

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II

Реброва Е. В.*, Ших Е. В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Цель. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от генетических особенностей – полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена (*AGT*).

Материал и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1-2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом (методом простой рандомизации) распределены в группы ирбесартана и валсартана в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом. Через 3 недели терапии определяли наличие генетического полиморфизма *rs699* (*C4072T*, *M235T*) гена *AGT*.

Результаты. Гомозиготы *CC* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *TT* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма *M235T* гена *AGT* с данными показателями выявлено не было.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о более быстром и стабильном антигипертензивном эффекте у гомозигот *CC* и *TT* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям гомозиготных генотипов *CC* и *TT* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT* для более эффективного достижения целевых цифр артериального давления целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии блокатор рецепторов ангиотензина валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген ангиотензиногена, полиморфизм *M235T*, ирбесартан, валсартан, офисное артериальное давление, блокаторы рецепторов ангиотензина II.



Для цитирования: Реброва Е. В., Ших Е. В. Влияние полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):506-513. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3067. EDN RTZEQO

The effect of the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene on the office blood pressure during therapy with angiotensin II receptor blockers

Rebrova E. V.*, Shikh E. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the pharmacodynamic parameters of the effectiveness of therapy with angiotensin II receptor blockers in the form of monotherapy and as part of combination drugs in patients with hypertension, depending on the genetic characteristics of patients – the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene (*AGT*).

Material and methods. The study included 179 patients in the Moscow region with newly diagnosed hypertension of 1-2 degrees, among whom 141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men aged 32 to 69 years, who were randomly assigned to irbesartan and valsartan groups in the form of mono- or combination therapy with hydrochlorothiazide by a simple randomization method. After 3 weeks of pharmacotherapy, the presence of *rs699* (*C4072T*, *M235T*) genetic polymorphism of the *AGT* was determined.

Results. Homozygotes *CC* with the genetic polymorphism *M235T* of the *AGT* treated with valsartan had a statistically significantly higher frequency of achieving target blood pressure figures after 3 weeks of pharmacotherapy compared with *TT* homozygotes ($p=0.006$) and a statistically significantly lower frequency of the need to increase the dose of the drug compared with heterozygotes and *TT* homozygotes ($p=0.047$ and 0.006 , respectively). Among patients treated with irbesartan, there was no statistically significant association of the *M235T* polymorphism genotype of the *AGT* with these indicators.

Conclusion. The data obtained may indicate a faster and more stable antihypertensive effect in homozygotes of *CC* and *TT* of the genetic polymorphism *M235T* of the *AGT*. When personalizing hypertension therapy for patients of the Moscow region, carriers of homozygous *CC* and *TT* genotypes of the *M235T* genetic polymorphism of the *AGT* for more effective achievement of target blood pressure figures, it is advisable to recommend valsartan as a starting therapy in the form of mono- or two-component therapy, depending on the degree of hypertension.

Keywords: arterial hypertension, angiotensinogen gene, *M235T* polymorphism, irbesartan, valsartan, office blood pressure, angiotensin II receptor blockers.

For citation: Rebrova E. V., Shikh E. V. The effect of the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene on the office blood pressure during therapy with angiotensin II receptor blockers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):506-513. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3067. EDN RTZEQO

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смертности в мире, на долю артериальной гипертензии (АГ) приходится 13,8% смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Эссенциальная АГ — широко распространенное многофакторное полигенное заболевание, которым страдают, по данным разных авторов от 20 до 30% населения во всем мире [2, 3]. Экспериментальные исследования на моделях животных, а также клинические исследования, проведенные у близнецов, свидетельствуют, что от 30 до 60% изменений уровня артериального давления (АД) являются генетически обусловленными [4]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе эссенциальной АГ, сложны ввиду взаимодействия между генами-кандидатами АГ и факторами окружающей среды [5]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет решающую роль в регуляции сосудистого тонуса и АД, а реакция между ренином и ангиотензиногеном (AGT) является начальной и ограничивающей скорость ферментативного каскада РААС [6-8]. X. Jeunemaitre и соавт. [9] впервые продемонстрировали прямую роль AGT в развитии эссенциальной АГ. Авторы показали, что однонуклеотидный полиморфизм, который превращает метионин в треонин по аминокислоте 235 (*M235T*, *C4072T*, *rs699*), связан с эссенциальной АГ и повышением уровня AGT в плазме крови у пациентов европеоидной и монголоидной расы.

