фактических частот генотипов с ожидаемыми согласно равновесию Харди – Вайнберга, где не было выявлено статистически значимых отклонений.

С учетом полученных данных, у пациентов обеих групп были применены мультипликативная и общая модель наследования, более подробно представленные в табл. 1, 2.

Таблица 1

Распределение частот аллелей изучаемых генов между основной и контрольной группой согласно мультипликативной модели наследования

Ген	Аллели	Группа 1 частоты ( <i>n</i> = 104)	Группа 2 частоты ( <i>n</i> = 113)	$\chi^2/p$	OR	
					знач.	95 % CI
SLCO1B1*5 rs4149056	C	0.216	0.221	0.02/0.9	0.97	0.62–1.53
	T	0.784	0.779		1.03	0.65–1.62
SLCO1B1 rs2306283	A	0.538	0.588	1.10/0,29	0.82	0.56–1.19
	G	0.462	0.412		1.23	0.84–1.79
ACE rs4459610	A	0.438	0.447	0.04/0.84	0.96	0.66–1.41
	T	0.563	0.553		1.04	0.71–1.52
ABO rs495828	G	0.832	0.726	7.02/0.008	1.87	1.17–2.98
	T	0.168	0.274		0.54	0.34–0.85
ABO rs8176746	G	0.865	0.770	6.57/0.01	1.92	1.16–3.18
	T	0.135	0.230		0.52	0.31–0.86
BDKRB2rs1799722	C	0.481	0.540	1.51/0.22	0.79	0.54–1.15
	T	0.519	0.460		1.27	0.87–1.85
CLASP1 rs62151109	C	0.962	0.978	0.99/0.32	0.57	0.18–1.76
	T	0.038	0.022		1.77	0.57–5.49

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; *p* – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2

**Распределение частот генотипов и анализ отношения шансов изучаемых генов между основной и контрольной группой согласно общей модели наследования**

Ген	Генотипы	Группа 1 (n = 104) N (%)	Группа 2 (n = 113) N (%)	$\chi^2$	p	OR	
						значение	95 % CI
SLCO1B15 rs4149056	C/C	5 (4,8)	4(3,5)	–	0.740*	1.38	0.36–5.27
	C/T	35 (33,7)	42 (37,2)	0.292	0.589	0.86	0.49–1.50
	T/T	64 (61,5)	67 (59,3)	0.114	0.736	1.10	0.64–1.89
SLCO1B1 rs2306283	A/A	23 (22,1)	41 (36,3)	5.228	0.023	0.50	0.27–0.91
	A/G	66 (63,5)	51 (45,1)	7.322	0.007	2.11	1.22–3.64
	G/G	15 (14,4)	21 (18,6)	0.678	0.411	0.74	0.36–1.52
ACE rs4459610	A/A	21 (20,2)	28 (24,8)	0.652	0.420	0.77	0.40–1.46
	A/T	49 (47,1)	45 (39,8)	1.173	0.279	1.35	0.79–2.31
	T/T	34 (32, 7)	40 (35,4)	0.176	0.675	0.89	0.51–1.56
ABO rs495828	G/G	69 (66,4)	57 (50,4)	5.625	0.018	1.94	1.12–3.35
	G/T	35 (33,6)	50 (44,3)	2.551	0.111	0.64	0.37–1.11
	T/T	0	6 (5,3)	–	–**	–	–
ABO rs8176746	G/G	80 (76,9)	67 (59,3)	7.704	0.006	2.29	1.27–4.13
	G/T	20 (19,2)	40 (35,4)	7.076	0.008	0.43	0.23–0.81
	T/T	4 (3,9)	6 (5,3)	–	0.750*	0.71	0.20–2.60
BDKRB2 rs1799722	C/C	20 (19,2)	28 (24,8)	0.968	0.326	0.72	0.38–1.38
	C/T	60 (57,7)	66 (58,4)	0.011	0.916	0.97	0.57–1.67
	T/T	24 (23,1)	19 (16,8)	1.337	0.248	1.48	0.76–2.91
CLASP1 rs62151109	C/C	96 (92,3)	108 (95,6)	–	0.395*	0.56	0.18–1.76
	C/T	8 (7,7)	5 (4,4)	–	0.395*	1.80	0.57–5.69
	T/T	0	0	–	–**	–	–

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона; \*p – value соответствует точному критерию Фишера; \*\* не рассчитано в связи с отсутствием событий в одной из групп.

