

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200034>

[Оригинальная статья]

Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории

Т.А. Мулерова^{1,2}, Н.И. Морозова³, В.Н. Максимов⁴, М.Ю. Огарков^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;³ЧУЗ «Больница “РЖД-Медицина” г. Новокузнецк», Новокузнецк, Россия;⁴Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

✉ mulerova-77@mail.ru

Аннотация**Цель.** Изучить зависимость эффективности антигипертензивной терапии от полиморфных вариантов генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) у больных артериальной гипертензией (АГ) среди населения Горной Шории.**Материалы и методы.** В условиях экспедиций с 2013 по 2017 г. проведено обследование населения Горной Шории. Включены 1409 человек от 18 лет и старше. Контроль АД проводился в результате офисного измерения согласно стандартным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества артериальной гипертензии (2010 г.). В результате обследования выделены пациенты с АГ для дальнейшего наблюдения (597 человек), нуждающиеся в медикаментозном антигипертензивном лечении. Повторный скрининг проводился через год. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся: регулярный прием назначенного медикаментозного лечения. Обследованы 253 респондента: коренной (156 человек) и некоренной (97 человек) национальности. Всем пациентам проведено стандартное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, лабораторные и инструментальные исследования. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.**Результаты.** Динамическое наблюдение пациентов с АГ установило, что в когорте шорцев достигли целевого уровня артериального давления обладатели гетерозиготного I/D и минорного D/D генотипов гена *ACE*, носители T/C и C/C генотипов гена *AGT* и гомозиготного генотипа A/A гена *AGTR1*, в когорте некоренной национальности – только носители D/D генотипа гена *ACE*.**Заключение.** Выявлены национальные различия в отношении чувствительности фармакологического ответа на лечение, что в очередной раз доказывает важную роль учета этнического фактора в выборе препарата.**Ключевые слова:** этнос, антигипертензивная терапия, эффективность лечения, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.**Для цитирования:** Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 49–54. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200034

Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosteronov system (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria

[Original Article]

Tatyana A. Mulerova^{1,2}, Natalia I. Morozova³, Vladimir N. Maksimov⁴, Mikhail Yu. Ogarkov^{1,2}¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;²Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;³Hospital "Russian Railways – Medicine" of Novokuznetsk, Novokuznetsk, Russia;⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Morozova N.I., Maksimov V.N., Ogarkov M.Yu. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosteronov system (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 49–54. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200034**Abstract****Aim.** To study the dependence of the effectiveness of antihypertensive therapy on the polymorphic variants of candidate genes of the RAAS (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) in patients with hypertension (AH) of the population of Mountain Shoria.**Materials and methods.** In the conditions of the expeditions from 2013 to 2017, the population of Mountain Shoria was surveyed. Included 1409 people 18 years and older. Blood pressure monitoring was carried out as a result of office measurement, according to the standard recommendations of National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). As a result of the survey, patients with AH were identified for further observation (597 people) who need medical antihypertensive treatment. Repeat screening was conducted in a year. The criterion for inclusion in prospective observation of patients with hypertension was: regular intake of prescribed medication. 253 respondents were surveyed: indigenous (156 people) and non-indigenous (97 people) nationality. All patients underwent a standard examination, including the collection of complaints and anamnesis, an assessment of objective status, laboratory and instrumental studies. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) were tested using polymerase chain reaction.**Results.** Dynamic observation of patients with hypertension found that in the cohort of Shors the target level of blood pressure reached the owners of heterozygous I/D and minor D/D genotypes of the *ACE* gene, carriers of T/C and C/C genotypes of the *AGT* gene and the homozygous genotype A/A of the *AGTR1* gene. In the non-indigenous nationality cohort, only carriers of the D/D genotype of the *ACE* gene.**Conclusion.** National differences were identified with respect to the sensitivity of the pharmacological response to treatment, which once again proves the important role of taking into account the ethnic factor in the choice of drug.**Key words:** ethnosc, antihypertensive therapy, treatment efficacy, renin-angiotensin-aldosteronov system.

Введение

Согласно современным представлениям, существенную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) играет наследственная предрасположенность [1]. Ряд факторов, предвещающих роль генетических маркеров развития АГ, уже идентифицирован. В первую очередь к ним относят гены, кодирующие основные компоненты прессорных систем регуляции артериального давления (АД). Ключевую роль в развитии данного заболевания играет патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что вышло основой для создания нескольких групп антигипертензивных препаратов (АГП), обладающих блокирующим действием на ее отдельные компоненты. Однако, несмотря на широкое применение блокаторов РААС в клинической практике, не у всех пациентов удается достичь целевых уровней АД [2].