AGT является предшественником вазоконстрикторов ангиотензина I и II. Генетические вариации гена AGT могут влиять на концентрацию белка в плазме, и соответственно на уровень других компонентов РААС. Описано более 40 полиморфизмов гена AGT. Наиболее значимые с клинической точки зрения варианты обусловлены точечными нуклеотидными полиморфизмами (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), приводящими к замене нуклеотида тимидина на цитозин в положении 4072 (*C4072T*), что определяет синтез AGT с заменой аминокислоты метионин на треонин в 235 кодоне (*M235T*-полиморфизм, *rs699*) и замене нуклеотида цитозин на тимидин в положении 1015 (*C1015T*), что определяет синтез AGT с заменой аминокислоты треонин на метионин в 174 кодоне (*T174M*-полиморфизм, *rs4762*). Также заслуживают внимания мутации в промотор-

ной зоне гена AGT, влияющие на транскрипцию (синтез матричной РНК) гена, такие как замена гуанина на аденин в положении -6 (G-6A полиморфизм, *rs5051*) или замена аденина на цитозин в положении -20 (A-20C полиморфизм, *rs5050*). Полиморфизм в промоторной зоне G-6A сцеплен с полиморфизмом *M235T*, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии AGT и его концентрации в плазме крови [10, 11].

Цель исследования — изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей — полиморфизма *M235T* гена AGT.

Материал и методы

В исследование включено 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе. Среди включенных в исследование — 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст — 58,2±6,4, медиана возраста 60 (Q1-Q3 57-63) лет. Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1-2 степени, возраст от 18 до 74 лет, наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании [12].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). Дизайн исследования: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Программа клинико-инструментального обследования включала в себя: сбор жалоб пациента, анамнеза (наличие факторов риска развития АГ, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) для исключения больных с нарушениями ритма или сопутствующими заболеваниями сердца, эхокардиографию. Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, и определялось как среднее значение трех измерений, проведенных с интервалом в 1 минуту.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан n=83	Валсартан n=96	p
Пол:			
женский, n (%)	53 (63,9)	88 (91,7)	
мужской, n (%)	30 (36,1)	8 (8,3)	<0,001
Возраст, лет	57±7,5	59,3±5,1	0,24
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,4	33,4±6,8	<0,001
Ожирение			<0,001
нет, n (%)	38 (45,8)	44 (45,8)	
1 степени, n (%)	2 (34,9)	16 (16,7)	
2 степени, n (%)	16 (19,3)	20 (20,8)	
3 степени, n (%)	0 (0)	16 (16,7)	
Хронический гастрит, n (%)	10 (12)	16 (17)	0,382
Хронический тонзиллит, n (%)	7 (8,4)	4 (4,2)	0,236
БА, n (%)	2 (2,4)	12 (13)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	8 (9,6)	4 (4,2)	0,144
Мигрень, n (%)	2 (2,4)	4 (4,2)	0,687
Болезнь Крона, n (%)	4 (4,8)	0 (0)	0,044
Псориаз, n (%)	2 (2,4)	0 (0)	0,214
Остеохондроз, n (%)	13 (16)	12 (13)	0,543
ИМТ – индекс массы тела, БА – бронхиальная астма			

Характеристика изучаемых групп

В табл. 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов в зависимости от назначенного препарата. При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще назначался пациентам мужского пола ($p<0,001$), статистически значимых различий между группами пациентов в отношении возраста выявлено не было ($p=0,24$). Пациенты, получавшие валсартан, также имели статистически значимо больший индекс массы тела и чаще имели ожирение 3 степени ($p<0,001$), кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой ($p=0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p=0,044$). Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии и были случайным образом распределены в группы ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА, ирбесартан и валсартан) в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом в течение 3 месяцев. 83 пациента, включенных в исследование, получали ирбесартан 150 мг 1 раз в сутки, 32 из них находились на монотерапии ирбесартаном, а 51 пациент получали комбинированную терапию ирбесартан 150 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг. 96 пациентам был назначен валсартан, 8 из них получали монотерапию валсартаном 80 мг 1 раз в сутки, а 88 пациентам была назначена комбинированная терапия валсартаном 80 мг и гидрохлоротиазидом 12,5 мг. При достижении целевых цифр АД через 3 недели терапии ($<140/90$ мм рт.ст., при хорошей переносимости $<130/80$ мм рт.ст., но не $<120/70$ мм рт.ст.) пациенты продолжали соблюдать