При анализе распределения частот генотипов было выявлено, что в группе пациентов без развития НР на прием эналаприла достоверно чаще встречался генотип A/G гена *SLCO1B1* rs2306283 ( $\chi^2 = 7.322$ ,  $p = 0.007$ ), генотип G/G гена *ABO* rs495828 ( $\chi^2 = 5,625$ ,  $p = 0.018$ ), а также генотип G/G гена *ABO* rs8176746 ( $\chi^2 = 7.704$ ,  $p = 0.006$ ), относительно группы пациентов с развитием кашля на фоне приема эналаприла. Также у пациентов, носителей генотипа A/G гена *SLCO1B1* rs2306283, шанс развития НР в виде кашля на прием эналаприла был в 2,1 раза ниже (OR = 2.11, 95 % CI = 1.22–3.64) относительно носителей генотипов A/A и G/G. Носители генотипа G/G гена *ABO* rs495828 имели шанс развития НР в 1,9 раза ниже (OR = 1,94, 95 % CI = 1.12–3.35), в отличие от носителей генотипов G/T и T/T. Пациенты, у которых был выявлен генотип G/G гена *ABO* rs8176746, имели шанс развития кашля на фоне

приема эналаприла в 2,3 раза ниже относительно носителей генотипов G/T и T/T (табл. 2).

Также был проведен субанализ ассоциации генотипов в объединенных группах (гетерозиготы + гомозиготы по полиморфизму против гомозигот без полиморфизма) с частотой развития кашля на фоне приема эналаприла (табл. 3).

Выявлено, что у носителей G/G+A/G по гену *SLCO1B1* rs2306283 НР в виде кашля на фоне приема эналаприла наблюдалась в 2 раза реже по сравнению с пациентами, которые являлись носителями генотипа A/A (OR = 2.01, 95 % CI = 1.10–3.66). В объединенной группе GG + GT по гену *ABO* rs495828 шанс отсутствия развития кашля на фоне приема эналаприла составил 12,6, относительно пациентов, носителей TT, но 95 % CI не достиг статистической значимости для данного показателя (OR = 12.64, 95 % CI = 0.70 – 227.17).

Таблица 3

Распределение частот в объединенных группах (гетерозиготы + гомозиготы по полиморфизму против гомозигот без полиморфизма) между основной и контрольной группой

Ген	Генотипы	Группа 1 (n = 104) ча- стоты	Группа 2 (n = 113) частоты	$\chi^2$	p	OR	
						значение	95 % CI
SLCO1B1*5rs4149056	C/C+C/T	0.385	0.407	0.11	0.74	0.91	0.53–1.57
	T/T	0.615	0.593			1.10	0.64–1.89
	T/T+C/T	0.952	0.965	0.22	0.64	0.73	0.19–2.78
	CC	0.048	0.035			1.38	0.36–5.27
SLCO1B1 rs2306283	A/A+A/G	0.856	0.814	0.68	0.41	1.35	0.66–2.79
	G/G	0.144	0.186			0.74	0.36–1.52
	G/G+A/G	0.779	0.637	5.23	0.02	2.01	1.10–3.66
	A/A	0.221	0.363			0.50	0.27–0.91
ACE rs4459610	A/A+A/T	0.673	0.646	0.18	0.67	1.13	0.64–1.98
	T/T	0.327	0.354			0.89	0.51–1.56
	T/T+A/T	0.798	0.752	0.65	0.42	1.30	0.69–2.47
	A/A	0.202	0.248			0.77	0.40–1.46
ABO rs495828	G/G+G/T	1.000	0.947	5.68	0.02	12.64	0.70–227.17
	T/T	0.000	0.053			0.08	0.00–1.42
	T/T+G/T	0.337	0.496	5.63	0.02	0.52	0.30–0.89
	G/G	0.663	0.504			1.94	1.12–3.35
ABO rs8176746	G/G+G/T	0.962	0.947	0.26	0.61	1.40	0.38–5.11
	T/T	0.038	0.053			0.71	0.20–2.60
	T/T+G/T	0.231	0.407	7.70	0.006	0.44	0.24–0.79
	G/G	0.769	0.593			2.29	1.27–4.13
BDKRB2 rs1799722	C/C+C/T	0.769	0.832	1.34	0.25	0.67	0.34–1.32
	T/T	0.231	0.168			1.48	0.76–2.91
	T/T+C/T	0.808	0.752	0.97	0.33	1.38	0.72–2.65
	C/C	0.192	0.248			0.72	0.38–1.38
CLASP1 rs62151109	C/C+C/T	1.000	1.000	0.00	1	0.92	0.02–46.82
	T/T	0.000	0.000			1.09	0.02–55.24
	T/T+C/T	0.077	0.044	1.03	0.31	1.80	0.57–5.69
	C/C	0.923	0.956			0.56	0.18–1.76