До сих пор нет четких критериев для прогнозирования ответа на антигипертензивную терапию (АГТ). Исследования последних лет открывают возможности не только для определения ключевых генетических механизмов возникновения болезни, но и прогнозирования эффективности лечения. Учитывая гетерогенный ответ на терапию разными классами АГП, в настоящее время огромное внимание уделяют изучению фармакогенетических аспектов лечения [3, 4]. Индивидуальная реакция на препарат определяется в том числе и генетическими детерминантами. Это связано с тем, что различные полиморфизмы генов, кодирующих белки, определяют особую фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, обуславливающих специфическую фармакологическую реакцию. Изучение эффективности препаратов для лечения АГ с учетом полиморфизмов генов-кандидатов создаст предпосылки для подбора оптимальной терапии и минимизации риска возникновения нежелательных реакций, что может способствовать увеличению приверженности пациентов лечению. Наиболее изученными на сегодняшний день из генов РААС являются гены ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*) и рецептора ангиотензина II (*AGTR1*).

Генетические особенности в значительной мере определяются принадлежностью человека к определенному этносу [5]. Различный ответ на прием лекарственных препаратов у представителей тех или иных национальных когорт является одним из существенных доказательств необходимости учета этногенетических аспектов в экспериментальной медицине и клинической практике [6]. Именно поэтому все чаще проводятся исследования, посвященные генетической составляющей особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний в разных этнических группах.

Цель исследования – изучить зависимость эффективности АГТ от полиморфных вариантов генов-кандидатов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) у больных АГ среди населения Горной Шории.

Материалы и методы

Группой специалистов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово и Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России с 2013 по 2017 г. проведено обследование компактно проживающего взрослого населения (от 18 лет и старше) в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). В исследование сплошным методом из указанных населенных пунктов были включены 1409 человек: шорцев (901 человек) и лиц некоренной национальности (508 человек). Организованная явка жителей на осмотр обеспечивалась местной администрацией. Всем участникам предлагалось дать письменное согласие на участие в исследовании. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол №10 от 10.06.2015).

Шорцами считали потомков лиц, имевших не менее двух поколений предков, проживавших на данной территории. Условием репрезентативности выборки послужила формула, представленная Д. Сепетлиевым (1968 г.), позволяющая установить необходимый объем группы обследованных, что требуется для выявления приемлемой неточности ($p=0,05$): $n=t^2 \times M \times (100-M) / \Delta^2$, где n – значение выборки; t – доверительный коэффициент, приблизительно равный 2 (1,96); M – полученный процент от общего объема обследованных; Δ – размер неточности (5%).

Всем респондентам проведено стандартное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, лабораторные (определение липидных показателей, уровней глюкозы и креатинина крови) и инструментальные (запись электрокардиограммы, проведение эхокардиографии и дуплексного сканирования сонных артерий) исследования. Измерение АД проводилось согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества артериальной гипертензии – ВНОК/РМОАГ (2010 г.). АД определяли при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. либо если обследуемый принимал АГП. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин, при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение. За конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений.

В результате обследования выделены пациенты с АГ для дальнейшего наблюдения (597 человек), нуждающиеся в медикаментозном лечении: среди шорцев – 367 (40,7%) человек, среди некоренного этноса – 230 (45,3%) человек. В представленной выборке ранее АГТ не получали 370 человек: 255 (69,5%) и 115 (50,0%) соответственно. Повторный скрининг среди больных с повышенным АД проводился через год с момента принятия их в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения. Обследованы 253 респондента коренной (156 человек) и некоренной (97 человек) национальности. По возрасту и длительности течения заболевания полученные группы статистически значимо не различались: соответственно $59,4 \pm 13,4$ и $58,6 \pm 12,0$ года ($p=0,609$); $11,0 \pm 6,4$ и $10,0 \pm 6,7$ года ($p=0,597$). В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов с АГ, включенных в исследование с учетом этнической принадлежности.