первоначальный режим дозирования препаратов в течение 3 месяцев лечения. При недостаточном контроле АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в два раза в составе моно- или комбинированной терапии [12]. Через 3 недели после включения в исследование производили взятие крови для определения генетического полиморфизма гена *AGT*. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Определение генетического полиморфизма *rs699* (*C4072T*, *M235T*) гена *AGT* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека "SNP-ЭКСПРЕСС" в режиме реального времени (ООО НПФ "Литех", Россия).

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (абсолютные частоты). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера. Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемому равновесием Харди-Вайнберга, использовался тест отношения правдоподобия [12].

Результаты

Всем пациентам был определен генотип полиморфизма *M235T* гена *AGT*. Частота носительства полиморфного аллеля *C* полиморфизма *M235T* гена *AGT*,

Таблица 2. Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами полиморфизма M235T гена AGT в группах пациентов, получавших терапию ирбесартаном или валсартаном

Показатель	Ирбесартан				Валсартан			
	СС (n=20)	СТ (n=38)	ТТ (n=25)	p	СС (n=16)	СТ (n=60)	ТТ (n=20)	p
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	158 (±6,2)	154,2 (±7,2)	155,5 (±7,6)	0,185	156,3 (±8,1)	152,1 (±10,2)	165 (±8,6)	<0,001
Офисное САД через 3 недели, мм рт.ст.	134,7 (±12,6)	131,7 (±10,7)	129,8 (±11,8)	0,467	125 (±15,1)	136 (±11,1)	141 (±6,8)	0,005
Δ офисного САД через 3 недели, мм рт.ст.	-23,4 (±10,6)	-22,6 (±7,5)	-25,7 (±9,8)	0,312	-31,3 (±13)	-16,1 (±10,4)	-24 (±8,8)	<0,001
Офисное САД в конце исследования, мм рт.ст.	125,8 (±9,1)	128,4 (±3,1)	126,7 (±4,4)	0,18	121,3 (±7,6)	126,9 (±5,3)	131,6 (±2,1)	<0,001
Δ офисного САД в конце исследования, мм рт.ст.	-32,3 (±9,6)	-26,2 (±7,1)	-28,8 (±7,4)	0,097	-35 (±10,6)	-25,2 (±7,5)	-33,4 (±7,4)	<0,001
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	99,3 (±6,2)	95,7 (±8)	96,5 (±7,9)	0,279	94,3 (±4,5)	91,7 (±7,9)	101 (±6,8)	<0,001
Офисное ДАД через 3 недели, мм рт.ст.	81,7 (±11,3)	77,8 (±7,8)	77,2 (±8,2)	0,232	73,8 (±7,6)	81,5 (±10,4)	80 (±5,6)	0,021
Δ офисного ДАД через 3 недели, мм рт.ст.	-17,7 (±10,7)	-18 (±7,7)	-19,3 (±8)	0,734	-20,5 (±7,2)	-10,1 (±11,7)	-21 (±9,9)	<0,001
Офисное ДАД в конце исследования, мм рт.ст.	72,6 (±4,7)	72,8 (±3,1)	72,1 (±2,8)	0,616	71,8 (±2,5)	71,1 (±4,5)	73,6 (±3,8)	0,141
Δ офисного ДАД в конце исследования, мм рт.ст.	-26,8 (±7,9)	-23,1 (±8,1)	-24,5 (±8,3)	0,297	-22,5 (±6,8)	-20,5 (±8,5)	-27,4 (±9,1)	0,018
Исходное офисная ЧСС, уд./мин	75,4 (±4,4)	78,1 (±3,4)	76,8 (±3,8)	0,068	77,3 (±3,8)	77,1 (±4,9)	78 (±3,4)	0,61
Офисная ЧСС через 3 недели, уд./мин	74,8 (±2,8)	74,1 (±2,3)	73,6 (±2,8)	0,287	73,3 (±3,1)	74,1 (±6,5)	73,6 (±1)	0,721
Δ офисной ЧСС через 3 недели, уд./мин	-0,6 (±3,5)	-3,9 (±2,8)	-3,2 (±3,9)	0,003	-4 (±5,2)	-3 (±6,9)	-4,4 (±2,5)	0,878
Офисная ЧСС в конце исследования, уд./мин	74,7 (±2,2)	73,9 (±2,6)	73,4 (±2,2)	0,208	73 (±2,2)	72,2 (±2,4)	71,8 (±1,6)	0,083
Δ офисной ЧСС в конце исследования, уд./мин	-0,7 (±4,4)	-4,3 (±3,7)	-3,3 (±3,7)	0,013	-4,3 (±3,4)	-4,9 (±4,9)	-6,2 (±3,2)	0,429
Достижение целевого АД через 3 недели, n (%)	8 (40)	26 (68,4)	17/25 (68)	0,085	12 (75)	28 (46,7)	4 (20)	0,004
Увеличение дозы (интенсификация АГТ), n (%)	11 (55)	11 (28,9)	7/25 (28)	0,122	4 (25)	36 (60)	16 (80)	0,005
Достижение целевого АД в конце исследования, n (%)	19 (95)	37* (100)	24** (100)	0,247	12 (75)	60 (100)	20 (100)	<0,001
Данные представлены как M±SD если не указано иное; * n=37, ** n=24. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; АГТ – антигипертензивная терапия								

