

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:615.03(571.17)

Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории

Т. А. Мулерова^{1, 2}, Н. И. Морозова³,
Е. Д. Баздырев¹, Т. Ф. Газиев¹, Е. В. Индукаева¹,
Д. П. Цыганкова¹, О. В. Нахратова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

³ Частное учреждение здравоохранения «Больница «РЖД — Медицина» города Новокузнецк, Новокузнецк, Россия

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: 8 (3843) 32-45-29.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.09.22 и принята к печати 19.09.22.

Резюме

Цель исследования — определить прогностическую роль полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) в эффективности антигипертензивной терапии у населения Горной Шории с учетом этнического фактора. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужила популяция коренных (шорцев) и некоренных жителей Горной Шории. В первый этап исследования (2013–2017 годы) сплошным методом включен 901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности. Выделена группа пациентов с АГ — 367 (40,7%) шорцев и 230 (45,3%) представителей некоренного этноса. Во втором этапе исследования приняло участие 525 больных с АГ (317 шорцев, 208 некоренных представителей). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалась антигипертензивная терапия. Повторный осмотр включенных в проспективный этап исследования больных АГ проводился через месяц, 3 месяца и 6 месяцев фельдшером местного фельдшерско-акушерского пункта и через 12 месяцев кардиологом. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с. 803T > C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs186), *ADRB1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В когорте шорцев минорный аллель D гена *ACE* и благоприятный аллель A гена *AGTR1* были ассоциированы со снижением артериального давления (АД) на фоне 2-компонентной терапии АГ с использованием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиком (отношение шансов (ОШ) = 5,01 и ОШ = 6,28). Носительство мутантного аллеля D гена *ACE* на фоне 3-компонентной терапии (блокатор РААС, блокатор кальциевых каналов (БМК), диуретик) также определяло достижение целевого уровня АД (ОШ = 3,11). В когорте некоренной национальности аллель A гена *AGTR1* оказался связан с положительной динамикой показателей АД на фоне другой комбиниро-

ванной терапии блокатором РААС с БКК (ОШ = 5,38). **Заключение.** Учет этнической принадлежности, генетических особенностей пациента при выборе лекарственных средств является ключевым моментом в эффективности терапии пациентов с АГ. Возможность применения фармакогенетики в практике кардиолога открывает перспективные направления и имеет большое будущее.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность антигипертензивной терапии, фармакогенетика, этнические группы

Для цитирования: Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Баздырев Е. Д., Газиев Т. Ф., Индукаева Е. В., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В. Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):58–67. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67

Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria

T. A. Mulerova^{1,2}, N. I. Morozova³,
E. D. Bazdyrev¹, T. F. Gaziev¹, E. V. Indukaeva¹,
D. P. Tsygankova¹, O. V. Nakhratova¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

³ Hospital “Russian Railways — Medicine”, Novokuznetsk, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Mulerova,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo,
650002 Russia.
Phone: 8 (3843) 32–45–29.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Received 12 September 2022;
accepted 19 September 2022.

Abstract

Objective. To determine the prognostic role of the polymorphism of candidate genes for hypertension (HTN) in the effectiveness of antihypertensive therapy in the population of Mountain Shoria, taking into account the ethnic factor. **Design and methods.** The material for the study was the population of indigenous (Shors) and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria. In the first stage of the study (2013–2017), 901 indigenous people and 508 non-indigenous people were included in the continuous method. A group of patients with HTN was identified — 367 (40,7%) shors and 230 (45,3%) representatives of non-indigenous ethnic group. The second stage of the study involved 525 patients with HTN (317 shors, 208 non-indigenous representatives). According to the recommendations of National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010), antihypertensive therapy was prescribed by a cardiologist. A re-examination of patients with HTN included in the prospective stage of the study was carried out after a month, 3 months and 6 months by a paramedic of the local feldsher-obstetric center and after 12 months by a cardiologist. Gene polymorphism *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c. 803T > C, rs699), *AGTR 1* (A1166C, rs5186), *ADRB 1* (c. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS 3* (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction. **Results.** In the Shors cohort, the minor allele D of the *ACE* gene and the favorable allele A of the *AGTR 1* gene were associated with a significant decrease in blood pressure (BP) with the 2-component therapy for HTN using blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with a diuretic (odds ratio (OR) = 5,01 and OR = 6,28). The carriage of the mutant allele D of the *ACE* gene in subjects with the 3-component therapy (RAAS blocker, calcium channel blocker (CCB), diuretic) also determined the achievement of the target BP level (OR = 3,11). In the cohort of non-indigenous nationality,