АГТ назначалась согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.) кардиологом. Использовались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл 5–10 мг; блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – Лозап 50 мг; β -адреноблокаторы – метопролол сукцинат 50–200 мг; антагонисты кальция – амлодипин 5–10 мг; диуретики – Индапамид Ретард 1,5 мг. В когорте шорцев частота приема отдельных групп АГП и их комбинаций составила: монотерапии ИАПФ или БРА – 10,2%; комбинации ИАПФ/БРА и β -адреноблокаторов – 14,0%; комбинации ИАПФ/БРА и антагониста кальция – 15,9%; комбинация ИАПФ/БРА и диуретика – 21,0%; комбинация ИАПФ/БРА, антагониста кальция и диуретика – 25,7%; комбинация ИАПФ/БРА, антагониста кальция, диуретика и β -адреноблокатора – 13,2%. В когорте представителей некоренной национальности указанные показатели соответственно оказались равными – 7,3% ($p=0,495$); 22,9% ($p=0,076$); 19,8% ($p=0,382$); 16,7% ($p=0,106$); 21,2% ($p=0,526$); 12,1% ($p=0,481$). Таким образом, все пациенты с АГ получали ИАПФ или БРА в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.

Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Подробная характеристика гене-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ с учетом этнического фактора
Table 1. Clinical characteristics of patients with arterial hypertension included in the study with consideration of ethnic factor

Факторы риска	Коренное население (n=156)	Некоренное население (n=97)	p
Возраст, лет, M±SD	59,4±13,4	58,6±12,0	0,609
Курение, n (%)	54 (34,6)	28 (28,9)	0,342
ИМТ, кг/м ² , M±SD	25,3±5,1	30,2±6,6	0,0001
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	29 (18,6)	42 (43,3)	0,0001
ОТ, см, M±SD	85,7±11,3	90,7±16,2	0,0001
ОТ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	105 (67,3)	43 (44,8)	0,0004
САД, мм рт. ст., M±SD	158,1,1±21,8	146,7±22,6	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M±SD	91,6±11,9	90,4±15,0	0,473
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,76±1,15	5,91±1,53	0,388
ОХС>5,0 ммоль/л, n (%)	118 (75,6)	75 (77,3)	0,766
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,36±1,01	3,44±1,04	0,599
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	97 (62,2)	62 (63,9)	0,864
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,43±0,51	1,18±0,33	0,0001
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	41 (26,3)	45 (46,4)	0,002
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,62±1,09	2,31±1,81	0,0002
Триглицериды >1,7 ммоль/л, n (%)	50 (32,0)	54 (55,7)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,59±1,29	6,08±2,09	0,037
↑ глюкозы плазмы натощак, n (%)	21 (13,5)	17 (17,5)	0,390
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	15 (9,6)	8 (8,2)	0,690
Сахарный диабет, n (%)	25 (16,0)	19 (19,6)	0,511

Примечание. ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

тического тестирования описана нами ранее [7]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Принадлежность к нормальному закону распределения проверялась путем использования тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали удельный вес (процент) вариантов, определяли среднее арифметическое значение – M и среднее квадратичное (стандартное) отклонение – m. В зависимости от характера распределения для сравнения результатов использовались параметрические (критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В коренной этнической когорте Горной Шории ранее авторами продемонстрирована ассоциация минорного генотипа D/D гена ACE с высоким риском развития АГ (отношение шансов 4,39; 95% доверительный интервал 1,78–10,83; $p = 0,003$) по рецессивному типу наследования [7]. Динамическое наблюдение пациентов с данным заболеванием установило, что достигали целевого уровня АД в когорте шорцев обладатели гетерозиготного I/D и минорного D/D генотипов, в когорте некоренной национальности – носители только D/D генотипа указанного гена (табл. 2). Так, среди шорцев у лиц с генотипами I/D и D/D гена ACE наблюдалось статистически значимое снижение среднего САД со 162,1±19,7 мм рт. ст. при первичном осмотре до 139,3±21,1 мм рт. ст. в динамике ($p = 0,0001$) и со 154,3±21,8 мм рт. ст. до 134,4±17,7 мм рт. ст. ($p = 0,0001$) соответственно. Аналогичные результаты получены в отношении ДАД; у лиц – обладателей генотипа I/D на начало лечения оно составило 95,0±9,4 мм рт. ст., при повтор-

ном обследовании – 82,8±10,8 мм рт. ст. ($p = 0,0001$); с мутантным генотипом D/D – 90,4±10,0 и 81,8±5,2 мм рт. ст. ($p = 0,001$) соответственно. В некоренной этнической когорте среди включенных в исследование респондентов у носителей D/D генотипа наблюдалось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД; цифры АД при первичном осмотре составили 152,1±23,1 и 93,0±14,2 мм рт. ст. и снизились до 140,3±20,9 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и до 84,1±10,2 мм рт. ст. ($p = 0,008$) соответственно.