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали, что ген транспортера растворенных веществ 1B1 (*SLCO1B1*) посредством синтеза белка OATP1B1 отвечает за транспорт в печени лекарственных препаратов, в связи с чем оказывает влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов. Ранее в исследовании Jian-Quan Luo et al. была изучена связь между

генетическим полиморфизмом генов *SLCO1B1* rs4149056 и *SLCO1B1* rs2306283 с кашлем, вызванным эналаприлом, в китайской популяции [5]. Результаты данного исследования показали, что у пациентов, носителей аллеля Т по гену *SLCO1B1* rs4149056, в 2 раза реже развивался кашель на фоне приема эналаприла, в свою очередь у пациентов, носителей

генотипа ТТ, риск развития кашля был снижен относительно пациентов, имеющих генотип СС. В свою очередь генотип GG по гену *SLCO1B1* rs2306283 был ассоциирован с низким риском развития кашля на фоне приема эналаприла. Выполненный в ходе проведенного нами исследования анализ распределения частот генотипов выявил статистически значимое влияние носительства генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283 на сниженный риск развития сухого кашля на фоне приема эналаприла. В случае с генетическим полиморфизмом гена *SLCO1B15* rs4149056 ассоциации с низким риском развития кашля на фоне приема эналаприла выявлено не было.

Полиморфизм гена ACE rs4459610 в настоящее время остается малоизученным. Ранее в исследовании Sergio Mas Herrero et al., при изучении гена ACE в позиции rs4459610, было выявлено, что пациенты с носительством аллеля А в 3 раза чаще встречались в группе контроля относительно пациентов с кашлем на фоне приема иАПФ, в связи с чем автором исследования было высказано предположение о защитных свойствах полиморфизма гена ACE rs4459610 от развития иАПФ-индуцированного кашля [6]. Наряду с этим, в нашем исследовании значимой ассоциации полиморфизма гена ACE в позиции rs4459610 с развитием НР на эналаприл в виде кашля выявлено не было.

Также имеются единичные сообщения о том, что полиморфизмы гена *ABO* тесно связаны с активностью АПФ и воспалением, которые играют важную роль в патогенетическом механизме индуцированного ингибитором АПФ кашля. Ранее, Luo и соавт. было проведено исследование, где была изучена ассоциация полиморфизмов гена *ABO* с эналаприл-индуцированным кашлем у китайских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [7]. Было выявлено, что пациенты, носители генотипа ТТ по гену *ABO* rs49585828, имели риск развития НР в виде кашля на прием эналаприла в 2,69 раза больше относительно пациентов, носителей генотипов GT и GG, которые имели низкий риск развития НР. Также авторами была выявлена взаимосвязь между генотипом ТТ по гену *ABO* rs8176746 и низким риском развития НР на прием эналаприла относительно генотипов TG и TT. Наряду с этим, в проведенном нами исследовании получены данные, что у пациентов носителей генотипа GG по генам *ABO* rs8176746 и *ABO* rs49585828 наблюдался более низкий риск развития НР в виде кашля при приеме эналаприла, в то время как в ранее проведенных исследованиях не было выявлено ассоциации данных полиморфизмов с низким риском развития НР. Дальнейшее изучение полиморфизмов гена *ABO* позволит более точно определить генотипы, обладающие возможными защитными свойствами в отношении развития кашля на фоне приема эналаприла.

Имеющиеся данные исследований, посвященных изучению влияния носительства полиморфных вариантов гена рецептора 2 к брадикинину *BDKRB2* на возникновение иАПФ-ассоциированных НР, в настоящее время носят неоднозначный характер. Так, например, Shotaro Mukae и соавт. при изучении полиморфизма гена *BDKRB2* rs1799722 выявили значимую ассоциацию носительства генотипа ТТ с иАПФ-индуцированным кашлем [8]. Однако в исследовании Sergio Mas Herrero и соавт. связи между указанным полиморфизмом и развитием иАПФ индуцированным кашлем выявлено не было [6]. В результате проведенного нами исследования, при анализе распределения частот полиморфизма гена *BDKRB2* rs1799722, не было выявлено связи между носительством генотипов у пациентов и развитием НР в виде кашля.