allele A of the *AGTR1* gene was associated with positive dynamics of BP with the use of another combination therapy with a RAAS blocker and CCB (OR = 5,38). **Conclusions.** Taking into account the ethnicity, genetic characteristics of the patient when choosing drugs is a key point in the effectiveness of therapy in HTN patients. The possibility of using pharmacogenetics in the practice of a cardiologist opens up promising areas and has a great future.

Key words: hypertension, effectiveness of antihypertensive therapy, pharmacogenetics, ethnic groups

For citation: Mulerova TA, Morozova NI, Bazdyrev ED, Gaziev TF, Indukaeva EV, Tsygankova DP, Nakhratova OV. Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):58–67. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как между уровнем артериального давления (АД) и появлением сердечно-сосудистых катастроф существует прямая взаимосвязь [1]. Основной задачей в лечении пациентов с АГ считается достижение целевого уровня АД. Активные меры вторичной профилактики позволяют уменьшить развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертность от болезней системы кровообращения [2].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) / Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) (2018) [3] и Российских рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [4] указано, что все пять основных классов антигипертензивных препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики — одинаково эффективны для контроля АД [5]. Несмотря на то, что в арсенале врача огромный выбор антигипертензивных средств, доля пациентов с неуправляемым АД с каждым годом увеличивается. Более того, по мнению ряда авторов, у 10–45 % больных применение лекарственных препаратов оказывается неэффективным [6, 7]. На сегодняшний день известно множество причин, которые могут составлять основу различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (печени, почек и так далее), этиология и характер течения основного заболевания, сопутствующая терапия. АД регулируют несколько физиологических систем, и вариации генов, вовлеченных в эти системы, могут объяснять усиление или ослабление реакции снижения АД на антигипертензивную терапию [8].

За последнее десятилетие наши знания в области фармакогенетики заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно расширились. Современная медицинская наука с позиций молекулярно-генетических аспектов АГ выявляла связи эффектив-

ности терапии с особенностями генетического тестирования [8–11]. Фармакогенетическая оценка, включающая однонуклеотидные полиморфизмы, позволяла предсказать, какие группы препаратов будут максимально полезны у конкретного пациента. Многочисленные исследования неоднократно демонстрировали связи генов-кандидатов с изменением фармакологического ответа на различные антигипертензивные препараты [12–14]. Поскольку частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров значительно варьируют в зависимости от этнической принадлежности, то и фармакогенетический ответ на терапию будет отличаться у лиц различных национальностей. Эти данные, несомненно, открывают новые возможности для подбора персонализированной терапии больному АГ с целью достижения более быстрого снижения АД до целевого уровня, защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8].

Цель исследования — определить прогностическую роль полиморфизма генов-кандидатов АГ в эффективности антигипертензивной терапии у населения Горной Шории с учетом этнического фактора.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила популяция коренных (шорцев) и некоренных жителей Горной Шории, проживающих в отдаленных поселках Ортон и Усть-Кабырза и поселке городского типа Шерегеш юга Кемеровской области. Первый этап исследования, который был проведен в 2013–2017 годах, заключался в осмотре сплошным методом населения 18 лет и старше. Программа обследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (Кемерово). В исследование был включен 901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности. Общий план диагностических мероприятий включал: клинический осмотр; антропометрию (оценка индекса массы тела, окружности талии); запись электрокардиограммы; проведение эхокардиографии; биохимический ана-

лиз крови с определением показателей липидного обмена, креатинина, глюкозы. АД измеряли автоматическим прибором OMRON (Япония) после 10-минутного отдыха в положении сидя на правой руке не менее трех раз. Минимальное значение АД принималось за его уровень. После клинического осмотра выделена группа пациентов с АГ — 367 (40,7%) шорцев и 230 (45,3%) представителей некоренного этноса.