составила 47,5%, в то время как гомозиготами по мутантному аллелю и носителями СС генотипа были 36 пациентов (20,1%), а гетерозиготными представителями СТ генотипа – 98 (54,7%) пациентов. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов полиморфизма M235T гена AGT от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,43$, $p=0,232$).

В табл. 2 представлена динамика показателей офисного систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с различными генотипами полиморфизма M235T гена AGT в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Статистически значимой ассоциации носительства полиморфизма M235T гена AGT с динамикой снижения офисного САД среди пациентов, получав-

ших терапию ирбесартаном, установлено не было, как при оценке через 3 недели терапии ($p=0,312$), так и по завершении исследования через три месяца ($p=0,097$). Среди пациентов, получавших валсартан, при оценке через 3 недели терапии, гомозиготы СС имели статистически значимо более выраженное снижение офисного САД в среднем на 15,2 [95% доверительный интервал (ДИ): -22,3; -8,1] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p<0,001$) и на 7,3 [95% ДИ: -15,7; 1,2] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами ТТ ($p=0,107$), в то время, как гомозиготы ТТ характеризовались более выраженным снижением офисного САД в среднем на 7,9 [95% ДИ: -14,4; -1,4] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,012$). Через три месяца терапии гетерозиготы, получавшие валсартан, имели статистически значимо менее выраженное снижение офисного САД по

сравнению с гомозиготами *CC* в среднем на 9,8 [95% ДИ: 4,4; 15,2] мм рт.ст. ($p<0,001$) и на 8,2 [95% ДИ: 3,2; 13,2] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p<0,001$).

Среди пациентов, получавших терапию ирбесартаном, не было установлено статистически значимой ассоциации носительства полиморфизма M235T гена *AGT* с динамикой офисного ДАД как через 3 недели терапии, так и через 3 месяца ($p=0,734$ и $p=0,297$, соответственно). Через 3 недели терапии гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 10,4 [95% ДИ: 3,2; 17,6] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,003$) и на 10,9 [95% ДИ: 4,2; 17,5] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p<0,001$). По завершении исследования гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 6,9 [95% ДИ: 1,7; 12] мм рт.ст. только по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$).

Статистически значимой связи генотипа полиморфизма M235T гена *AGT* с динамикой офисной ЧСС как через 3 недели терапии, так и по завершении исследования, среди пациентов, получавших валсартан, не установлено ($p=0,878$ и $0,429$, соответственно). Гетерозиготы и гомозиготы *CC*, получавшие ирбесартан, характеризовались более выраженным снижением офисной ЧСС по сравнению с гомозиготами *TT*, как через 3 недели терапии (в среднем на 3,3 [95% ДИ: -5,6; -1,1] мм рт.ст., $p=0,001$ и на 2,6 [95% ДИ: -5; -0,2] мм рт.ст., $p=0,034$, соответственно), так и через 3 месяца (в среднем на 3,6 [95% ДИ: -6,2; -1,1] мм рт.ст., $p=0,003$ и на 2,7 [95% ДИ: -5,5; 0,1] мм рт.ст., $p=0,067$).