При обследовании населения Горной Шории в первом периоде исследования ассоциативных связей между полиморфизмом гена AGT и АГ установлено не было в обеих национальных когортах [7]. Обследование пациентов с АГ повторно выявило, что у лиц коренной национальности, носителей минорного генотипа C/C, наблюдалась положительная динамика как по цифрам САД, так и ДАД; снижение со 156,9±21,4 мм рт. ст. до 145,6±19,7 мм рт. ст. ($p = 0,049$) и с 94,5±11,0 до 84,9±9,4 мм рт. ст. ($p = 0,004$) соответственно. У носителей гетерозиготного генотипа T/C выявлена аналогичная закономерность: положительный результат в отношении динамики цифр САД составил 9,9±16,9 мм рт. ст. ($p = 0,045$); в отношении цифр ДАД – 5,8±13,7 мм рт. ст. ($p = 0,037$). У представителей некоренного этноса статистически значимого снижения средних цифр АД в зависимости от полиморфизма указанного гена не выявлено (см. табл. 2).

Первоначальное исследование продемонстрировало predisположенность к АГ носителей прогностически неблагоприятного генотипа C/C гена AGT1 по рецессивному типу наследования и у шорцев (отношение шансов 10,02; 95% доверительный интервал 1,08–93,36; $p = 0,017$) и у лиц некоренной национальности (отношение шансов 26,77; 95% доверительный интервал 2,14–334,52; $p = 0,001$) [7]. При обследо-

Таблица 2. САД и ДАД в динамике у населения Горной Шории в зависимости от полиморфных вариантов генов-кандидатов РААС (ACE, AGT, AGTR1)

Table 2. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure in Mountain Shoriya population depending on candidate genes RAAS polymorphic variants (ACE, AGT, AGTR1)

Этнос	Коренное население (n=156)			Некоренное население (n=97)		
Ген ACE, rs4340						
Генотипы	I/I (n=72)	I/D (n=58)	D/D (n=26)	I/I (n=28)	I/D (n=49)	D/D (n=20)
САД при первичном осмотре	156,5±22,1	162,1±19,7	154,3±21,8	142,9±22,9	137,7±12,5	152,1±23,1
САД при повторном осмотре	153,2±17,6	139,3±21,1	134,4±17,7	143,2±16,4	127,1±10,5	140,3±20,9
Среднее снижение САД	3,4±19,5	22,6±24,8	19,9±13,5	-0,2±19,6	10,7±13,0	10,6±22,7
<i>p</i>	0,382	0,0001	0,0001	0,823	0,061	0,006
ДАД при первичном осмотре	89,2±13,6	95,0±9,4	90,4±10,0	90,4±15,6	93,0±14,2	84,4±12,8
ДАД при повторном осмотре	88,1±8,7	82,8±10,8	81,8±5,2	86,9±7,4	84,1±10,2	80,4±8,1
Среднее снижение ДАД	1,1±12,6	12,0±14,2	8,6±9,6	3,5±15,4	8,8±16,6	4,0±9,3
<i>p</i>	0,603	0,0001	0,001	0,502	0,008	0,228
Ген AGT, rs699						
Генотипы	T/T (n=37)	T/C (n=65)	C/C (n=54)	T/T (n=31)	T/C (n=35)	C/C (n=31)
САД при первичном осмотре	151,2±23,0	155,4±20,0	156,9±21,4	150,5±19,1	151,2±16,8	150,5±19,3
САД при повторном осмотре	144,0±22,8	142,9±17,6	145,6±19,7	140,0±19,6	145,5±18,8	138,1±23,8
Среднее снижение САД	4,1±20,6	9,9±16,9	11,8±25,0	9,5±24,6	5,7±16,7	12,0±24,2
<i>p</i>	0,998	0,045	0,049	0,617	0,724	0,182
ДАД при первичном осмотре	91,3±11,9	90,4±12,0	94,5±11,0	91,8±12,1	90,8±11,9	94,3±13,3
ДАД при повторном осмотре	85,5±9,0	82,9±9,9	84,9±9,4	82,5±5,0	83,9±8,4	82,6±8,5
Среднее снижение ДАД	4,4±12,1	5,8±13,7	9,7±14,8	9,3±26,2	2,8±8,4	12,5±18,1
<i>p</i>	0,181	0,037	0,004	0,618	0,683	0,114
Ген AGTR1, rs5186						
Генотипы	A/A (n=114)	A/C (n=31)	C/C (n=11)	A/A (n=38)	A/C (n=30)	C/C (n=29)
САД при первичном осмотре	154,3±20,8	157,6±22,9	150,2±15,1	150,3±18,3	153,8±19,1	147,3±16,2
САД при повторном осмотре	143,3±18,5	150,3±21,7	136,6±21,5	134,5±21,1	149,5±19,3	137,7±21,7
Среднее снижение САД	9,9±19,9	5,5±17,5	11,8±10,7	12,5±19,8	4,3±25,5	9,2±18,4
<i>p</i>	0,012	0,996	0,371	0,182	0,998	0,371
ДАД при первичном осмотре	91,2±12,8	92,0±9,6	96,4±9,2	90,6±8,4	93,8±15,0	92,9±15,3
ДАД при повторном осмотре	83,8±10,0	85,9±6,8	84,0±10,8	80,0±8,9	82,9±10,7	82,7±5,9
Среднее снижение ДАД	6,7±14,8	3,5±9,2	16,8±6,6	8,7±13,3	8,4±19,6	11,7±20,8
<i>p</i>	0,0005	0,724	0,074	0,289	0,683	0,221

нии населения Горной Шории в динамике установлено, что только у шорцев – носителей гомозиготного генотипа А/А был получен хороший гипотензивный ответ на терапию: снижение САД в среднем на 9,9±19,9 ($p=0,012$) и ДАД на 6,7±14,8 мм рт. ст. ($p=0,0005$). В отношении других генотипов изменения средних уровней АД носили незначимый характер (см. табл. 2).

Динамическое наблюдение пациентов с АГ в Горной Шории показало, что в обеих этнических группах достижение целевого уровня АД определялось полиморфизмом гена ACE. АГТ у шорцев среди гомозигот по аллелю I оказалась неэффективной в 80% случаев ($p=0,0001$). В то же время носительство генотипа I/D гена ACE обуславливало эффективность лечения в 59,6% случаев ($p=0,002$), а носительство мутантного генотипа D/D – в 66,7% случаев ($p=0,005$). У респондентов некоренной национальности среди лиц с гомози-

готным генотипом I/I гена ACE медикаментозная терапия оказалась действенной в 40,9% случаев ($p=0,048$), тогда как обладатели мутантного генотипа D/D лучше отвечали на лечение – целевого уровня АД достигали в 86,7% случаев ($p=0,009$). Эффективность АГТ среди носителей генотипа I/D не имела статистической значимости (в 53,7% случаев, $p=0,606$). При выделении группы пациентов, принимающих блокаторы РААС в виде монотерапии, в когорте шорцев с генотипом I/I достигали целевого уровня АД 27,3% ($p=0,037$), с генотипом I/D – 100,0% ($p=0,059$), с генотипом D/D – 100,0% ($p=0,051$); в когорте некоренной национальности соответственно – 42,9% ($p=0,500$), 50,0% ($p=0,690$), 100,0% ($p=0,049$). В обеих этнических когортах ассоциативных связей между достижением целевого уровня АД и носительством полиморфных маркеров T803C гена AGT и A1166C гена AGTR1 установлено не было.

Обследование пациентов с повышенным уровнем АД в динамике продемонстрировало и этнически обусловленные особенности эффективности АГТ в зависимости от полиморфизма гена *ACE*. Среди носителей гомозиготного генотипа по аллелю I у шорцев в сравнении с лицами некоренной национальности отмечена более низкая способность достигать целевого уровня АД; 20,0% против 40,9% ($p=0,048$). Поскольку все пациенты с АГ получали препараты из группы блокаторов РААС, можно предположить, что в когорте шорцев среди носителей генотипа I/I гена *ACE* эффективность данных лекарственных средств достаточно низка. В связи с этим указанным респондентам необходимо начинать АГТ с препаратов других классов.