Исследование молекулярно-генетических показателей *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с. 803T > C, rs699), *AGTR 1* (A1166C, rs5186), *ADRB 1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS 3* (VNTR, 4b/4a) включало в себя: выделение ДНК из венозной крови обследуемого пациента методом фенол-хлороформной экстракции, определение однонуклеотидных полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе Applied Biosystems

7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя.

Критерии включения во второй этап исследования: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, наличие подтвержденной АГ, отсутствие предшествующей регулярной антигипертензивной терапии, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. С учетом критериев включения в исследовании приняли участие 525 больных с АГ (317 шорцев, 208 некоренных представителей). Средний возраст в когорте шорцев составил $59,1 \pm 12,6$ года, в когорте некоренной национальности — $58,5 \pm 11,7$ года ($p = 0,563$). АГ 1-й степени была диагностирована в 50,8% случаев у шорцев и в 62,0% случаев у представителей некоренной национальности ($p = 0,008$); АГ 2-й степени — 29,0% и 25,0% ($p = 0,312$); АГ 3-й степени — 20,2% и 13,0% ($p = 0,033$). Характеристика больных, включенных в исследование в зависимости от этнической принадлежности, представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Фактор риска	Коренное население, n = 317	Некоренное население, n = 208	p-значение
Возраст, годы, M $\pm$ SD	59,1 $\pm$ 12,6	58,5 $\pm$ 11,7	0,563
Курение, n (%)	89 (28,1)	51 (24,5)	0,385
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	26,7 $\pm$ 5,6	30,9 $\pm$ 6,5	0,0001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м ² , n (%)	88 (27,8)	103 (49,5)	0,0001
ОТ, см, M $\pm$ SD	87,5 $\pm$ 12,2	97,3 $\pm$ 15,0	0,0001
ОТ $\geq$ 80 см у жен и $\geq$ 94 см у муж, n (%)	115 (36,3)	118 (56,7)	0,0001
САД, мм рт. ст., M $\pm$ SD	157,6 $\pm$ 19,0	150,7 $\pm$ 18,4	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M $\pm$ SD	92,8 $\pm$ 11,3	90,5 $\pm$ 12,4	0,028
ОХС, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,80 $\pm$ 1,25	5,89 $\pm$ 1,37	0,474
ОХС > 5,0 ммоль/л, n (%)	237 (74,8)	164 (78,8)	0,281
ХС ЛПНП, ммоль/л, M $\pm$ SD	3,49 $\pm$ 1,06	3,50 $\pm$ 1,00	0,917
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	197 (62,1)	143 (68,8)	0,181
ХС ЛПВП, ммоль/л, M $\pm$ SD	1,43 $\pm$ 0,53	1,21 $\pm$ 0,36	0,0001
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л у жен, < 1,0 ммоль/л у муж, n (%)	80 (25,2)	94 (45,2)	0,0001
ТГ, ммоль/л, M $\pm$ SD	1,68 $\pm$ 1,49	2,25 $\pm$ 1,55	0,0001
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	94 (29,7)	117 (56,3)	0,0001
Глюкоза, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,82 $\pm$ 1,79	6,18 $\pm$ 1,95	0,057
↑Глюкоза плазмы натощак, n	52 (16,4)	36 (17,3)	0,876
НТГ, n (%)	28 (8,8)	22 (10,6)	0,481
СД, n (%)	55 (17,3)	48 (23,1)	0,113

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА**

Ген	Генотип	n	Коренное население n (%)	n	Некоренное население n (%)	p-значение
Ген <i>ACE</i> , rs4340	I/I	201	98 (48,8)	158	46 (29,1)	0,0002
	I/D		74 (36,8)		86 (54,4)	0,0001
	D/D		29 (14,4)		26 (16,5)	0,596
Ген <i>AGT</i> , rs699	T/T	205	61 (29,8)	94	39 (41,5)	0,046
	T/C		97 (47,3)		28 (29,8)	0,004
	C/C		47 (22,9)		27 (28,7)	0,281
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186	A/A	230	141 (61,3)	106	60 (56,6)	0,414
	A/C		74 (32,2)		24 (22,6)	0,074
	C/C		15 (6,5)		22 (20,8)	0,0001
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133	C/C	201	134 (66,6)	167	78 (46,7)	0,0001
	C/T		59 (29,4)		56 (33,5)	0,389
	T/T		8 (4,0)		33 (19,8)	0,0001
Ген <i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a	4b/4b	181	135 (74,6)	155	98 (63,3)	0,024
	4b/4a		42 (23,2)		43 (27,7)	0,340
	4a/4a		4 (2,2)		14 (9,0)	0,006

Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалась антигипертензивная терапия. Использовались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл 10–20 мг; антагонисты рецепторов ангиотензина II — лозартан 50–100 мг; БКК — амлодипин 5–10 мг; диуретики — индапамид-ретард 1,5 мг. Монотерапия любым блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) встречалась у 5,1 % шорцев (16 человек) и у 5,3 % лиц некоренной национальности (11 человек), $p = 0,903$; монотерапия БКК — у 8,5 % ($n = 27$) и 3,9 % ($n = 8$) соответственно, $p = 0,039$; монотерапия диуретиком — у 9,8 % ($n = 31$) и 6,2 % ($n = 13$), $p = 0,154$; 2-компонентная терапия блокатором РААС с БКК — у 22,4 % ($n = 71$) и 20,2 % ($n = 42$), $p = 0,548$; 2-компонентная терапия блокатором РААС с диуретиком — у 44,8 % ($n = 142$) и 55,8 % ($n = 116$), $p = 0,014$; 3-компонентная терапия, включающая блокатор РААС, БКК и диуретик, — у 9,5 % ($n = 30$) и 8,6 % ($n = 18$), $p = 0,753$. Повторный осмотр включенных в проспективный этап исследования больных АГ проводился через месяц, 3 месяца и 6 месяцев фельдшером местного фельдшерско-акушерского пункта и через 12 месяцев кардиологом. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: систолического АД менее 140 мм рт. ст., диастолического АД — менее 90 мм рт. ст.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальными проводилась при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения — M и среднего квадратичного (стандартного) отклонения — SD . В случае нормального распределения различия средних количественных показателей были рассчитаны с помощью t -теста Стьюдента между этническими группами; в случае несоответствия — применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по критерию Манна–Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентного выражения. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки отношения шансов (ОШ) применялась многофакторная модель бинарной логистической регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с АГ коренной национальности характеризовались более высокими показателями как систолического АД (САД), так и диастолического

АД (ДАД) по сравнению с больными АГ некоренной национальности: $157,6 \pm 19,0$ против $150,7 \pm 18,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$) и $92,8 \pm 11,3$ против $90,5 \pm 12,4$ мм рт. ст. ($p = 0,028$). Антигипертензивная терапия с использованием любой 2-компонентной или 3-компонентной комбинаций приводила к статистически значимому снижению АД в обеих этнических группах. Монотерапия диуретиком оказалась неэффективна, как в когорте шорцев, так и в когорте некоренных представителей. Тогда как монотерапия с использованием либо РААС, либо БКК продемонстрировала значимое снижение показателей САД и ДАД у лиц только коренной национальности (табл. 3). Следует отметить, что монотерапия любой из групп препаратов позволяла достичь целевого уровня АД лишь в небольшом проценте случаев: монотерапия РААС эффективна у лиц коренной национальности в 12,5% случаев, у лиц некоренной национальности — в 0,0% случаев ($p = 0,342$); монотерапия БКК — в 37,0% и 37,5% случаев ($p = 0,981$); монотерапия диуретиками — в 12,9% и 16,7% случаев ($p = 0,749$) соответственно. Двухкомпонентная антигипертензивная терапия

значительно в большем проценте случаев позволяла добиться целевых значений АД: комбинация РААС с БКК менее эффективна у шорцев в сравнении с лицами некоренного этноса: 47,8% против 65,7% ($p = 0,017$); комбинация РААС с диуретиками одинаково эффективна у больных обеих национальных групп: 59,1% и 61,5% ($p = 0,795$). Трехкомпонентная терапия высокоэффективна, как в когорте шорцев, так и у некоренных представителей: 100,0% и 94,4% ($p = 0,192$).

