

УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2588-0527-2024-2-19-28
EDN: BXQLYJ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW



Фармакогенетические особенности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Кантемирова Б. И., Комарова О. В., Романова А. Н.

ФГБОУ ВО «Астраханский медицинский университет», Астрахань, Российской Федерации

Аннотация

Интерес к проблеме рационального назначения лекарственных препаратов с учётом генетических особенностей пациента усиливается с каждым годом. Зарубежная медицина наиболее часто использует фармакогенетическое тестирование — как основной инструмент для подбора индивидуальной терапии. Наибольший интерес проявлен к генам-кандидатам, участвующим в изменении фармакологического ответа на терапию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в связи с высоким риском смертности. В большинстве случаев нарушения в сердечно-сосудистой системе сопровождаются высоким артериальным давлением, для снижения которого используют группу ингибиторов АПФ. Но полученные данные по эффективности и безопасности применения препаратов разнятся в зависимости от пола, расы или этнической принадлежности пациентов, что приводит к усложнению разработки единого алгоритма внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику. Авторы данного обзора предприняли попытку систематизировать данные, полученные из различных исследований, и выявить наличие клинически значимых корреляций между изменением эффективности ингибиторов АПФ и наличием полиморфизма генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ключевые слова: фармакогенетика; полиморфизм генов; ингибиторы АПФ; артериальная гипертензия

Для цитирования:

Кантемирова Б. И., Комарова О. В., Романова А. Н. Фармакогенетические особенности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):19–28. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-19-28>. EDN: BXQLYJ

Поступила: 20.09.2024. **В доработанном виде:** 25.10.2024. **Принята к печати:** 17.11.2024. **Опубликована:** 31.12.2024.

Pharmacogenetic features of angiotensin-converting enzyme inhibitors

Bela I. Kantemirova, Olga V. Komarova, Aleksandra N. Romanova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Abstract

Interest in the rational prescription of medicines, considering the genetic characteristics of patients, is increasing every year. In foreign medicine, pharmacogenetic testing is often used as the main tool for selecting individual therapy. The most significant interest has been shown in candidate genes involved in changing the pharmacological response to therapy in patients with cardiovascular diseases because of the high risk of mortality. In most cases, cardiovascular disorders are accompanied by high blood pressure, which can be reduced using ACE inhibitors. However, data on the effectiveness and safety of drug use vary depending on the gender, race, or ethnicity of patients, making it more difficult to develop a unified algorithm for the introduction of pharmacogenetic tests into clinical practice. The authors of this review attempted to systematize the data obtained from various studies and identify the presence of clinically significant correlations between changes in the effectiveness of ACE inhibitors and the presence of polymorphism of candidate genes of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Keywords: pharmacogenetics; gene polymorphism; ACE inhibitors; arterial hypertension

For citations:

Kantemirova BI, Komarova OV, Romanova AN. Pharmacogenetic features of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(2):19–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-19-28>. EDN: BXQLYJ

Received: 20.09.2024. **Revision received:** 25.10.2024. **Accepted:** 17.11.2024. **Published:** 31.12.2024.

Введение / Introduction

Одним из современных направлений отечественной медицины является персонализированный подход к лечению пациентов, учитывая их индивидуальные генетические и фенотипические особенности. Тенденция к постоянному изучению факторов, влияющих на эффективность терапии, позволяет улучшить лечение пациентов, предотвращая тяжёлое течение заболеваний, инвалидизацию и смертельный исход. Одним из таких факторов является полиморфизм генов, который может привести к изменению исхода назначаемой терапии, как в положительную, так и в отрицательную стороны. Препараты могут быть малоэффективны для быстрых метаболизаторов, поскольку ускоренный обмен веществ не позволяет действующему веществу достичь референтных значений концентрации. Для медленных метаболизаторов неправильный подбор дозировки препарата может привести к интоксикации организма вследствие накопления метаболитов. Широкое распространение информации об особенностях использования фармакогенетического тестирования, позволяющего избежать подобного нерационального назначения лекарственных препаратов, обозначает весомую роль генотипирования в клинической практике лечения пациентов с различными патологиями [1].

С позиции доказательной медицины персонализация в лечении пациентов занимает ведущую роль, а использование фармакогенетических технологий значительно облегчает задачи лечащего врача по подбору наиболее эффективной терапии. Детектирование индивидуальных особенностей изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарств у каждого пациента позволяет повлиять на процессы всасывания, распределения, биотрансформации, выведения и воздействия на физиологическую мишень в каждом конкретном случае. Влияние на данные процессы стало возможным благодаря использованию таких клиничко-фармакологических подходов как: фармакогенетическое тестирование, терапевтический лекарственный мониторинг, фенотипирование пациентов и др. [2]. Определение взаимосвязи между полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации или транспортеры лекарственных препаратов, и профилем эффективности и безопасности терапии, в ближайшем будущем имеет перспективы стать единым диагностическим стандартом [3]. В настоящее время клинические рекомендации уже подвергаются корректировке из-за большого количества метаанализов, систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований, доказывающих необходимость предварительного генотипирования пациентов различных этнических групп. Наиболее существенное влияние фармакогенетического тестирования отмечено в терапии пациентов с коморбидными и хроническими заболеваниями, поскольку лечение длительное и требует постоянного мониторинга показателей.

К таким нозологиям относят артериальную гипертензию (АГ), для лечения которой в большинстве случаев используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в моно- или комбинированной терапии. В связи с чем, целью данного обзора стало обобщение данных о роли полиморфизмов генов — кандидатов, оказывающих воздействие на эффективность и безопасность приёма ингибиторов АПФ.

Методы / Methods

Поиск данных для обзора проводился среди отечественных и зарубежных литературных источников в базах РИНЦ (elibrary.ru) и Google Академии по следующим ключевым словам: «полиморфизм генов», «ингибиторы АПФ», «артериальная гипертензия».