Обсуждение

Согласно современным рекомендациям блокаторы РААС являются препаратами 1-й линии при лечении АГ, учитывая их положительные органопротективные свойства и влияние на прогноз [8]. Однако ответная реакция на прием лекарственного препарата может значительно варьировать, что в большей мере обусловлено этногенетической составляющей [6]. С этим связано активное изучение в последние годы ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с эффективностью некоторых классов АГП в разных этнических группах.

В проведенном нами исследовании у населения Горной Шории обеих этнических групп установлена ассоциация между носительством аллеля D гена *ACE* и достижением целевого уровня АД у пациентов, получавших АГТ, где блокаторы РААС использовались либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими препаратами. Этот факт может быть обусловлен повышением концентрации в сыворотке крови ангиотензинпревращающего фермента у носителей I/D и D/D генотипов [9]. Большинство литературных данных также демонстрирует связь более эффективного применения указанной группы лекарственных средств у носителей прогностически неблагоприятных аллельных вариантов генов-кандидатов системы РААС [10–14]. В исследовании F. Heidari и соавт. (2015 г.) на малайской популяции, которое включало 72 пациента с АГ и 72 здоровых респондента, показано, что на фоне терапии ИАПФ в течение 24 нед наблюдался лучший гипотензивный ответ у носителей мутантного генотипа D/D гена *ACE* [10]. Аналогичные результаты получены в работе G. Stavroulakis и соавт. (2000 г.): были обследованы 104 представителя греческой популяции с АГ, не различавшихся по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню АД до лечения. После применения ИАПФ выявлено более значимое снижение систолического и диастолического давления у лиц с D/D генотипом по сравнению с представителями I/I и I/D генотипов указанного гена [11]. Однако данная взаимосвязь подтверждается не всеми исследованиями. Так, в работе Y. Nakamura и соавт. (2004 г.) была отмечена тенденция к более значимому снижению уровня ДАД у лиц, гомозиготных по аллелю I гена *ACE* [15].

По результатам настоящего исследования ассоциаций между эффективностью терапии и полиморфизмом гена *AGT* не выявлено. Однако у носителей гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа T/C данного гена среди представителей коренного этноса, принимающих комбинированную терапию, в составе которой присутствовали блокаторы РААС, наблюдалось статистически значимое снижение уровней САД и ДАД. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. В работе K. Srivastava и соавт. (2012 г.) (выборка включала 250 пациентов с АГ и 250 лиц контрольной группы, проживающих в Дели) установлено, что на фоне 6-недельной терапии ИАПФ пациенты с генотипом C/C гена *AGT* имели более выраженное снижение АД в отличие от гомозигот по аллелю T [12]. Исследование V. Kolovou и соавт. (2015 г.) на примере греческой популяции, как и в когорте шорцев, не установило ассоциаций между носительством полиморфного маркера T704C гена *AGT* и эффективностью терапии ИАПФ [16].

По данным исследования в Горной Шории полиморфизм A1166C гена *AGTR1* не ассоциировался с достижением целевых уровней АД при использовании ИАПФ ни в одной из этнических групп. Литературные данные о связи данного полиморфизма и фармакологического ответа на терапию блокаторами РААС характеризуются противоречивыми результатами: в ряде работ установлена положительная связь между носительством патологического аллеля C гена *AGTR1* и эффективностью лечения ИАПФ [17, 18], согласно другим исследованиям ассоциаций между полиморфизмом гена *AGTR1* и фармакологическим ответом не найдено [13, 14].

Заключение

Перспектива использования индивидуализированного подхода в выборе АГП в зависимости от генотипа пациента для повышения эффективности фармакотерапии не вызывает сомнений. Однако на настоящий момент остается множество вопросов о влиянии отдельных ассоциаций аллельных вариантов генов-кандидатов и их сочетаний на развитие заболевания. Поэтому необходимо продолжать проведение крупных популяционных исследований для дальнейшего комплексного изучения патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ. Исследование в Горной Шории продемонстрировало этнические особенности в достижении целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма генов *ACE*, *AGT* и *AGTR1*. Кроме этого, выявлены национальные различия в отношении чувствительности фармакологического ответа на АГТ, что в очередной раз доказывает важную роль учета этнического фактора в выборе препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Габитов Н.И. Артериальная гипертензия как сердечно-сосудистый синдром с наследственной предрасположенностью. Башкирский химический журнал. 2006; 13 (4): 43–4. [Gabitov N.I. Hypertension as a cardiovascular syndrome with hereditary predisposition. Bashkir Chemical Journal. 2006; 13 (4): 43–4 (in Russian).]
2. Николаев Н.А., Скиренко Ю.П., Бунова С.С. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 [Nikolayev N.A., Skiridenko Yu.P., Bunova S.S. et al. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 (in Russian).]
3. Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Кукес В.Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения. Здравоохранение Дальнего Востока. 2010; 1 (43): 2–7. [Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. Personalized medicine as a way to the rational use of medicines: background, realities, challenges and prospects for national health care system. Far East Healthcare. 2010; 1 (43): 2–7 (in Russian).]
4. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. Украинский терапевтический журнал. 2006; 2: 92–9. DOI: 864125209047810_21092009170253 [Babak O.Ya., Kravchenko N.A., Vinogradova S.V. Genetic aspects of efficacy of cardiovascular diseases pharmacotherapy. Ukrainian Therapeutic Journal. 2006; 2: 92–9. DOI: 864125209047810_21092009170253 (in Russian).]
5. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. Acta naturae. 2010; 2 (4): 18–34. DOI: Stepanov-ActaNaturae-2010-2(4)-18-34-Review2 [Stepanov V.A. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine. Acta naturae. 2010; 2 (4): 18–34. DOI: Stepanov-ActaNaturae-2010-2(4)-18-34-Review2 (in Russian).]
6. Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2 (84): 152–9. [Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of the human pathology processes. Bulletin of the SSC of the RAMS. 2012; 2 (84): 152–9 (in Russian).]
7. Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной

- Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 678–86. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>
- [Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu. et al. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14 (5): 678–86. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686> (in Russian).]
8. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 7–94. [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014; 1 (105): 7–94 (in Russian).]
 9. Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС. Фундаментальные исследования. 2011; 11 (1): 49–52. [Kotlovskiy M.Yu., Kotlovskaya O.S., Osedko O.Ya. et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme in patients with hypertension and chronic form of ischemic heart disease. Fundamental Research. 2011; 11 (1): 49–52 (in Russian).]
 10. Heidari F, Vasudevan R, Mohd Ali SZ et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. J Renin Angiotensin Aldosterone System 2015; 16 (4): 872–9. DOI: 10.1177/1470320314538878
 11. Stavroulakis GA, Makris TK, Krespi PG et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Cardiovascular Drugs and Therapy 2000; 14 (4): 427–32.
 12. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J et al. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). J Pharmacy Pharmaceutical Sci 2012; 15 (3): 399–406.
 13. Filigheddu F, Argiolas G, Bulla E et al. Clinical variables, not RAAS polymorphisms, predict blood pressure response to ACE inhibitors in Sardinians. Pharmacogenomics 2008; 9 (10): 1419–27. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1419
 14. Gong HT, Ma XL, Chen BX et al. Polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene affect anti-hypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. Genet Mol Res 2013; 21 (12): 2068–75. DOI: 10.4238/2013.June.21.2
 15. Nakamura Y, Tamaki S, Uchida Y et al. Angiotensin converting enzyme genotype influences the response to the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with hypertension. Hypertension Res 2004; 27 (3): 137–40. DOI: <https://doi.org/10.1291/hyres.27.137>
 16. Kolovou V, Lagou E, Mihas C et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Open Cardiovascular Med J 2015; 29 (9): 118–26. DOI: 10.2174/1874192401509010118
 17. Milionis HJ, Kostapanos MS, Vakalis K et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8 (4): 181–9. DOI: 10.3317/jraas.2007.027
 18. Zhang N, Cui H, Yang L et al. Effect of angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism on benazepril action in hypertensive patients: a family-based association test study. Arch Pharm Res 2012; 35 (10): 1817–22. DOI: 10.1007/s12272-012-1015-9

Информация об авторах / Information about the authors

Мулерова Татьяна Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Морозова Наталья Игоревна – зав. терапевтическим отд-нием поликлиники №1 ЧУЗ «РЖД-Медицина» г. Новокузнецк»

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ

Tatyana A. Mulerova – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Natalia I. Morozova – Head of the Therapeutic Department, Hospital "Russian Railways – Medicine" of Novokuznetsk

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics

Mikhail Yu. Ogarkov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020