Ген *CLASP1* кодирует цитоплазматический линкер-ассоциированный белок 1, который функционирует как стабилизатор микротрубочек. Согласно имеющимся данным, микротрубочки стабилизируют и координируют движение ресничек эпителия дыхательных путей, отвечающих за работу мукоцилиарного транспорта. Ранее, Pär Hallberg и соавт. изучили взаимосвязь между полиморфизмами гена *CLASP1* (rs62151109, rs62151096, rs62151095, rs80302665, rs62151111, rs116103984, rs114161971, rs116033006) и развитием кашля на фоне приема иАПФ, где все указанные полиморфизмы были ассоциированы с развитием данного НР [9]. Наибольшая связь была выявлена с полиморфизмом гена *CLASP1* rs62151109, где носители генотипа СС имели высокий риск развития НР в виде кашля на прием иАПФ относительно носителей генотипа ТТ, ассоциированные с низким риском развития кашля. Проведенное нами исследование не выявило статистически значимой связи полиморфизма гена *CLASP1* rs62151109 для сравниваемых групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении сравнительного анализа распределения частот полиморфизмов rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена ACE, rs1799722 гена *BDKRB2* и rs62151109 гена *CLASP1*, не были выявлены различия между группами пациентов с отсутствием НР и наличием сухого кашля на фоне приема эналаприла.

В то же время была выявлена статистически значимая ассоциация между отсутствием НР и наличием у пациентов генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283, генотипа GG гена *ABO* rs8176746 и rs495828. Кроме того, выявлена взаимосвязь между носителями полиморфизма G/G+A/G по гену *SLCO1B1* rs2306283 и отсутствием НР в виде кашля на фоне приема эналаприла. Дальнейшее изучение генетических полиморфизмов у пациентов, принимающих иАПФ позволит

определить возможные предикторы, которые будут снижать риск развития иАПФ-индуцированного кашля.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;3(25):149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):311–374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):201–250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
4. Vukadinović D., Vukadinović A.N., Lavall D. et al. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;3(105):652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
5. Luo J.Q., He F.Z., Wang Z.M. et al. SLC01B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Scientific reports*. 2015;5(26):1–9. doi: 10.1038/srep17253.
6. Mas S., Gassò P., Alvarez S., et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 gene. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;9(21):531–538. doi: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
7. Luo J.Q., He F.Z., Luo Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;6(24):306–313. doi: 10.1097/FPC.0000000000000050.
8. Mukae S., Itoh S., Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *Journal of human hypertension*. 2002;12(16):857–863. doi: 10.1038/sj.jhh.1001486.
9. Hallberg P., Persson M., Axelsson T. et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017;3(18):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Информация об авторах

Иван Витальевич Сычев – аспирант кафедры факультетской терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; [sychev\\_iv@bk.ru](mailto:sychev_iv@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Наталья Павловна Денисенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, заместитель директора научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, России, Россия; [natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Анастасия Алексеевна Качанова – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [aakachanova@yandex.ru](mailto:aakachanova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

### REFERENCES

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;3(25):149–218. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Tereshchenko S.N., Galiavich A.S., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 11(25):311–374. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Stable ischemic heart disease. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;11(25):201–250. (In Russ.) doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
4. Vukadinović D., Vukadinović A.N., Lavall D. et al. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;3(105):652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
5. Luo J.Q., He F.Z., Wang Z.M. et al. SLC01B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Scientific reports*. 2015;5(26):1–9. doi: 10.1038/srep17253.
6. Mas S., Gassò P., Alvarez S., et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 gene. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;9(21):531–538. doi: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
7. Luo J.Q., He F.Z., Luo Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;6(24):306–313. doi: 10.1097/FPC.0000000000000050.
8. Mukae S., Itoh S., Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *Journal of human hypertension*. 2002;12(16):857–863. doi: 10.1038/sj.jhh.1001486.
9. Hallberg P., Persson M., Axelsson T. et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017;3(18):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.

*Анна Васильевна Лапштаева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсами клинической иммунологии и аллергологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; av\_lapshtaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

*Шерзод Пардабоевич Абдуллаев* – кандидат биологических наук, заведующий отделом молекулярной медицины научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

*Людмила Николаевна Гончарова* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; glnsm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>

*Карин Бадавиевич Мирзаев* – доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

*Дмитрий Алексеевич Сычев* – доктор медицинских наук, профессор, академик, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Статья поступила в редакцию 11.07.2023; одобрена после рецензирования 16.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Information about the authors**

*Ivan V. Sychev* – Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; [iv\\_sychev@bk.ru](mailto:iv_sychev@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

*Natalia P. Denisenko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

*Anastasia A. Kachanova* – Junior Researcher at the Department of Predictive and Predictive Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

*Anna V. Lapshtaeva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with courses in Clinical Immunology and Allergology, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; av\_lapshtaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

*Sherzod P. Abdullaev* – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Molecular Medicine at the Scientific Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

*Lyudmila N. Goncharova* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; glnsm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>

*Karin B. Mirzaev* – MD, Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

*Dmitry A. Sychev* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

The article was submitted 11.07.2023; approved after reviewing 16.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.