Зарубежные исследования были проанализированы в базах MEDLINE PubMed и ResearchGate по следующим ключевым словам: "gene polymorphism", "ACE inhibitors", "arterial hypertension". Исключив совпадения, было найдено 626 публикаций на английском языке, удовлетворяющих требованиям запроса.

Поиск клинически значимых генов-кандидатов проводился на платформе pharmpkb.org в разделе «Clinical Annotations».

При подборе литературы было проанализировано 48 публикации, которые наиболее соответствовали критериям включения, таким как: клинически значимый полиморфизм генов, у пациентов принимавших в качестве моно- и комбинированной терапии ингибиторы АПФ; пациенты старше 18 лет, с подтверждённым диагнозом АГ или эссенциальной гипертензии. Отобранные публикации имели наибольшее количество цитирований, также на них ссылались ведущие эксперты в области фармакогенетики.

Результаты / Results

Пациенты, обращающиеся за помощью в медицинские учреждения, или проходящие ежегодную диспансеризацию в 78 % случаев либо имели уже диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы, либо предъявляли жалобы на высокое давление или боли в сердце при первичном осмотре без отягощённого анамнеза. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество впервые выявленной АГ за 2024 год превысило 1 млрд случаев [4].

Согласно клиническим рекомендациям, лечение АГ основывается на использовании группы ингибиторов АПФ в качестве моно- и комбинированной терапии (ингибиторы АПФ + блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы АПФ + диуретик). Данная группа наиболее часто назначается пациентам, поскольку комплексно воздействует на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), блокируя выработку ангиотензина II (рис. 1).

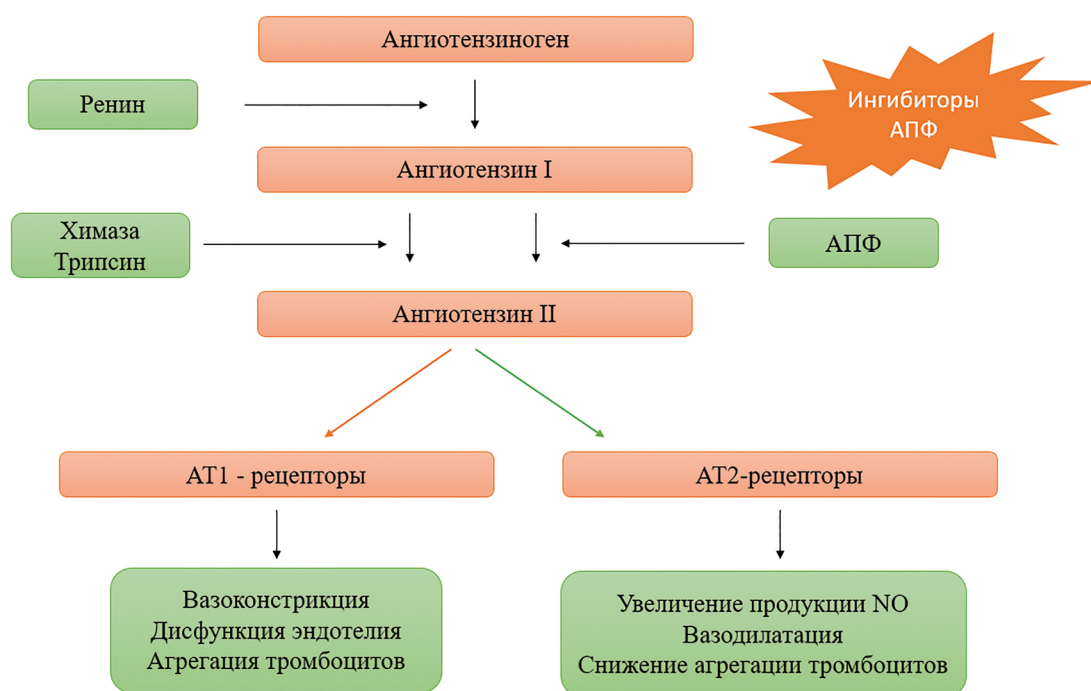


Рис. 1. Структурные компоненты ренин-ангиотензиновой системы и связанные с ними фармакологические ответы на ингибиторы АПФ
Fig. 1. Structural components of the renin-angiotensin system and related pharmacological responses to ACE inhibitors

Пациенты, длительно получающие антигипертензивную терапию ингибиторами АПФ, отмечают многообразие побочных эффектов, а также в ряде случаев аллергические реакции и изменение биохимических показателей крови. Заметив разницу между клиническим эффектом и частотой возникновения нежелательных побочных реакций (НПР), был сделан вывод о том, что значительное влияние на терапию оказывает носительство полиморфных генотипов пациентов. Данные особенности, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы генов (SNP), которые требуют обязательного выявления и учёта при коррективке терапии.

Эффективность применения ингибиторов АПФ зависит от ряда генов-кандидатов, участвующих в фармакодинамике и фармакокинетике препаратов, влияющих на РААС (рис. 2).

Согласно ресурсу pharmgkb.org существует несколько генов, SNP в которых может привести к изменению эффективности и безопасности препаратов исследуемой группы. К таким генам относятся: *ACE*, *ACE2*, *AGT*, *AGTR1*, *BDKRB1*, *NR3C2*, *MTHFR*, *ABO*, *PRCP*, *CYP11B2*, *CES1* и ген транспортера растворённых веществ — *SLCO1B1*. SNP в представленных генах-кандидатах расположены в разных локусах, участвуют в регуляции артериального давления (АД), водно-элект-

ролитного баланса и работы симпатической нервной системы (рис. 3).