Гомозиготы *CC* полиморфизма M235T гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *TT* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа генетического полиморфизма M235T гена *AGT* с данными показателями выявлено не было.

Обсуждение

Саллель полиморфизма M235T гена *AGT*, ассоциирующийся с риском развития АГ, в данной выборке пациентов встречается в 47,5% случаев, что соответствует частоте встречаемости у европеоидов — 41% [13]. Н. Alhawari и соавт. продемонстрировали сопоставимую частоту встречаемости полиморфизма M235T гена *AGT* и у пациентов с АГ, проживающих в Иордании [14].

Т.А. Мулерова и соавт. провели оценку ассоциации полиморфизма генов РААС, включая *AGT* (M235T-полиморфизм, *rs699*) с эффективностью антигипертензивной терапии у больных АГ, жителей Горной Шории (156 жителей коренной национальности и 97 — некоренной) [15]. Авторы получили следующее распределение генотипов по гену *AGT*: носителями генотипа *TT* были 23,7% пациентов, представителей коренного населения Горной Шории, генотипа *CT* — 41,7%, генотипа *CC* — 34,6%. Среди населения Московского региона частота носительства аллеля *C* была выше, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения частоты встречаемости и распределения генотипов по M235T гена *AGT* в зависимости от этногеографической принадлежности. Пациентам, согласно отечественным клиническим рекомендациям, назначили стандартную стартовую терапию АГ (монотерапия эналаприлом или лозартаном или комбинации их с индапамидом и/или амлодипином и/или метопрололом) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/БРА. В результате проведенного исследования установлено, что лица коренной национальности, носители генотипа *CC* (или 235 *TT*) и гетерозиготы *TC* (или 235 *MT*) значимо лучше отвечали на назначенную им терапию по сравнению с носителями генотипа *TT* (235 *MM*). У представителей некоренного этноса статистически значимого снижения средних цифр АД в зависимости от имеющегося полиморфизма указанного гена не было выявлено [15]. Полученные авторами результаты сопоставимы с результатами проведенного исследования — носители генотипа *CC* и *CT* значимо более выраженно снижали показатели офисного САД при ранней оценке эффективности антигипертензивной терапии валсартаном.

Н. Li и соавт. изучали взаимосвязь 4 полиморфизмов гена *AGT* (*A-20C*, *A-6G*, *C3889T*, *M235T*) и риск развития АГ у жителей северной части Китая [16]. Авторы пришли к выводу, что аллели *AGT* по полиморфизмам *6A* и *4072C* связаны с предрасположенностью к АГ в этой популяции, так как наблюдались значительные различия в распределении генотипов и частот аллелей по генетическому полиморфизму M235T между пациентами и контрольной группой ($p<0,01$), пациенты с генотипом *CC* имели более высокий риск развития АГ [отношение шансов 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1]. Полученные авторами результаты подтверждают важность изучения частоты распределения генотипов и аллелей риска развития АГ по генетическому полиморфизму M235T гена *AGT*. В настоящее время все чаще проводится поиск ассоциаций генетических полиморфизмов одного или нескольких генов, способных оказывать влияние на риск развития АГ и/или эффективность антигипертензивной терапии с целью ее дальнейшей персонализации. Так, I. Isordia-Salas и соавт. изучали взаимосвязь между полиморфизмами *eNOS Glu298Asp*, *MTHR C677T*, *AGT M235T*, *AGT T174M* и полиморфизмами *A1166C*

и ACE I/D с эссенциальной АГ среди жителей Мексики [17]. В исследование были включены 224 пациента с эссенциальной АГ и 208 здоровых добровольцев. Авторы определили, что полиморфные варианты *Glu298Asp*, I/D и M235T представляют повышенный риск развития АГ и могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и вазопрессорного эффекта, гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток, что оказывает влияние на развитие АГ. Связи между полиморфизмами C677C, M174T и A1166C и АГ авторы не обнаружили.

В исследовании Copenhagen City Heart Study приняли участие 9100 пациентов, 54% из которых страдали АГ, 30% имели повышенный риск развития АГ [18]. Авторы определили статистически значимую взаимосвязь между носительством Таллеля в 235 кодоне и повышенным уровнем АГТ в плазме.