Результаты проведенного исследования показали, что в когорте шорцев у пациентов с аллелем D гена ACE, получавших в качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокаторов РААС с диуретиком, отмечено в среднем по группе за период наблюдения снижение САД с $156,2 \pm 18,8$ до $137,0 \pm 18,2$ мм рт. ст. ($\Delta 19,2 \pm 20,3$; $p = 0,0001$); ДАД с $93,7 \pm 9,9$ до $83,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($\Delta 10,2 \pm 12,5$; $p = 0,0001$). При этом у носителей аллеля I указанного гена на данной комбинации статистически значимого снижения САД и ДАД не выявлено. Использование монотерапии РААС не приводило к снижению показателей АД, как

Таблица 3

**ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МОНОТЕРАПИЕЙ ИЛИ РАЗЛИЧНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ (мм рт. ст.)**

Группы препаратов	Осмотр	Коренное население		Некоренное население	
		САД	ДАД	САД	ДАД
Монотерапия блокатором РААС	Осмотр первичный	$162,6 \pm 18,6$	$99,3 \pm 12,2$	$150,1 \pm 14,6$	$92,1 \pm 12,5$
	Осмотр через год	$146,9 \pm 14,1$	$86,4 \pm 8,0$	$146,4 \pm 5,0$	$85,4 \pm 3,4$
	р-значение	0,021	0,016	0,505	0,343
Монотерапия БКК	Осмотр первичный	$153,6 \pm 22,1$	$92,6 \pm 11,9$	$138,1 \pm 11,9$	$86,9 \pm 8,0$
	Осмотр через год	$136,3 \pm 16,6$	$82,9 \pm 9,5$	$133,8 \pm 14,8$	$78,8 \pm 8,3$
	р-значение	0,0003	0,003	0,724	0,371
Монотерапия диуретиком	Осмотр первичный	$151,3 \pm 13,9$	$93,4 \pm 10,2$	$157,5 \pm 29,0$	$90,9 \pm 13,4$
	Осмотр через год	$150,5 \pm 11,1$	$91,5 \pm 5,1$	$152,8 \pm 11,1$	$91,3 \pm 6,5$
	р-значение	0,571	0,677	0,886	0,924
2-компонентная терапия блокатором РААС с БКК	Осмотр первичный	$159,5 \pm 21,3$	$92,8 \pm 12,8$	$148,6 \pm 18,9$	$88,7 \pm 12,6$
	Осмотр через год	$141,5 \pm 19,5$	$83,4 \pm 9,7$	$135,5 \pm 17,0$	$81,8 \pm 9,0$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002
2-компонентная терапия блокатором РААС с диуретиком	Осмотр первичный	$156,1 \pm 17,8$	$92,6 \pm 10,0$	$152,1 \pm 18,0$	$91,2 \pm 12,3$
	Осмотр через год	$141,0 \pm 18,1$	$85,0 \pm 8,8$	$136,8 \pm 15,7$	$83,8 \pm 8,8$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
3-компонентная терапия блокатором РААС, БКК и диуретиком	Осмотр первичный	$158,0 \pm 22,1$	$94,7 \pm 11,1$	$153,5 \pm 15,5$	$90,0 \pm 13,3$
	Осмотр через год	$125,4 \pm 8,0$	$77,2 \pm 4,0$	$127,5 \pm 8,8$	$76,6 \pm 5,6$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БКК — блокатор кальциевых каналов.

у носителей аллеля I, так и аллеля D. Применение 2-компонентной терапии с использованием блокаторов РААС с БКК и 3-компонентной терапии приводило к статистически значимому снижению САД и ДАД, однако различий в зависимости от полиморфизма гена *ACE* не выявлено. В когорте некоренной национальности монотерапия РААС также не приводила к значимому снижению показателей АД, вне зависимости от полиморфизма гена *ACE*. У пациентов с аллелем D, получавших комбинированную терапию (блокатор РААС и БКК), выявлено в среднем по группе за 5 лет наблюдения снижение САД с $146,3 \pm 19,5$ до $132,1 \pm 20,4$ мм рт. ст. ($\Delta 14,2 \pm 21,9$; $p = 0,006$); ДАД с $92,8 \pm 11,6$ до $80,9 \pm 11,0$ мм рт. ст. ($\Delta 11,8 \pm 12,6$; $p = 0,003$), в то время как у лиц с аллелем I значимого снижения не установлено. Использование комбинации блокаторов РААС с диуретиком и тройной терапии высокоэффективно, но различий у носителей аллелей I и D не получено.