ACE2. Ген *ACE2*, для которого на данный момент известно более 180 вариантов нуклеотидной последовательности, кодирует мембранный белок ангиотензин-превращающий фермент 2, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин 1–9 и ангиотензина II в ангиотензин 1–7. Представленный белок является функциональным клеточным рецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2, что влияет на его вирулентность. Тем не менее в настоящий момент научно не доказано, что применение ингибиторов АПФ может привести к летальному исходу пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями и COVID-19, несмотря на увеличение экспрессии мРНК ангиотензин-превращающего белка *ACE2*. Клинической пользы от применения данной группы препаратов намного больше, чем вреда от их применения [5].

Согласно данным литературы, полиморфизм rs2106809 является наиболее изученным и клинически значимым. Отмечено, что у женщин имеющих генотип AA и AG, по сравнению с генотипом GG наблюдается наиболее значительное снижение диастолического АД (ДАД) от приёма бенazeprila и imidapрила ($9,62 \pm 6,83$ или $10,2 \pm 7,2$ против $6,81 \pm 6,31$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,045$) [6]. В исследовании «случай-контроль» полиморфизма rs2106809, отмечается, что у пациенток

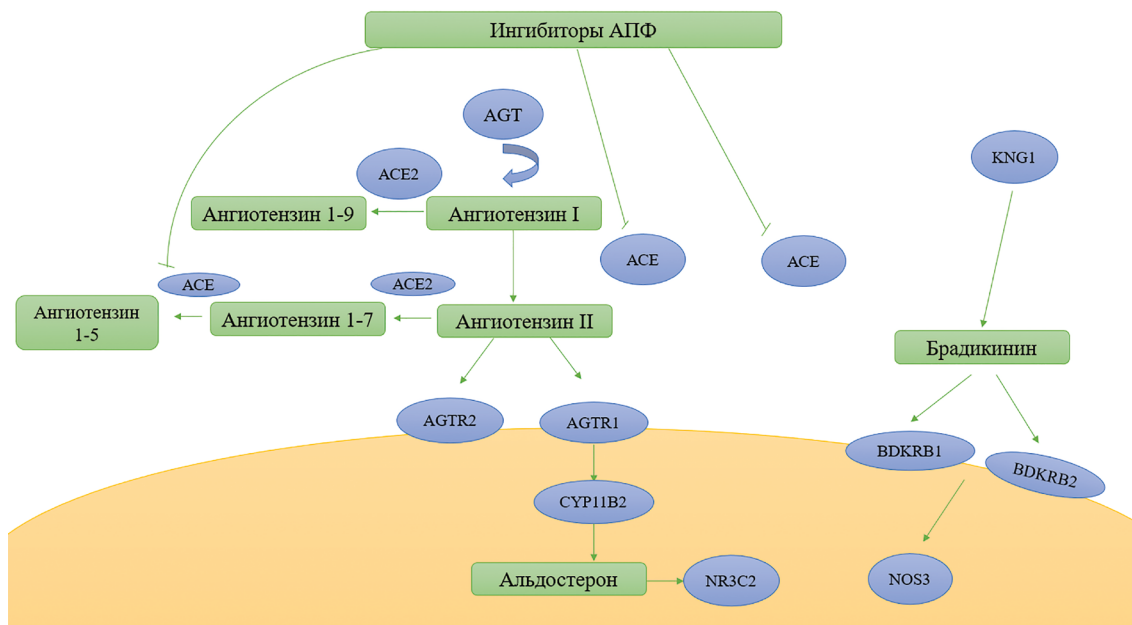


Рис. 2. Гены-кандидаты, влияющие на эффективность ингибиторов АПФ
Fig. 2. Candidate genes affecting the effectiveness of ACE inhibitors

ACE2	rs2106809	Артериальная гипертензия
ACE	rs1799752	Атеросклероз, Ишемическая болезнь сердца, Эссенциальная гипертензия, заболевание клубочков, Гломерулонефрит, IGA, Заболевания почек
CES1	rs71647871	Активация эналаприла из пролекарства до активной формы - эналаприлата
AGT	rs7079 rs699 rs5051	Артериальная гипертензия, болезнь коронарных артерий
AGTR1	rs5186	Артериальная гипертензия

Рис. 3. SNP и фенотипы наиболее изученных генов-кандидатов
Fig. 3. SNPs and phenotypes of the most studied candidate genes

с генотипом СС диастолическое АД быстрее достигает референтных значений при приёме каптоприла, чем у генотипов СТ+ТТ. В данном исследовании подтверждена гипотеза о том, что у пациентов с генотипом СС удаётся достичь нормализации цифр АД быстрее, чем у носителей ТТ-генотипа [7].

Крупномасштабные исследования свидетельствуют не только о взаимосвязи изменения активности препаратов от носительства полиморфизма генов, но и о том, что SNP в ряде случаев являются предикторами заболевания. Так, например, в ряде зарубежных публикаций доказано, что наличие полиморфизма гена ACE2 (rs2106809) свидетельствует о предрасположенности к высокому АД [8], а также к более низкому риску развития лёгочной гипертензии [9]. Стоит отметить, что зависимость развития гипертензии от полиморфизма гена ACE2 наблюдается у пациентов не всех этнических групп. Так, в исследовании женщин, проживающих на юге Синьцзяна, показана сильная ассоциация SNP (rs2106809) с возникновением гипертензии [10], в то время как результаты исследования жителей Иордании не выявили таковой. [11].

ACE. Ген ACE картирован в хромосоме 17 (17q23), состоит из 26 экзонов и кодирует АПФ, который оказывает значимое влияние на регуляцию АД и электролитного баланса посредством преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, обладающего сосудосуживающим свойством и разрушающим брадикинин — основной вазодилатирующий агент в организме человека. Современной науке известны более 160 полиморфизмов данного гена, наиболее значимым из которых является инсерция/делеция (I/D) гена ACE в различных локусах. Практическое значение и наиболее высокий уровень доказательности имеет SNP (rs1799752). В работах ряда авторов доказано, что у пациентов с генотипом DD лучше снижалось давление от применения эналаприла и лизиноприла чем у пациентов с генотипом ID и II. Исследование также показало, что аллель D является генетическим маркером появления АГ [12]. Учёными также доказано, что у пациентов с генотипом DD помимо антигипертензивного эффекта наблюдается наиболее выраженный регресс гипертрофии левого желудочка по сравнению с I/D [13].

Масштабное исследование, проведённое среди афроамериканцев и включавшее в себя комплексное определение полиморфизмов гена ACE, позволило определить, что афроамериканцы, гомозиготные по rs4344 (12269GG или 12269AA), достигали целевого уровня АД в 2 раза быстрее чем гетерозиготные пациенты. В то время как у пациентов с SNP G20037A (rs4363) не было замечено ассоциации между данным полиморфизмом и временем достижения целевых значений АД. Также в ходе данного исследования было выявлено, что полиморфизм гена C17888T (rs4359) приводит к более быстрому ответу на терапию ингибиторами АПФ у гомозиготных пациентов (СС или ТТ) [14].

Показано, что генотипы AA/AT по rs4291 связаны с более низким уровнем глюкозы, измеренной натощак при лечении лизиноприлом у людей с гипертензией по сравнению с генотипом ТТ по rs4291, что свидетельствует о необходимом контроле биохимических параметров пациентов с данной патологией ($p = 0,001$) [15].

В исследовании, направленном на изучение метаболического статуса пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, было доказано, что гомозиготы по референсному аллелю (AA) гена ACE (rs4329) показали более низкие значения Asp-Phe (показатель содержания побочных продуктов активности АПФ на холецистокинин), чем гомозиготы по минорному аллелю (GG). Уровень выделения метаболитов Asp-Phe связан с влиянием на АД, что позволяет рассматривать их и другие дипептиды как показатели активности АПФ [16].

Несколько современных исследовательских работ отрицают взаимосвязь между полиморфизмом гена ACE и возникновением или тяжёлым течением АГ. Исследование полиморфизма гена ACE (rs4363) выявило, что АГ в ряде случаев связана с социально-экономическим статусом и образом жизни пациентов. Полиморфизмы АПФ могли быть ассоциированы с изменениями уровня триглицеридов, мочевины и глюкозы у пациентов с гипертензией, но не являться её прямым предиктором [17]. Исследование тайской популяции пациентов также не выявило доказательств связи между полиморфизмами генов (rs1799752, rs699, rs5186, rs1799998), связанными с RAAS, и АГ [18]. Результаты систематического обзора, включающего данные 2784 исследований позволили выявить явную зависимость полиморфизма гена ACE (rs1799752) и возникновения АГ у африканского населения. Было доказано, что rs1799752 может быть потенциальным генетическим предиктором развития гипертензии у афроамериканцев. Доказано, что в разных популяциях Африки наблюдается положительная связь генетических вариантов rs1799983, rs2070744, rs149868979, rs61722009 гена NOS3 с риском развития гипертензии [19].

AGT. Ген AGT находится в локусе 1q42-q43 и содержит 5 экзонов, кодируя белок ангиотензиноген и сывороточный глобулин альфа-глобулиновой фракции. Данный ген является одним из важнейших в процессе снижения АД. В настоящее время в гене обнаружено более 40 точечных мутаций. У пациентов, имеющих полиморфизм по rs7079 в гене AGT, принимающих бенazeприл наиболее активно снижалось ДАД у гомозигот СС, по сравнению с АС и АА [20].

В работах ряда авторов показано, носители генотипа GG по rs5051 гена AGT более эффективно отвечают на гипотензивную терапию с применением ингибиторов АПФ, чем носители генотипов АА и АГ, в связи с чем было выдвинуто предположение о возможности использования генотипирования по rs5051 в качестве прогностического предиктора эффективного лечения. На сегодняшний день не получено убедительных дан-

ных о преимущественной клинической значимости ни одного из аллелей [21].

По изучению полиморфизма -217G > A гена AGT данные противоречивы. По результатам отдельных исследований установлено, что у пациентов с гомозиготным генотипом -217AA гена AGT не развивается антигипертензивный эффект вследствие приёма ингибиторов АПФ. Другими работами доказано, что у людей хотя бы с 1 копией аллеля -217G и -20C наблюдалось значительное снижение АД согласно зарубежным данным, о чём сообщается в оригинальном генетическом исследовании [22].

Зарубежные исследования неоднократно устанавливали взаимосвязи между клиническими и морфофункциональными особенностями АГ у пациентов с полиморфизмом гена AGT, что способствовало подбору наиболее эффективной терапии ингибиторами АПФ [23].

Rysz J с соавт. приводят данные о более высокой эффективности эналаприла у пациентов-носителей аллеля С полиморфного локуса -786T/C (rs2070744) гена AGT и носителей аллеля Т локуса -665C/T (rs3918226) гена NOS3 [24].

AGTR1 и AGTR2. Ген *AGTR1* локализуется на длинном плече 3-й хромосомы (3q21-25) и кодирует рецептор ангиотензина II первого типа. Изменения в структуре данного гена приводят к изменениям в регуляции сосудистого тонуса и пролиферации сосудистой стенки, именно поэтому его хромосомные изменения вызывают патологии сердечно-сосудистой системы. Показано, что гаплотип GAG (включает SNP G1675A(rs1403543) и G3726C гена AGTR2 и A1332G (rs5194 в *AGTR1*) показал более высокое снижение систолического АД по сравнению с гаплотипом GAC и группой без гаплотипов GAG и GAC [20, 25].

Доказано, что полиморфизмы *AGTR1* (rs275651, rs5182) связаны со значительным снижением частоты инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих периндоприл [26].

В настоящий момент установлено, что аллель Т гена *AGTR1* (rs5182) наиболее ассоциирована с уменьшением частоты сердечно-сосудистых патологий при лечении ингибиторами АПФ больных с ишемической болезнью сердца, в сравнении с аллелью С [27]. Аналогичные результаты были получены в 12-летнем последующем исследовании, проводимом в Китае. Учёные доказали, что аллель А гена *AGTR1* (rs5186) наиболее ассоциирована с уменьшением частоты проявления сердечно-сосудистых осложнений у азиатской популяции [28].

Масштабное исследование EUROPA / PERGENE позволило выявить, что аллели А и С гена *AGTR1* (rs275651, rs5182) связаны с снижением ответа на периндоприл у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с генотипом ТТ [29].

SLCO1B1. Необходимо также учитывать, что генетический полиморфизм может повлиять не только

на эффективность используемой терапии, но и на частоту возникающих побочных эффектов и нежелательных лекарственных реакций. Одним из таких генов является ген *SLCO1B1*, который кодирует белок ОАТР1В1, выполняющий роль транспортера растворённых веществ и локализирующийся на базолатеральной мембране. В ходе проведённого масштабного исследования гена *SLCO1B1* (rs4149056) было сделано несколько выводов: частота комбинированных генотипов ТС/СС была достоверно выше в группе с осложнениями и составила 31,7 %. Во-вторых, при наличии ТС генотипа риск развития НПР в виде сухого кашля повышался в 2 раза по сравнению с ТТ генотипом, а СС генотип давал почти 6-кратный риск развития этой НПР; у носителей генотипа 521С риск кашля был выше по сравнению с ТТ генотипом, причём независимо от пола. Помимо этого, установлена зависимость этой побочной реакции от дозы гена: процент кашля увеличивался с увеличением числа аллелей 521С гена *SLCO1B1*. Для лиц не имевших аллеля 521С кашель развивался в 28,2 %, для носителей одного аллеля 521С в 42,5 % и носителей двух аллелей 521С 71,4 % [30].

Исследование фармакокинетики темокаприла в зависимости от генетических особенностей, проводимое среди японских пациентов, позволило выявить, что показатель «концентрация — время» (AUC) ниже у носителей аллеля *1b гена *SLCO1B1* [31], который в действующей номенклатуре обозначается как аллель *SLCO1B1**37 (35230A> G (rs2306283, N130D) [32].

Последние данные фармакогенетических исследований свидетельствуют о том, что у добровольцев с SNP в *SLCO1B1* и пониженной функцией (DF) площадь под кривой (AUC/DW), скорректированная на дозу/массу тела, была примерно в 1,7 раза выше, чем у добровольцев с фенотипом нормальной функции (NF) [33].

ABO. Ген *ABO* расположен в 3q34,2 и кодирует гликозилтрансферазы, которые катализируют перенос различных углеводных групп на Н-антиген, образуя антигены системы ABO. Современные исследования позволили доказать, что полиморфизмы в гене *ABO* (rs495828) являются клинически значимыми, рассматривая причины возникновения кашля от приёма ингибиторов АПФ. Более того, данные полиморфизмы оказались гендерно специфичными, поскольку наблюдались наиболее часто у женщин ($p = 0,0006$; ОШ = 3,26) [34]. Крупномасштабное исследование зависимости полиморфизмов генов ABO, расположенных в различных локусах, и риска проявления сухого кашля от приёма эналаприла, выявило, что SNP в гене являются предикторами возникновения данного побочного эффекта. Результаты показали, что у гомозиготных пациентов ТТ (rs495828) был значительно повышен риск эналаприл-индуцированного кашля, независимо от половой принадлежности. Частота полиморфного гаплотипа GATC (rs8176746, rs8176740, rs495828, rs12683493) была достоверно выше

у пациентов с кашлем (26,6 %) по сравнению с группой контроля (18,8 %) [35].

***BDKRB1* и *BDKRB2*.** Гены *BDKRB1* и *BDKRB2* расположены на длинном плече 14-й хромосомы в тесной близости в локусе 14q32.2 и кодируют рецепторы брадикинина B1 и B2. *BDKRB1* участвует в релаксации сосудов, стимулируя выработку эндотелиальной NO-синтазы и последующую генерацию NO. Известно, что наличие генотипа AA по rs12050217 гена *BDKRB1* является предиктором снижения фатальности случаев сердечно-сосудистых патологий по сравнению с генотипами AG и GG [27]. Полиморфизм *BDKRB2* может привести к изменениям в кровоснабжении скелетной мускулатуры и предрасположенности к сахарному диабету, артериальной гипертензии и остеоартриту. Исследование полиморфизмов *BDKRB1* (1098A/G) и *BDKRB2* (-58T/C), проводимое в северной части Китая, выявило ассоциацию полиморфизма *BDKRB2* (-58T/C) с повышенным риском гипертонии при сравнении аллелей ($p = 0,01$, ОШ = 1,386, 95 % ДИ [1,138–1,688]). В метаанализе, проведенном среди той же популяции, посвященном полиморфизму *BDKRB2* (-58T/C), была выявлена значимая связь между этим полиморфизмом и гипертонией во всей исследуемой группе пациентов [36].

В исследовании EUROPA / PERGENE приняло участие 8726 пациентов, генотипирование которых позволило выявить, что пациенты с генотипом GG по rs12050217 имели наиболее сильный фармакологический ответ на терапию периндоприлом, чем пациенты с генотипами AA и AG [29].

***ADRB2* и *ADRB3*.** β_3 -адренергический рецептор является важнейшим компонентом симпатической нервной системы, полиморфизм которого может привести к нарушению терморегуляции и липолиза, а также возникновению таких заболеваний как: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение и т. д. Современный метаанализ, проведенный среди почти 10 тыс. человек, показал, что SNP 190T>C (rs4994) гена *ADRB3*, приводящий к аминокислотной замене Trp64Arg, клинически значимо связан с возникновением эссенциальной гипертензии в китайской и европеоидной популяциях [37]. Полиморфизм в β_2 -адренергическом рецепторе *ADRB2* связан с изменением антигипертензивного эффекта, наблюдаемого при применении ингибиторов АПФ. В исследовании зарубежных учёных показана ассоциация генотипа rs1042714GC гена *ADRB2* с индивидуальным клиническим ответом пациентов из Южной Африки на приём эналаприла [38]. Научно доказано, что полиморфизм rs2053044(A/G) гена *ADRB2* может определять реакцию АД на приём рамиприла. В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о том, что пациенты с генотипом GG достигали референтных значений АД на 12 дней позже, чем носители AA или AG, что с поправкой на сопутствующие факторы в среднем занимало в 2 раза больше времени относительно стандартного времени [39].

***NR3C2*.** Ген *NR3C2*, локализуемый в 4q31.1–31.2. хромосоме, кодирует минералокортикоидный рецептор, который присутствует в кардиомиоцитах. Исследования данного гена проводятся менее широко, поскольку нет данных о его прямом влиянии на возникновение АГ или фармакологический ответ на приём ингибиторов АПФ. С помощью технологии Sequenom MassArray было проведено исследование, выявившее, что снижение ДАД от приёма эналаприла было значительно более выраженным у гомозигот AA по сравнению с носителями генотипа AG+GG по полиморфизму rs5522 ($p = 0,009$). А для полиморфизма rs2070950 снижение давления у гомозигот GG по сравнению с носителями генотипа GC+CC было статистически незначимым ($p = 0,065$) [40].

***MTHFR*.** Полиморфизм гена *MTHFR* (C677T) метилентетрагидрофолатредуктазы является основным фактором, определяющим состояние гипергомоцистемии, которая приводит к дисфункции эндотелия и оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Единичные исследования доказывают данную гипотезу, но не позволяют сформировать чёткого представления о влиянии полиморфизма на результат терапии ингибиторами АПФ. Доказано, что для пациентов, находящихся в группе риска развития ишемической болезни сердца и АГ перед назначением ингибиторов АПФ и фолиевой кислоты необходимо провести скрининг генотипов с целью улучшения клинического исхода лечения [41].

***PRCP*.** Ген *PRCP* человека имеет хромосомную локализацию 11q14.1 и кодирует фермент пролилкарбоксипептидазу, которая расщепляет С-концевые аминокислоты, связанные с пролином в таких пептидах, как ангиотензин II, III и дез-Arg9-брадикинин. Важность ангиотензина II, одного из субстратов этого фермента, в регуляции АД и электролитного баланса предполагает, что этот ген может быть связан с эссенциальной гипертензией. Ингибирование гена *PRCP* может привести к развитию гипертонии из-за повышенного уровня ангиотензина II и ангиотензина III [42]. Малоизученный полиморфизм гена пролилкарбоксипептидазы (E112D) играет роль в эффективности применения ингибиторов АПФ с целью поддержания референтных значений АД. Исследование, проводимое среди пациентов с гипертонией из округов Хоцю и Юэси провинции Аньхой в Китае показало, что у пациентов с генотипом EE в большей степени снижалось как систолическое, так и ДАД, чем у пациентов с ED или DD [43].

***CYP11B2*.** Ген *CYP11B2* человека имеет хромосомную локализацию 8q24.3 и кодирует альдостеронсинтазу — цитохром P450, катализирующий 11-бета-гидроксилирование 11-дезоксикортикостерона и его последующее 18-гидроксилирование с образованием альдостерона [44]. Ген *CYP11B2* также является малоизученным с точки зрения влияния на эффективность ингибиторов АПФ и развития АГ. Не-

сколько зарубежных исследований подтверждают, что полиморфизм -344C/T влияет на эффективность от применения ингибиторов АПФ, в то время как полиморфизм A6547G не является клинически значимым. Выявлено, что после 6 недель лечения снижение ДАД было значительно более выраженным у пациентов с генотипом ТТ или СТ по сравнению с пациентами с генотипом СС [45].

Ряд лекарственных препаратов в современной медицине являются пролекарствами и приобретают активную форму только в организме человека в процессе биотрансформации. Если в случае обычных лекарств полиморфизм генов может привести к снижению эффективности терапии, то пролекарства могут не активироваться в следствие полиморфизма генов ферментов, отвечающих за активацию. К таким ферментам относится карбоксиэстераза 1, которая участвует в модификации эналаприла в активный эналаприлат.

CES1. Изучение данного фермента наиболее широко распространено в современной медицине, поскольку он активирует большое количество пролекарственных препаратов, в том числе ингибиторы АПФ, и часто назначаемый эналаприл. Выявлено, что полиморфный вариант *CES1* (G143E) снижает активацию ингибиторов АПФ, соответственно влияя на терапевтический эффект лекарства [46]. Сообщается, что полиморфизмы G143E, L40T, G142E, G147C, Y170D и R171C могут полностью блокировать метаболизм эналаприла, а Q169P, E220G и D269fs — снижать каталитическую активность фермента [47]. Исследование, проведенное в состоянии покоя у здоровых людей,

свидетельствует, что среднее максимальное снижение систолического АД в группе, не являющихся носителями полиморфизма G143E составило примерно 12,4 % в конце исследования, по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$). У носителей G143E статистически значимого снижения АД не наблюдалось [48].