А. А. Sethi и соавт. изучали влияние полиморфизмов M235T, T174M, G-6A и A(-20) C на риск развития АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической ишемии головного мозга [19]. У лиц с генотипами -6AA, 174MM или 235TT уровень АГТ в плазме крови был выше на 80 нг/мл по сравнению с лицами с генотипами -6GG, 174TT или 235 MM ($p=0,01$), что приводило к статистически значимому более высокому риску развития АГ только у женщин, при этом не было выявлено значимого влияния на риск развития ИБС и хронической ишемии головного мозга.

В исследовании L. Frazier и соавт. авторы наблюдали статистически значимое влияние на снижение цифр САД при терапии гидрохлортиазидом 25 мг у афроамериканских женщин аллеля А полиморфизма G-6A (*rs5051*) гена АГТ [20]. В исследовании среди населения Китая, в которое были включены 1447 жителей, авторы определили, что у пациентов, носителей минорного аллеля А полиморфизма *rs7079* гена АГТ, значительно более выраженный гипотензивный ответ на терапию иАПФ по сравнению с диким аллелем [21]. В то время, как С. С. Huang и соавт. не выявили статистически значимого влияния полиморфизма *rs7079* на эффективность гидрохлортиазида [22].

В исследовании GenHAT изучали влияние семи полиморфизмов (*rs3789678*, *rs11122576*, *rs2493133*, *rs2478544*, *rs2493129*, *rs5051*, *rs7079*) гена АГТ на эффективность антигипертензивной терапии [23]. Авторы получили статистически значимые результаты у афроамериканцев с минорным аллелем *rs11122576*, у которых риск развития ИБС на фоне терапии хлорталидоном или лизиноприлом был более чем в два раза выше по сравнению с группой пациентов, которые получали терапию амлодипином.

В когортном исследовании Н. Schelleman и соавт. приняли участие 4097 пациентов с АГ, которые получали антигипертензивную терапию иАПФ [24]. Носители минорного аллеля Т (M235T-полиморфизм, *rs699*) имели значительно более высокий риск развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с носителями дикого ал-

леля, не принимающих иАПФ. В ходе проспективного исследования THROMBO (Thrombogenic Factor and Coronary Events, тромбогенный фактор и коронарные события) не было выявлено влияния генетического полиморфизма гена АГТ на риск развития тромботических событий [25].

L. Kurland и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ, C-344T полиморфизма альдостеронсинтетазы, M235T, G-6A и A-20C полиморфизма гена АГТ на эффективность терапии ирбесартаном 150 мг 1 раз в день (48 пациентов) и атенололом 50 мг 1 раз в день (49 пациентов) в течение 12 недель [26]. В группе атенолола наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение САД у пациентов с генотипами 235 MM, 235 MT, -6GG и -6GA, в то время как в группе ирбесартана статистически значимо более выраженное снижение ДАД наблюдалось у пациентов с генотипом 235 MT.

По полученным в проведенном исследовании данным, среди пациентов Московского региона, находившихся на терапии ирбесартаном, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма M235T гена АГТ с показателями офисного АД выявлено не было. Максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения офисного САД как при первом контроле, через 3 недели терапии, так и при завершении исследования, определялся последовательно у гомозигот CC и TT в группе пациентов, принимающих валсартан. Максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения офисного ДАД на первом контроле, через 3 недели терапии, определялся у гомозигот TT и CC примерно на одном уровне по сравнению с гетерозиготами в группе пациентов, принимающих валсартан, по завершении исследования – гомозиготы TT имели статистически значимо более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с гетерозиготами. Полученные данные могут свидетельствовать о более быстром и стабильном антигипертензивном эффекте у гомозигот CC и TT генетического полиморфизма M235T гена АГТ.