Проспективное эпидемиологическое исследование в Горной Шории не продемонстрировало различий по достижению целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена *AGT*.

Полиморфизм гена *AGTR 1* показал этнические различия в эффективности лечения АГ на антигипертензивных комбинациях. Так, в когорте шорцев у лиц с благоприятным аллелем А при использовании комбинации блокаторов РААС с диуретиком отмечалась значимая положительная динамика показателей САД с $158,9 \pm 20,3$ до $135,2 \pm 17,2$ мм рт. ст. ($\Delta 23,7 \pm 22,2$; $p = 0,0001$) и ДАД с $94,2 \pm 11,4$ до $82,7 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($\Delta 11,4 \pm 13,2$; $p = 0,0001$) при отсутствии статистической динамики у носителей аллеля С. В то время как в когорте некоренной национальности пациенты с аллелем А на фоне комбинации блокаторов РААС с БКК достигали значимого снижения показателей САД с $159,0 \pm 24,5$ до $129,6 \pm 24,7$ мм рт. ст. ($\Delta 29,4 \pm 19,7$; $p = 0,034$) и ДАД с $99,0 \pm 2,2$ до $76,8 \pm 10,5$ мм рт. ст. ($\Delta 22,2 \pm 10,0$; $p = 0,034$) при отсутствии статистической динамики у носителей аллеля С. Монотерапия РААС оказалась неэффективна, 3-компонентная терапия высокоэффективна в обеих национальных группах, вне зависимости от полиморфизма гена *AGTR*.

У лиц коренного этноса полиморфизм генов-кандидатов *MTHFR* и *eNOS*, кодирующих компоненты эндотелиальной системы, не определял эффективность антигипертензивной терапии. У лиц некоренной национальности выявлены некоторые тенденции. У пациентов с прогностически благоприятным аллелем С гена *MTHFR*, получавших в качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокаторов РААС с БКК, отмечено в среднем

по группе за период наблюдения снижение САД с $149,2 \pm 21,7$ до $139,4 \pm 18,1$ мм рт. ст. ($\Delta 9,9 \pm 18,9$; $p = 0,052$); ДАД с $92,4 \pm 12,4$ до $83,8 \pm 9,8$ мм рт. ст. ($\Delta 8,5 \pm 13,3$; $p = 0,054$), в то время как у респондентов с минорным аллелем Т значимого уменьшения АД не получено. Добавление диуретика к блокаторам РААС определяло снижение показателей АД у носителей аллеля 4b гена *eNOS*: САД с $151,4 \pm 21,3$ до $145,3 \pm 17,6$ мм рт. ст. ($\Delta 16,1 \pm 18,5$; $p = 0,059$); ДАД с $90,9 \pm 9,9$ до $85,1 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($\Delta 8,8 \pm 9,6$; $p = 0,055$).

Логистический регрессионный анализ с введением поправок на пол, возраст и факторы сердечно-сосудистого риска продемонстрировал связи кандидатных генов с достижением целевого уровня АД у лиц различной этнической принадлежности в зависимости от антигипертензивной терапии. Так, в когорте шорцев минорный аллель D гена *ACE* и благоприятный аллель А гена *AGTR 1* были ассоциированы со снижением АД на фоне 2-компонентной терапии АГ с использованием блокаторов РААС с диуретиком [ОШ = 5,01; 95 % ДИ (1,72–14,60)] и [ОШ = 6,28; 95 % ДИ (1,14–7,38)]. Носительство мутантного аллеля D гена *ACE* на фоне 3-компонентной терапии (блокатор РААС, БКК, диуретик) также определяло достижение целевого уровня АД [ОШ = 3,11; 95 % ДИ (1,51–6,40)]. В когорте некоренной национальности аллель А гена *AGTR 1* оказался связан с положительной динамикой показателей АД на фоне другой комбинированной терапии блокатором РААС с БКК [ОШ = 5,38; 95 % ДИ (1,08–27,14)].