Заключение / Conclusion

Подводя итог анализу литературных источников о влиянии полиморфизма генов на эффективность, безопасность и риск развития НПР при применении ингибиторов АПФ, можно сделать вывод о том, что для составления методических рекомендаций для проведения фармакогенетического тестирования пациентов перед назначением ингибиторов АПФ, необходимы дальнейшие исследования. По результатам проведенных исследований становится очевидным, что ряд полиморфных аллелей генов может выступать в качестве предикторов заболеваний сердечно-сосудистой системы, и, в частности, артериальной гипертензии. Использование генотипирования в индивидуальных случаях может способствовать улучшению эффективности лечения, особенно при наличии коморбидной патологии и клинически значимых взаимодействиях лекарственных препаратов. Однако применительно к рутинной практике, убедительных данных в рациональности применения этой технологии пока не получено. Данные, полученные из отечественных и иностранных источников довольно вариabельны, и нуждаются в продолжении изучения и систематизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кантемирова Бэла Исмаиловна — д. м. н., профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: belakantemirova@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Комарова Ольга Владимировна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-0932>

ABOUT THE AUTHORS

Bela I. Kantemirova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: belakantemirova@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Olga V. Komarova — Post graduate of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-0932>

Романова Александра Николаевна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Aleksandra N. Romanova — Post graduate of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Список литературы / References

1. Колбин А.С., Радаева К.С., Мотринчук А.Ш., Свечкарева И.Р. Тренды в клинической фармакологии согласно публикациям в международных и российских специализированных журналах. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):33-42. [Kolbin AS, Radaeva KS, Motrinchuk AS, Svehkareva IR. Trends in clinical pharmacology as represented by international and specialized journals. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):33-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-33-42>. EDN: LYNKOF
2. Прикладная фармакогенетика / Ш. П. Абдуллаев, А. С. Аметов, А. В. Боярко [и др.]. — Москва: ООО "Издательство "Триада", 2021. — 496 с. [Applied pharmacogenetics / ShP Abdullaev, AS Ametov, AV Boyarko [et al]. Moscow: Triada Publishing House, LLC, 2021. (In Russ.)]. ISBN 978-5-94789-982-5. EDN: PXWCTD.
3. Василевский И.В. Взаимодействие лекарство — ген и фармакологический ответ. *МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: клиническая практика и здоровье*. 2020;(1):7-19. [Vasilevski IV. Drug — gene interaction and pharmacotherapeutic response. *Mezhdunarodnye obzory klinicheskaya praktika i zdorovie*. 2020;(1):7-19. (In Russ.)]. EDN: DCWUTP.
4. Moick S, Sommer I, Gartlehner G. WHO-Leitlinie: Leitfaden für die medikamentöse Behandlung von Bluthochdruck bei Erwachsenen [WHO Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults]. *Gesundheitswesen*. 2023 Feb;85(2):139-142. German. <https://doi.org/10.1055/a-1989-1745>.
5. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2580. [Drapkina OM, Vasilyeva LE. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2580. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2580>.
6. Chen YY, Liu D, Zhang P, et al. Impact of ACE2 gene polymorphism on antihypertensive efficacy of ACE inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2016 Dec;30(12):766-771. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.24>.
7. Fan X, Wang Y, Sun K, et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Aug;82(2):187-96. <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100214>
8. Fan Z, Wu G, Yue M, et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci*. 2019 May 15;225:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.059>.
9. Zi-Yang Y, Nanshan X, Dongling L, et al. ACE2 gene polymorphisms are associated with elevated pulmonary artery pressure in congenital heart diseases. *Gene*. 2023 Oct 5;882:147642. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147642>.
10. Luo Y, Liu C, Guan T, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. *Hypertens Res*. 2019 May;42(5):681-689. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0166-6>. Epub 2018 Dec 12. Erratum in: *Hypertens Res*. 2019 May;42(5):744. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0205-y>.
11. Al-Eitan L, Al-Khaldi S, Ibdah RK. ACE gene polymorphism and susceptibility to hypertension in a Jordanian adult population. *PLoS One*. 2024 Jun 25;19(6):e0304271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304271>.
12. 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 Syst*. 2015 Dec;16(4):872-9. <https://doi.org/10.1177/1470320114538878>.
13. He H, Li LM, Cao WH, et al. A study of the relationships between angiotensin- converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril. *Ann Hum Biol*. 2005 Jan-Feb;32(1):30-43. <https://doi.org/10.1080/03014460400027458>.
14. Bhatnagar V, O'Connor DT, Schork NJ, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts the time-course of blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition in the AASK trial. *J Hypertens*. 2007 Oct;25(10):2082-92. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282b9720e>.
15. Irvin MR, Lynch AI, Kabagambe EK, et al. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2076-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833c7a4d>.
16. Altmaier E, Menni C, Heier M, et al. The Pharmacogenetic Footprint of ACE Inhibition: A Population-Based Metabolomics Study. *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0153163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153163>.
17. da Agostini L, Cunha WR, Silva NNT, et al. Angiotensin-converting enzyme gene (ACE) polymorphisms are associated with dysregulation of biochemical parameters in hypertensive patients. *Mol Biol Rep*. 2023 Feb;50(2):1487-1497. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08128-z>.
18. Charoen P, Eu-Ahsunthornwattana J, Thongmung N, et al. Contribution of Four Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone-Related Genes to Hypertension in a Thai Population. *Int J Hypertens*. 2019 Aug 14;2019:4861081. <https://doi.org/10.1155/2019/4861081>.
19. Mabhidha SE, Mashatola L, Kaur M, et al. Hypertension in African Populations: Review and Computational Insights. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 6;12(4):532. <https://doi.org/10.3390/genes12040532>.
20. 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 Feb 13;115(6):725-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642058>.
21. Yu H, Lin S, Zhong J, et al. A core promoter variant of angiotensinogen gene and interindividual variation in response to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014 Dec;15(4):540-6. <https://doi.org/10.1177/147032013506481>.
22. Woodiwiss AJ, Nkeh B, Samani NJ, et al. Functional variants of the angiotensinogen gene determine antihypertensive responses to angiotensin-converting enzyme inhibitors in subjects of African origin. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1057-64. <https://doi.org/10.1097/01.jhh.0000226195.59428.57>.
23. Shlyk SV, Drobotya NV, Khaisheva LA, et al. Effectiveness of personalized selection of antihypertensive therapy based on genetic polymorphism. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement 2, November 2020, ehaa946.2760. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2760>.
24. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzynska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 1;21(13):4709. <https://doi.org/10.3390/ijms21134709>.
25. Fontana V, Luizon MR, Sandrim VC. An update on the pharmacogenetics of treating hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015 May;29(5):283-91. doi: 10.1038/jhh.2014.76.
26. Brugts JJ, de Maat MP, Danser AH, Boersma E, Simoons ML. Individualised therapy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in stable coronary artery disease: overview of the primary results of the PERindopril GENetic association (PERGENE) study. *Neth Heart J*. 2012 Jan;20(1):24-32. doi: 10.1007/s12471-011-0173-6.
27. Brugs JJ, Boersma E, Simoons ML. Tailored therapy of ACE inhibitors in stable coronary artery disease: pharmacogenetic profiling of treatment benefit. *Pharmacogenomics*. 2010 Aug;11(8):1115-26. doi: 10.2217/pgs.10.103.
28. Lee JK, Wu CK, Tsai CT, et al. Genetic variation-optimized treatment benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with stable coronary artery disease: a 12-year follow-up study. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Apr;23(4):181-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835a0ffa.
29. Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, Van Vark LC, et al. Individualized Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitor Therapy in Stable Coronary Artery Disease Based on Clinical and Pharmacogenetic Determinants: The PERindopril GENetic (PERGENE) Risk Model. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 28;5(3):e002688. doi: 10.1161/JAHA.115.002688.
30. Luo JQ, He FZ, Wang ZM, et al. SLCO1B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Sci Rep*. 2015 Nov 26;5:17253. doi: 10.1038/srep17253.
31. Maeda K, Teiri I, Yasuda K, et al. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan,

and temocapril. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 May;79(5):427-39. doi: 10.1016/j.clpt.2006.01.011.

32. Ramsey LB, Gong L, Lee SB, et al. PharmVar GeneFocus: SLCO1B1. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Apr;113(4):782-793. doi: 10.1002/cpt.2705.

33. Abbes H, Zubiaur P, Soria-Chacartegui P, et al. SLCO1B1 and ABCG2 genotype-informed phenotypes are related to variation in ramipril exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024 Sep;135(3):295-307. doi: 10.1111/bcpt.14046.

34. Mas S, Gassò P, Alvarez S, et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Sep;21(9):531-8. doi: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.

35. Luo JQ, He FZ, Luo ZY, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jun;24(6):306-13. doi: 10.1097/FPC.000000000000050.

36. Gu W, Li Z, Wang Z, et al. Association of the bradykinin receptors genes variants with hypertension: a case-control study and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(1):100-6. doi: 10.3109/10641963.2015.1060989.

37. Li YY, Lu XZ, Wang H, et al. ADRB3 Gene Trp64Arg Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis Including 9,555 Subjects. *Front Genet.* 2018 Apr 4;9:106. doi: 10.3389/fgene.2018.00106.

38. Masilela C, Pearce B, Ongole JJ, et al. Cross-sectional study of the association of 5 single nucleotide polymorphisms with enalapril treatment response among South African adults with hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2021 Nov 19;100(46):e27836. doi: 10.1097/MD.00000000000027836.

39. Anthony EG, Richard E, Lipkowitz MS, Bhatnagar V. Association of the ADRB2 (rs2053044) polymorphism and angiotensin-converting enzyme-inhibitor blood pressure response in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Pharmacogenet Genomics.* 2015 Sep;25(9):444-9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000154.

40. Luo JQ, Wang LY, He FZ, et al. Effect of NR3C2 genetic polymorphisms on the blood pressure response to enalapril treatment. *Pharmacogenomics.* 2014 Feb;15(2):201-8. doi: 10.2217/pgs.13.173.

41. Ma L, Zeng L, Wang X. MTHFR C677T gene polymorphism in patients with coronary heart disease and hypertension treated with enalapril and folic acid: implications for prognosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Oct 8;70(9):142-147. doi: 10.14715/cmb/2024.70.9.20.

42. Wu Y, Yang H, Xiao C. Genetic association study of prolylcarboxypeptidase polymorphisms with susceptibility to essential hypertension in the Yi minority of China: A case-control study based on an isolated population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320919586. doi: 10.1177/1470320320919586.

43. Zhang Y, Hong XM, Xing HX, et al. E112D polymorphism in the prolylcarboxypeptidase gene is associated with blood pressure response to benazepril in Chinese hypertensive patients. *Chin Med J (Engl).* 2009 Oct 20;122(20):2461-5.

44. F. P. Guengerich Human Cytochrome P450 Enzymes. Chapter 10, P. 377-530. In: Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. Ed by P.R. Ortiz de Montellano, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2005.

45. Yu HM, Lin SG, Liu GZ, et al. Associations between CYP11B2 gene polymorphisms and the response to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun;79(6):581-9. doi: 10.1016/j.clpt.2006.02.007.

46. Wang X, Wang G, Shi J, et al. CES1 genetic variation affects the activation of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacogenomics J.* 2016 Jun;16(3):220-30. doi: 10.1038/tpj.2015.42.

47. Hussain M, Basheer S, Khalil A, et al. Pharmacogenetic study of CES1 gene and enalapril efficacy. *J Appl Genet.* 2024 Sep;65(3):463-471. doi: 10.1007/s13353-024-00831-w.

48. Her LH, Wang X, Shi J, et al. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;87(12):4691-4700. doi: 10.1111/bcp.14888.