Таким образом, полиморфизм M235T гена АГТ может оказывать непосредственное влияние как на риск развития АГ, так и на эффективность проводимой антигипертензивной терапии, однако в настоящий момент остается множество вопросов о роли и влиянии отдельных вариантов полиморфизма гена АГТ и их ассоциаций с другими генами-кандидатами, что определяет необходимость дальнейшего проведения фармакогенетических исследований

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования является проведение анализа отдельного полиморфизма, ответственного за определенное звено РААС и оказывающего влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии БРА, в то время, как ответ на антигипертензивную терапию также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы

развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты лекарственных препаратов, модифицируют механическое взаимодействие между лекарственными препаратами и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками лекарственных препаратов, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

Заключение

Гомозиготы *СС* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *ТТ* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *ТТ* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан,

статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма *M235T* гена *AGT* с данными показателями выявлено не было. Таким образом, при персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям гомозиготных генотипов *СС* и *ТТ* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT* для более эффективного достижения целевых цифр АД целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Funding: The study was performed with the support of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References / Литература

- Correia RR, Veras ASC, Tebar WR, et al. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2023;13(1):201. DOI:10.1038/s41598-022-26583-3.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-223. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Liu LS; Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011;39(7):579-615. (in Chinese)
- Armani C, Botto N, Andreassi MG. Susceptibility genes in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2011;17(28):2973-86. DOI:10.2174/138161211798157667.
- Ahmad N, Jamal R, Shah SA, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetic Nephropathy in Asian Populations: An Updated Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(4):263-76. DOI:10.2174/1573399814666180709100411.
- Mocan O, Radulescu D, Buzdugan E, et al. Association Between M235T-AGT and I/D-ACE Polymorphisms and Carotid Atheromatosis in Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study. *In Vivo.* 2020;34(5):2811-9. DOI:10.21873/invivo.12107.
- Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene.* 2019;688:163170. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.080.
- Jansaka N, Pornwattanakrilit W, Tongsong T, et al. A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1062-6. DOI:10.1080/01443615.2020.1837757.
- Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1448-60. DOI:10.1086/515452.
- Levitskiy SN, Pervukhina OA, Bebyakova NA. The Role of Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in the Formation of Cardiovascular Pathology. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Medikobiologicheskie nauki.* 2016;(4):30-9. (In Russ.) [Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2016;(4):30-9.] DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.30.
- Rebrova EV, Shikh EV. The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2024;33(1):59-66 (In Russ.) [Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2024;33(1):59-66.] DOI:10.32756/0869-5490-2024-1-59-66.
- Rebrova EV, Shikh EV. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology.* 2023;11(6):494-508 (In Russ.) [Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффектив-
- ность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. Фармация и фармакология. 2023;11(6):494-508.] DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508.
- Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbati TV, et al. Polygenic associations of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in essential hypertension. *Arterial hypertension.* 2016;22(3):253-62. (In Russ.) [Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):253-62.] DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262.
- Alhawari H, Jarrar Y, Zihlif M, et al. The Association of M235T Genetic Polymorphism in Angiotensinogen Gene and Other Non-Genetic Factors with Essential Hypertension among Jordanian Patients. *J Pers Med.* 2024;14(3):273. DOI:10.3390/jpm14030273.
- Mulero TA, Morozova NI, Maksimov VN, et al. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, AGT, AGTR1) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. *Systemic Hypertension.* 2020;17(4):49-54. (In Russ.) [Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., и др. 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.
- Li H, Du Z, Zhang L, et al. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population. *Angiology.* 2014;65(7):614-9. DOI:10.1177/0003319713491309.
- Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Flores-Arizmendi A, et al. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican Population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;2023:4944238. DOI:10.1155/2023/4944238.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension.* 2001;37(3):875-81. DOI:10.1161/01.hyp.37.3.875.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt MM, et al. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2003;41(6):1202-11. DOI:10.1161/01.HYP.0000072334.34433.17.
- Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(1):17-23. DOI:10.1038/sj.tpj.6500215.
- Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation.* 2007;115(6):725-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642058.
- Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Genetic variation in renin predicts the effects of thiazide diuretics. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(8):828-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02472.x.

23. Do AN, Irvin MR, Lynch AI, et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. *Front Pharmacol.* 2014;5:210. DOI:10.3389/fphar.2014.00210.
24. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(4):478-84. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201789.
25. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, et al. Polymorphism in the Angiotensinogen Gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension.* 2006;48(4):693-9. DOI:10.1161/01.HYP.0000239204.41079.6b.
26. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):8-13. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.009.

Сведения об Авторах/About the Authors

Реброва Екатерина Владиславовна [Ekaterina V. Rebrova]
eLibrary SPIN 9445-5564, ORCID 0000-0002-4374-9754

Ших Евгения Валерьевна [Evgeniya V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654