Обсуждение

Персонализированная антигипертензивная терапия представляет собой новый рубеж в лечении АГ. Генетические факторы влияют не только на повышение АД, но и на индивидуальную вариабельность ответа на лечение [9]. При этом именно наследственные особенности пациентов определяют до 50 % неблагоприятных фармакологических ответов [10, 11]. Многие исследователи неоднократно подчеркивают, что эффективность и переносимость препаратов имеют индивидуальные различия вследствие генетической гетерогенности такого многофакторного заболевания, как АГ [9–12]. Представители различных национальных когорт по-разному отвечают на одни и те же группы антигипертензивных препаратов, что доказывает необходимость учета этногенетических аспектов в клинической практике [13].

Эпидемиологическое исследование в Горной Шории в очередной раз доказало, что полиморфизм генов-кандидатов АГ является фактором, который может предопределять особенности индивидуаль-

ного ответа на антигипертензивную терапию. В когорте шорцев у пациентов, носителей мутантного аллеля D гена *ACE* в условиях выбранного режима медикаментозной терапии блокатором РААС с диуретиком установлено статистически значимое снижение АД по сравнению с пациентами с отсутствием указанного аллеля. При этом носительство аллеля D гена-кандидата *ACE* ассоциировано с достижением целевого уровня АД при назначении либо 2-компонентной терапии (блокатор РААС с диуретиком), либо 3-компонентной терапии (блокатор РААС, диуретик и БКК). В когорте некоренной национальности снижение АД установлено для носителей аллеля D гена *ACE*, но при условии другой комбинации препаратов — блокатор РААС с БКК. Именно минорный, мутантный генотип D/D указанного гена ассоциирован с АГ у лиц различных национальностей [13–16]. В северной провинции Китая (n = 2040) с риском развития АГ оказался связан аллель D гена *ACE* [ОШ = 1,443; 95 % ДИ (1,273–1,636)] [14]. Аналогичная закономерность установлена в популяции индейцев [ОШ = 2,225; 95 % ДИ (1,130–4,370)] [15]. Для населения Пакистана выявлена ассоциация прогностически неблагоприятного генотипа D/D с повышенным уровнем САД [16]. Минорный генотип повышал восприимчивость к АГ у поселенцев Африки [17]. Многочисленные исследования демонстрируют статистически значимое снижение показателей АД у носителей прогностически неблагоприятного аллельного варианта гена-кандидата *ACE*. Данная закономерность установлена для популяций малайцев [18], греков [19] и китайцев [20]. В исследовании S. Gupta и соавторов (2015) доказана антигипертензивная эффективность рамиприла у респондентов, имеющих генотип D/D [21].

Метаанализ S. E. Mabhida и соавторов (2021), оценивающий 2784 статьи, продемонстрировал усиление активности рецепторов, являющихся мишенями для антигипертензивных лекарственных средств в зависимости от полиморфизма генов РААС [12]. Носители аллеля C гена *AGTR1* в процессе старения более подвержены повышению жесткости артерий, особенно после 55 лет, в сравнении с носителями аллеля A [22]. В связи с этим среди лиц гомозиготного генотипа A/A указанного гена реже встречалась АГ. В настоящей работе при обследовании населения Горной Шории в обеих этнических группах аллель A гена *AGTR1* был ассоциирован со снижением АД и достижением целевого уровня при использовании комбинации препаратов блокатор РААС с диуретиком в когорте шорцев и блокатор РААС с БКК в когорте некоренной национальности. Обследование китайской популяции также доказало

лучшую эффективность антигипертензивной терапии у носителей дикого типа гомозиготного по A/A [23]. Y. Sun и соавторы (2014) продемонстрировали аналогичные результаты при назначении схемы лечения с включением кандесартана: процент снижения САД оказался выше в группе обследованных с аллелем A [24]. Однако несколько исследований последних лет выявили другую закономерность. Y. Liu и соавторы (2022) [25] установили лучший контроль АД при использовании блокатора РААС валсартана у респондентов с аллелем C [ОШ = 2,836; 95 % ДИ (1,199–6,705)]. H. Dong и соавторы (2021) у лиц мужского пола с генотипами A/C и C/C гена *AGTR1* (1166A > C) доказали более выраженный антигипертензивный эффект, чем у лиц с генотипом AA [26].

Таким образом, можно сделать вывод, что у населения Горной Шории генетические полиморфизмы могут влиять на лекарственные реакции через гены, участвующие в патогенезе АГ, при этом необходимо учитывать этническую принадлежность конкретного пациента.

Заключение

По мере накопления знаний в области фармакогенетики стали выявляться расово-этнические особенности в распространенности генетических полиморфизмов, при этом частота носительства полиморфных маркеров может существенно различаться у представителей разных рас и народов. Учет этнической принадлежности, генетических особенностей пациента при выборе лекарственных средств является ключевым моментом в эффективности терапии пациентов с АГ.

Возможность применения фармакогенетики в практике кардиолога открывает перспективные направления и имеет большое будущее. Антигипертензивная терапия, заключающаяся в индивидуализированном выборе препарата на основе генотипа, является наиболее эффективной, позволяет сократить сроки достижения целевого уровня АД, помочь избежать возникновения серьезных нежелательных явлений, а также снизить затраты на лечение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кисляк О. А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в свете современных рекомендаций и результатов наблюдательных исследований. Кардиология. 2015;55(5):95–99 [Kislyak OA. Treatment of hypertension in patients with high cardiovascular risk in light of current guidelines and the results of observational studies. *Kardiologiya*. 2015;55(5):95–99. In Russian].
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
3. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1–12. doi:10.1111/obr.12229
4. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. The global burden of disease study 2015 and blood pressure, blood pressure. 2017;26(1):1. doi:10.1080/08037051.2016.1267557
5. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Rosei A, Azizi E, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
6. WHO Obesity-and-overweight. 9 June 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
7. Воевода М. И., Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Травникова Н. Ю., Денисова Д. В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Атеросклероз. 2015;11(4):56–61 [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino Yul, Travnikova NYu, Denisova DV. Prevalence of metabolic syndrome components in young adults. *Atherosclerosis = Atherosclerоз*. 2015;11(4):56–61. In Russian].
8. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949
9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. In Russian].
10. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. *Endocrinology*. 2017;158(7):2022–2034. doi:10.1210/en.2016-1765
11. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268 [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: the main pathophysiological mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268. In Russian].
12. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The condition of the main arteries, vascular age in patients with hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Russ J Cardiol*. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11. In Russian].
13. Guzmán AK, Manzano FJ, Rubio MA, Somoza B, Gil M, Díaz V et al. Lipocalin-2 correlates with arterial stiffness in obese patients. *J Hypertens*. 2021;39:e109. doi:10.1097/01.hjh.0000745520.21980.d2
14. Lo JC, Ljubcic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. 2014;158(1):41–53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005
15. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e013716. doi:10.1161/JAHA.119.013716
16. Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Шаронова Л. А. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты. Клиническая медицина. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327 [Verbovoy AF, Tsanova IA, Sharonova LA. Resistin: biological and pathophysiological effects. *Clin Med*. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327. In Russian].
17. Смирнова Е. Н., Шульгина С. Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388 [Smirnova EN, Shulgina SG. Dynamics of the level of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin during weight loss in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388. In Russian].
18. Boe A, Eren M, Murphy S, Kamide C, Ichimura A, Terry D et al. Plasminogen activator inhibitor-1 antagonist TM5441 attenuates N ω -nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension and vascular senescence. *Circulation*. 2013;128(21):2318–2324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003192

Информация об авторах

Мулерова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии НГИУВ — Филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Морозова Наталья Игоревна — врач-кардиолог поликлиники № 1 ЧУЗ «Больница РЖД — Медицина» города Новокузнецк, ORCID: 0000-0001-9463-4183, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru;

Баздырев Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ведущий специалист отдела организации инновационных и клинических исследований ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru;

Газиев Тимур Фларитович — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@yandex.ru;

Индукеева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru;

Цыганкова Дарья Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru;

Нахратова Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru.

Author information

Tatyana A. Mulerova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Natalia I. Morozova, MD, Cardiologist, Out-patient Clinic № 1, Hospital “Russian Railways — Medicine”, ORCID: 0000-0001-9463-4183, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru;

Evgeny D. Bazdyrev, MD, PhD, Head, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru;

Timur F. Gaziev, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@yandex.ru;

Elena V. Indukaeva, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru;

Daria P. Tsygankova, Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru;

Olga V. Nakhratova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru.