



ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЁРА A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА К АНГИОТЕНЗИНУ II 1-ГО ТИПА (*AGTR1*) НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2-Й СТЕПЕНИ

Е.В. Реброва*, Е.В. Ших

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Различия в ответе на фармакотерапию блокаторами рецепторов ангиотензина II типа могут определяться полиморфизмами в генах, ответственных за их мишень действия. Цель работы: изучить фармакодинамические показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от генетических особенностей пациентов — полиморфизма A1166C гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*). В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2-й степени, среди которых 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Через 3 недели фармакотерапии определяли наличие генетического полиморфизма rs5186 (A1166C) гена *AGTR1*. СМАД проводили при включении пациентов в исследование и через 3 мес. терапии. Максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения среднего дневного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), среднего ночного САД, вариабельности ночного САД и ДАД определялся у гетерозигот А/С в группе пациентов, принимающих валсартан через 3 мес. назначенной фармакотерапии блокаторами рецептора ангиотензина II. Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с данными показателями выявлено не было. У гетерозигот отмечено статистически значимо более выраженное снижение средней ночной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе пациентов валсартана, в то время как снижение средней дневной ЧСС значительно определялось у гомозигот С/С как в группе пациентов ирбесартана, так и валсартана. Таким образом, при персонализации терапии у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2-й степени с помощью детекции генетического полиморфизма A1166C гена *AGTR1* пациентам Московского региона, носителям А/С генотипа, целесообразно рекомендовать в качестве более эффективной стартовой терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II типа валсартан в виде моно- или комбинированной терапии в зависимости от группы риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *AGTR1*, полиморфизм A1166C, ирбесартан, валсартан

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Реброва Е.В., Ших Е.В. Оценка влияния полиморфного маркёра A1166C гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*) на динамику показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Биомедицина*. 2024;20(3E):248–258. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-248-258>

Поступила 01.08.2024

Принята после доработки 26.08.2024

Опубликована 01.11.2024

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF A1166C POLYMORPHIC MARKER OF ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR GENE (*AGTR1*) ON THE DYNAMICS OF DAILY BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH STAGE 1–2 ARTERIAL HYPERTENSION

Ekaterina V. Rebrova*, Evgeniya V. Shikh

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Building 2*

Differences in the response to pharmacotherapy with angiotensin II receptor blockers may be determined by polymorphisms in the genes responsible for their target of action. In this work, we investigate the pharmacodynamic parameters of daily blood pressure monitoring (DBPM) to assess the efficacy of therapy with angiotensin II receptor blockers in the form of monotherapy and as part of combination therapy in patients with arterial hypertension, depending on their genetic characteristics, i.e., polymorphism A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene (*AGTR1*). The study included 179 patients in the Moscow Oblast with newly diagnosed arterial hypertension of 1–2 stages. Among them, 141 (78.8%) were women and 38 (21.2%) were men aged 32 to 69 years, randomly assigned to irbesartan and valsartan groups in the form of mono- or combination therapy with hydrochlorothiazide by a simple randomization method. Following three weeks of pharmacotherapy, the presence of the rs5186 (A1166C) genetic polymorphism of *AGTR1* gene was determined. DBPM was performed when patients were included in the study and after three months of therapy. The maximum antihypertensive effect was observed in heterozygotes A/C in the group of patients taking valsartan after three months of prescribed angiotensin II receptor blockers pharmacotherapy. This effect was manifested in a decreased average daily systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBD), average night SBP, variability of night SBP and DBP. Among patients treated with irbesartan, there was no statistically significant association of the A1166C polymorphism genotype of the *AGTR1* gene with these indicators. Heterozygotes showed a statistically significantly more pronounced decrease in the average sleeping heart rate in the group of valsartan patients. At the same time, the average daily heart rate decreased more significantly in C/C homozygotes in both the group of irbesartan and valsartan patients. Thus, when developing personalized treatment plans for patients with newly diagnosed stage 1–2 arterial hypertension using detection of the A1166C genetic polymorphism of the *AGTR1* gene, it is advisable to recommend valsartan as a more effective initial therapy with angiotensin II receptor blockers in the form of mono- or combination therapy depending on the risk group for patients in the Moscow Oblast who are carriers of the A/C genotype.

Keywords: arterial hypertension, type 1 angiotensin II receptor gene, *AGTR1*, polymorphism A1166C, irbesartan, valsartan

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Rebrova E.V., Shikh E.V. Assessment of the Effect of A1166C Polymorphic Marker of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene (*AGTR1*) on the Dynamics of Daily Blood Pressure in Patients with Stage 1–2 Arterial Hypertension. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):248–258. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-248-258>

Submitted 01.08.2024

Revised 26.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

Смертность населения, к которой приводит артериальная гипертензия (АГ), по-прежнему остаётся на высоком уровне, а отсутствие фармакодинамического ответа или его недостаточная эффективность на назначенную антигипертензивную терапию, несмотря на количество доступных терапевтических мишеней, – распространённой проблемой [4, 5, 7, 12]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина II являются основными классами препаратов, рекомендуемых в качестве терапии первой линии при лечении АГ у взрослых [1]. В настоящее время многочисленные исследования отражают влияние генетических полиморфизмов на вариабельность фармакодинамического ответа на фармакотерапию, а дальнейшие исследования, оценивающие межгенные взаимодействия в ответ на антигипертензивные препараты, могут помочь выявить потенциальные генетические предикторы ответа на лекарственную терапию [8, 9, 11].

Многочисленные исследования показали, что частота генотипов А/С и С/С по маркеру А1166С гена *AGTR1* достоверно выше в группах пациентов, страдающих гипертонией, чем в контрольной группе здоровых людей. Опубликованный в 2019 г. метаанализ 45 исследований (11 911 случаев) установил, что С-аллель на 18% повышает риск развития артериальной гипертензии (ОШ=1,18; 95% ДИ: 1,04–1,34; $p=0,013$) [6].

Цель исследования — изучить фармакодинамические показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД) эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма А1166С гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*).

Материалы и методы

В исследование включено 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1–2-й степени, проживающих в Московском регионе. Среди включённых в исследование были 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст — $58,2 \pm 6,4$ года, медианный возраст — 60 (57–63) лет). Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1–2-й степени, возраст от 18 до 74 лет, наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании [3].

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 пациента 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, Эхо-КГ, суточное мониторирование АД (СМАД). СМАД проводили при включении пациентов в исследование и через 3 мес. терапии, оценивали значения стандартных дневных и ночных показателей СМАД: среднее значение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), вариабельность САД, ДАД.

Определение генетического полиморфизма rs5186 (А1166С) гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGTR1*) проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени производства 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», Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). 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 [3].

Результаты исследований

В таблице представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C.

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее

дневное САД в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было ($p=0,782$). Среди гетерозигот, получавших валсартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение дневного САД — в среднем 7 мм рт. ст. (95% ДИ: $-10 \div -4$ мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению с гомозиготами AA (рис. 1).

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее дневное ДАД в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было ($p=0,942$). У пациентов с генотипом C/C, получавших валсартан, отмечено статистически значимо менее выраженное снижение ДАД — в среднем на 6 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,6–11,4 мм рт. ст.; $p=0,024$) по сравнению с гомозиготами A/A, а также несколько менее выраженное снижение ДАД — в среднем на 4,2 мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,2 \div 9,5$ мм рт. ст.; $p=0,156$) по сравнению с гетерозиготами (рис. 2).

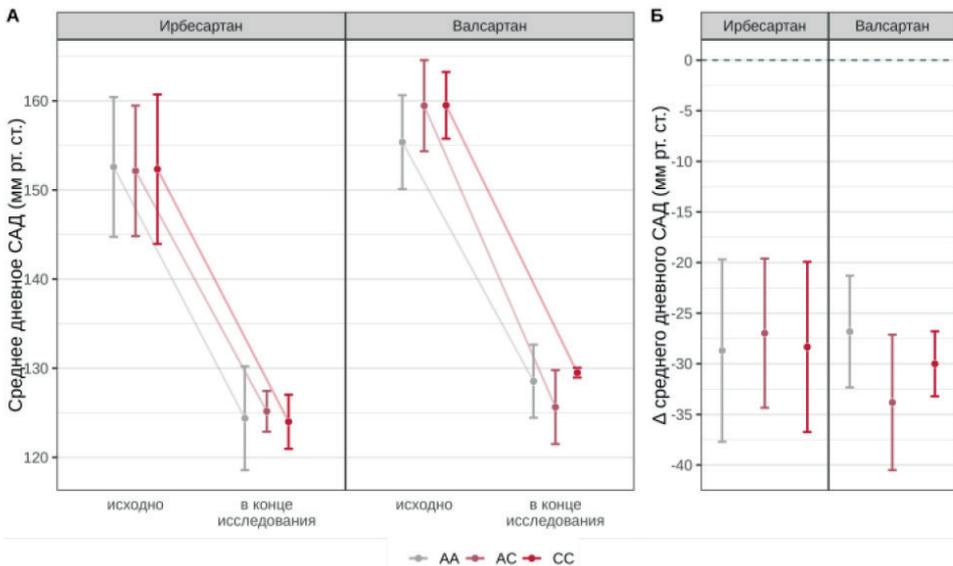


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 1. Comparative analysis of the dynamics of mean daily SBP in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

Таблица. Показатели САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа по полиморфному locusу A1166C гена AGTR1 в группах пациентов, получающих фармакотерапию ирбесартаном/валсартаном
Table. SBP, DBP, and HR values depending on the genotype of the A1166C polymorphic locus of the AGTR1 gene in groups of patients receiving irbesartan/valsartan pharmacotherapy

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан				P
	AA	AC	CC	P	AA	AC	CC	P	
Среднее дневное САД исходно	152,6 (±7,8)	152,1 (±7,3)	152,3 (±8,4)	0,93	155,4 (±5,3)	159,5 (±5,1)	159,5 (±3,7)	<0,001	
Среднее дневное САД через 3 мес.	124,4 (±5,8)	125,2 (±2,3)	124 (±3)	0,712	128,5 (±4,1)	125,6 (±4,1)	129,5 (±0,5)	<0,001	
Δ среднего дневного САД	-28,7 (±9)	-27 (±7,4)	-28,3 (±8,4)	0,782	-26,8 (±5,5)	-33,8 (±6,7)	-30 (±3,2)	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	100,7 (±5,4)	100,6 (±4,8)	100,2 (±6,4)	0,868	99,4 (±4,5)	100,5 (±3,6)	101,5 (±3,7)	0,326	
Среднее дневное ДАД через 3 мес.	70,4 (±3,3)	70,3 (±3,5)	70,3 (±1,9)	0,916	69,4 (±4,4)	72,4 (±3,8)	77,5 (±1,6)	<0,001	
Δ среднего дневного ДАД	-30,7 (±6,5)	-30,3 (±5,2)	-29,8 (±6,7)	0,942	-30 (±5,5)	-28,2 (±6,3)	-24 (±5,3)	0,009	
Средняя дневная ЧСС исходно	74,2 (±2,6)	74,8 (±2,7)	76,7 (±1,8)	0,048	74 (±3)	74,9 (±0,9)	76,5 (±1,6)	0,011	
Средняя дневная ЧСС через 3 мес.	73,2 (±1,4)	73 (±1,7)	72,7 (±1)	0,655	71,9 (±1,9)	72,2 (±2)	72 (±0)	0,738	
Δ средней дневной ЧСС	-1,2 (±2,9)	-1,8 (±2,4)	-4 (±1,4)	0,03	-2,1 (±2,3)	-2,7 (±2,5)	-4,5 (±1,6)	0,028	
Среднее ночное САД исходно	132,5 (±6,1)	132,1 (±6,6)	133,2 (±6,9)	0,98	132 (±5,6)	137,3 (±4,8)	136 (±6,4)	<0,001	
Среднее ночное САД через 3 мес.	115,5 (±6)	115,9 (±3,7)	115,7 (±4,6)	0,957	118,1 (±2,2)	115,3 (±4,3)	119,5 (±0,5)	0,002	
Δ среднего ночного САД	-17,3 (±8,4)	-16,2 (±8,1)	-17,5 (±8,4)	0,915	-13,9 (±6)	-22 (±7,2)	-16,5 (±5,9)	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	86 (±4,6)	85,8 (±5)	86,3 (±6,2)	0,862	86 (±4,7)	89,1 (±4,6)	91,5 (±2,7)	0,003	
Среднее ночное ДАД через 3 мес.	60,3 (±3,6)	60,6 (±4,1)	62,3 (±4,7)	0,599	59,5 (±3,6)	62 (±4)	69 (±1,1)	<0,001	
Δ среднего ночное ДАД	-26 (±5,2)	-25,1 (±5,7)	-24 (±7,8)	0,701	-26,5 (±5,3)	-27,1 (±6,7)	-22,5 (±1,6)	0,114	
Средняя ночная ЧСС исходно	68 (±2,5)	68,4 (±3,7)	69,7 (±3,4)	0,238	67,4 (±3,9)	68,7 (±2,4)	70 (±1,1)	0,027	
Средняя ночная ЧСС через 3 мес.	65,9 (±3,1)	66,7 (±2,5)	66,8 (±2,1)	0,451	64,5 (±3,5)	62,9 (±2,9)	67 (±2,1)	<0,001	
Δ средней ночной ЧСС	-2,2 (±3,6)	-1,7 (±4,3)	-2,8 (±2,5)	0,852	-2,8 (±4,5)	-5,8 (±4,2)	-3 (±1,1)	0,003	
Вариабельность дневного САД исходно	17,5 (±3,5)	17,2 (±3,6)	17,5 (±3,6)	0,972	19,9 (±0,4)	19,9 (±0,2)	19,9 (±0,2)	0,827	
Вариабельность дневного САД через 3 мес.	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,2)	11,6 (±0,2)	0,371	11,6 (±0,2)	11,5 (±0,3)	11,4 (±0,3)	0,093	
Δ вариабельности дневного САД	-6,2 (±3,4)	-5,7 (±3,6)	-5,9 (±3,7)	0,902	-8,3 (±0,6)	-8,3 (±0,4)	-8,5 (±0)	0,243	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,4 (±2)	12,1 (±1,9)	12,4 (±1,8)	0,702	13,6 (±0,5)	13,4 (±0,7)	14,1 (±0,2)	0,025	
Вариабельность дневного ДАД через 3 мес.	9,7 (±0,3)	9,6 (±0,3)	9,6 (±0,2)	0,412	9,8 (±0,3)	9,6 (±0,2)	9,7 (±0)	0,146	
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,7 (±1,9)	-2,5 (±1,9)	-2,8 (±1,8)	0,801	-3,8 (±0,7)	-3,7 (±0,7)	-4,4 (±0,3)	0,05	
Вариабельность ночного САД исходно	11,8 (±1,5)	11,6 (±1,3)	11,6 (±1,4)	0,868	12,2 (±0,7)	12,9 (±0,7)	12,3 (±0)	<0,001	
Вариабельность ночного САД через 3 мес.	9,8 (±0,3)	9,8 (±0,4)	9,8 (±0,2)	0,806	9,9 (±0,3)	9,5 (±0,3)	10 (±0,3)	<0,001	
Δ вариабельности ночного САД	-2 (±1,5)	-1,8 (±1,3)	-1,9 (±1,6)	0,619	-2,3 (±0,8)	-3,4 (±0,7)	-2,4 (±0,4)	<0,001	
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,3 (±0,7)	9,2 (±0,6)	9,6 (±0,9)	0,509	9,4 (±0,5)	10 (±0,4)	9,6 (±0,5)	<0,001	
Вариабельность ночного ДАД через 3 мес.	8,6 (±0,3)	8,5 (±0,3)	8,5 (±0,2)	0,275	8,5 (±0,2)	8,4 (±0,1)	8,5 (±0,1)	<0,001	
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,7 (±0,8)	-0,7 (±0,6)	-1,1 (±1)	0,568	-0,9 (±0,6)	-1,6 (±0,3)	-1,1 (±0,6)	<0,001	

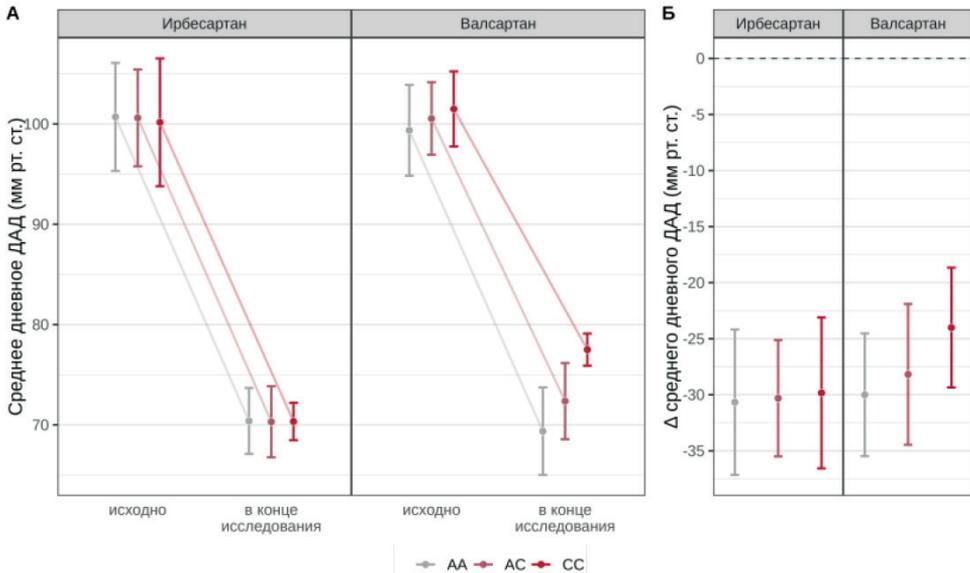


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 2. Comparative analysis of the dynamics of mean daily DBP in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

Как среди пациентов, получавших ирбесартан, так и среди получавших валсартан, пациенты с генотипом С/С имели статистически значимо более выраженное снижение дневной ЧСС — в среднем на 2,8 уд./мин (95% ДИ: $-5,6 \div -0,1$ уд./мин; $p=0,043$) и 2,4 уд./мин (95% ДИ: $-4,6 \div -0,3$ уд./мин; $p=0,024$) соответственно.

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее ночное САД в зависимости от генотипа AGTR1 A1166C выявлено не было ($p=0,915$). Среди гетерозигот, получавших валсартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение ночного САД — в среднем, 8,1 мм рт. ст. (95% ДИ: $-11,4 \div -4,8$ мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению с гомозиготами АА и на 5,5 мм рт. ст. (95% ДИ: $-11,5 \div -0,5$ мм рт. ст.; $p=0,08$) по сравнению с гомозиготами СС (рис. 3).

Статистически значимой ассоциации изменения среднего ночного ДАД на фоне лечения не было установлено как среди

пациентов, принимающих ирбесартан ($p=0,701$), так и среди пациентов, принимающих валсартан ($p=0,114$).

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю ночную ЧСС в зависимости от генотипа AGTR1 A1166C выявлено не было ($p=0,852$). У гетерозигот, получавших валсартан, отмечено статистически значимо более выраженное снижение ЧСС — в среднем на 3 уд./мин (95% ДИ: $-5,1 \div -0,9$ уд./мин; $p=0,003$) по сравнению с гомозиготами АА и несколько более выраженное снижение ЧСС — в среднем на 2,8 уд./мин (95% ДИ: $-6,7 \div -1$ уд./мин; $p=0,195$) по сравнению с гомозиготами СС.

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днём с генотипом по локусу AGTR1 A1166C как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,902$), так и среди получавших валсартан ($p=0,243$).

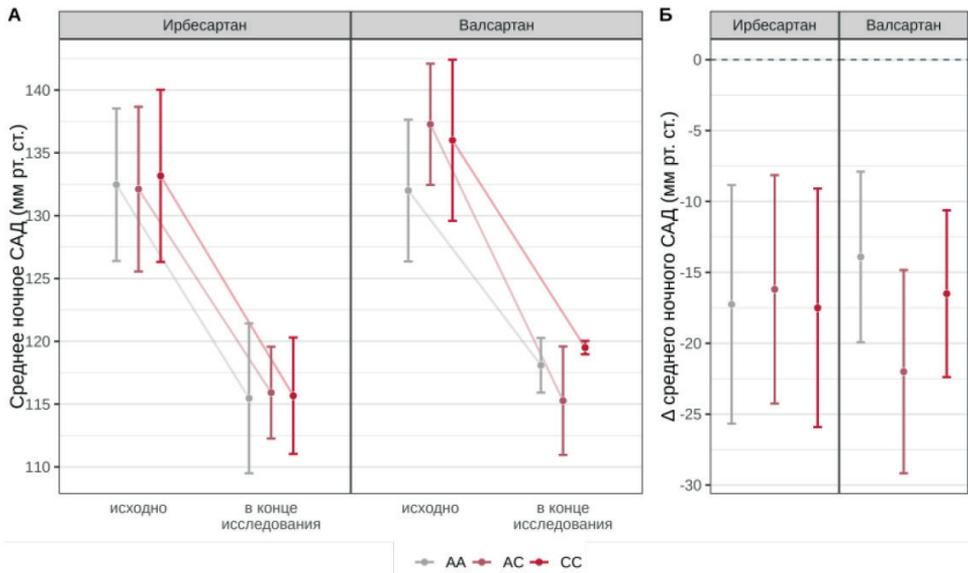


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 3. Comparative analysis of the dynamics of mean sleeping SBP in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

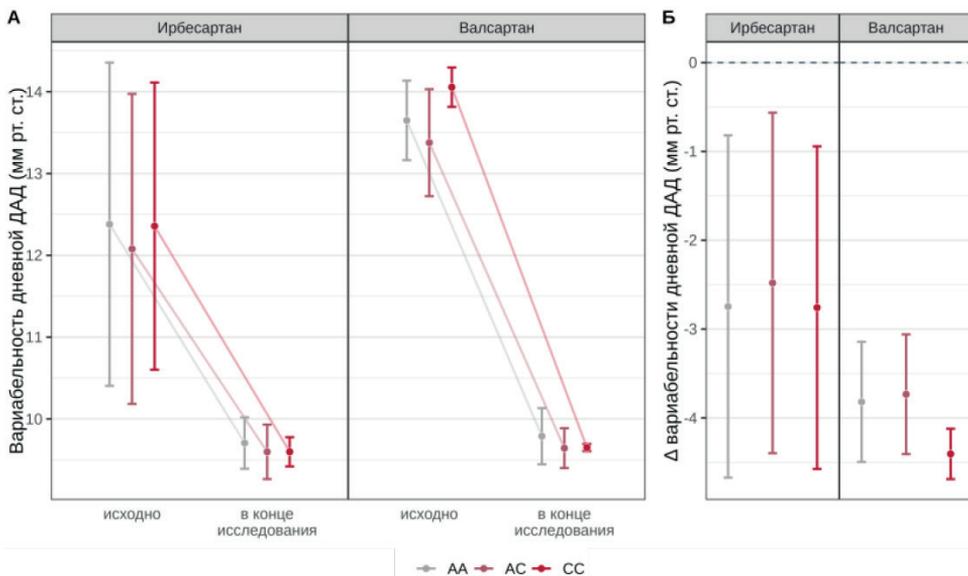


Рис. 4. Сравнительный анализ динамики варибельности ДАД днём у пациентов с различными генотипами полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 4. Comparative analysis of the dynamics of daytime DBP variability in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

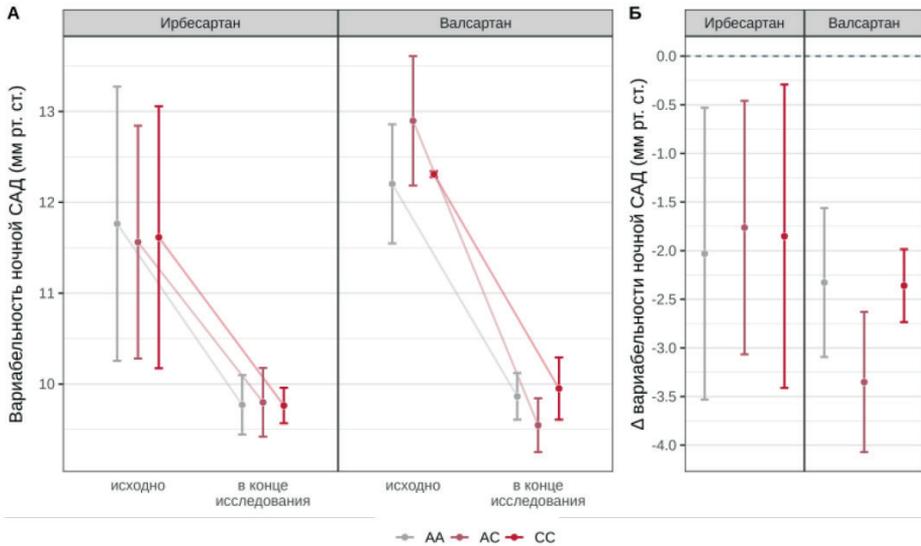


Рис. 5. Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 5. Comparative analysis of the dynamics of SBP variability at night in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

Статистически значимой связи генотипа AGTR1 A1166C с вариабельностью ДАД днём при применении ирбесартана выявлено не было ($p=0,801$), при применении валсартана отмечено статистически более выраженное снижение вариабельности у гомозигот CC в среднем на 0,6 мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,2 \div -0$ мм рт. ст.; $p=0,061$) по сравнению с гомозиготами AA и в среднем на 0,7 мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,3 \div -0,1$ мм рт. ст.; $p=0,024$) по сравнению с гетерозиготами (рис. 4).

Среди пациентов, получавших ирбесартан, не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа AGTR1 A1166C с вариабельностью ночного САД ($p=0,619$). Среди гетерозигот, получавших валсартан, было отмечено статистически значимо более выраженное снижение вариабельности ночного САД в среднем на 1 мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,4 \div -0,6$ мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению с гомозиготами AA и на 1 мм рт. ст.

(95% ДИ: $-1,6 \div -0,3$ мм рт. ст.; $p=0,002$) по сравнению с гомозиготами CC (рис. 5).

Среди пациентов, получавших ирбесартан, не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа AGTR1 A1166C с вариабельностью ночного ДАД ($p=0,568$). Среди гетерозигот, получавших валсартан, было отмечено статистически значимо более выраженное снижение вариабельности ночного ДАД в среднем на 0,7 мм рт. ст. (95% ДИ: $-1 \div -0,5$ мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению с гомозиготами AA и на 0,5 мм рт. ст. (95% ДИ: $-0,9 \div -0,1$ мм рт. ст.; $p=0,019$) по сравнению с гомозиготами C/C (рис. 6).

Обсуждение результатов

В литературе представлено ограниченное количество исследований оценки эффективности терапии блокаторами рецептора ангиотензина II в зависимости от генотипа по полиморфизму A1166C гена AGTR1, а их результаты остаются противоречивыми.

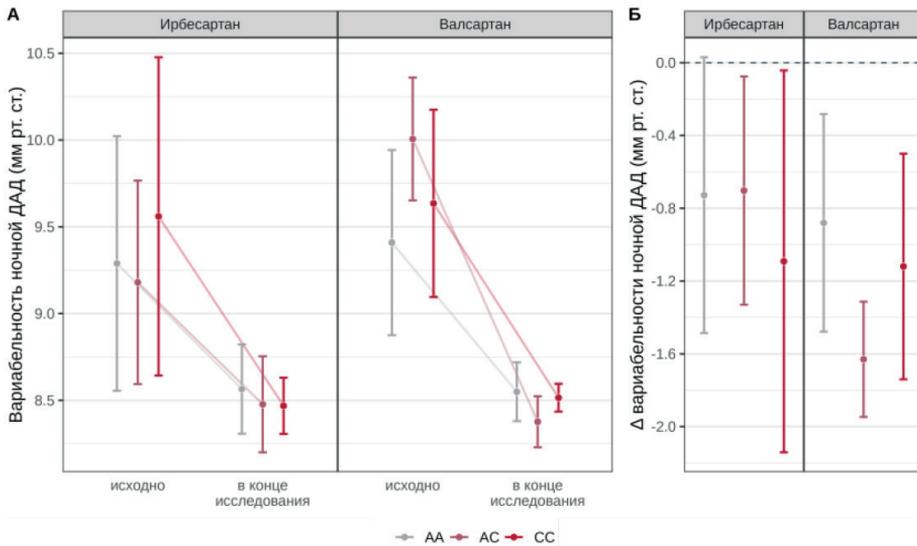


Рис. 6. Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами полиморфизма А1166С гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Fig. 6. Comparative analysis of the dynamics of DBP variability at night in patients with different genotypes of the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene in the irbesartan and valsartan patient groups.

Так, авторы работы [10] опубликовали данные ретроспективного исследования, в которое был включён 281 пациент с АГ, получавшие монотерапию валсартаном в течение месяца. Пациенты были разделены на две группы по уровню САД и ДАД при офисном измерении АД: хорошо контролируемая АД (менее 140/90 мм рт. ст.) — 144 пациента; и плохо контролируемая АД (более либо равное 140/90 мм рт. ст.). Авторы определили более высокую частоту встречаемости аллеля С гена *AGTR1* А1166С в группе пациентов с хорошим контролем значений АД ($p=0,005$ и $p=0,006$ соответственно), а генотипы А/С и С/С *AGTR1* А1166С были достоверно связаны с лучшим контролем АГ при лечении валсартаном по сравнению с генотипом А/А (ОШ=2,836; 95% ДИ: 1,199–6,705; $p=0,018$). Полученные нами данные среди населения Московского региона коррелируют с результатами данного исследования.

В исследовании [2] на жителей Горной Шории при изучении влияния А1166С полиморфизма гена *AGTR1* было выявлено, что в когорте шорцев достигали целевого уровня АД обладатели гомозиготного генотипа А/А гена *AGTR1*, при этом пациентам, включённым в исследование (597 человек), были назначены различные группы антигипертензивных препаратов.

В работе [13] изучали влияние А1166С полиморфизма гена *AGTR1* на эффективность терапии лозартаном у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Гомозиготы по А аллелю гена *AGTR1* исходно показали более высокое лёгочное и портальное венозное давление, а после назначения фармакотерапии — значимо более выраженное снижение давления в воротной вене по сравнению с пациентами с генотипом А/С и С/С. 10 из 15 пациентов с генотипом А/А ответили на лечение лозартаном, в то время как только один

из восьми пациентов с генотипами A/C и C/C ($p < 0,002$) продемонстрировал снижение портальной гипертензии.

Таким образом, данное исследование посвящено отдельному полиморфизму, ответственному за определённое звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и оказывающему влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии блокаторами рецептора ангиотензина II, 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 средств, модифицируют механическое взаимодействие между лекарственными средствами и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками лекарственных средств, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

Выводы

Таким образом, достоверный максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения среднего дневного САД и ДАД, среднего ночного САД, вариабельности ночного САД и ДАД определялся у гетерозигот полиморфизма A1166C гена

AGTR1 в группе пациентов, принимающих валсартан в виде моно- или комбинированной терапии через 3 мес. назначенной фармакотерапии блокаторами рецептора ангиотензина II. Также у гетерозигот отмечено статистически значимо более выраженное снижение средней ночной ЧСС в группе пациентов валсартана, в то время как снижение средней дневной ЧСС значительно определялось у гомозигот C/C как в группе пациентов ирбесартана, так и валсартана. Полученные данные могут свидетельствовать о более стабильном антигипертензивном эффекте у пациентов, гетерозигот генетического полиморфизма A1166C гена AGTR1. Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма A1166C гена AGTR1 с данными показателями выявлено не было. Таким образом, при персонализации терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1–2-й степени с помощью детекции генетического полиморфизма A1166C гена AGTR1, пациентам Московского региона, носителям A/C генотипа, целесообразно рекомендовать в качестве более эффективной стартовой терапии блокаторами рецептора ангиотензина II валсартан в виде моно- или комбинированной терапии в зависимости от группы риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клиническая рекомендация. Российское кардиологическое общество, 2020. [Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klin. rekom. Clinical guidelines]. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo Publ., 2020. (In Russian)].
2. Мулерева Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):49–54. [Mulerova T.A., Morozova N.I., Maksimov V.N., Ogarkov M.Yu. Polimorfizm genov-kandidatov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy (ASE, AGT, AGTR1) i effektivnost' lecheniya arterial'noy gipertenzii. Rezul'taty issledovaniya v Gornoy Shorii [Polymorphism of candidate genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, AGT, AGTR1) and the effectiveness of arterial hypertension treatment. Results of a study in Gornaya Shoria]. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):49–54. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200034
3. Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):494–508. [Rebrova E.V., Shikh E.V. Vliyaniye insertsiionno-deletsiionnogo polimorfizma gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na effektivnost' antigipertenzivnoy terapii blokatorov retseptora angiotenzina II [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 Russian)]. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508
4. Agostini L.D.C., Silva N.N.T., Belo V.A., Luizon M.R., Lima A.A., da Silva GN. Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB) in cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;981:176907. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176907
 5. Al-Hussainy H.A., Hassan A.F., Oraibi A.I., Al-Juhaishi A.M.R., Naji F.A., Al-Tameemi Z.S. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers in Iraq. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2023;15(3):101–106. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_313_23
 6. Fajar J.K., Susanti M., Pikir B.S., Saka B.P.N., Sidarta E.P., Tamara F., Akbar R.R., Utama S.A., Gunawan A., Herianshyant T. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: A meta-analysis. *Egypt J. Med. Hum. Genet.* 2019;20:14. DOI: 10.1186/s43042-019-0016-3
 7. Gurunathan U., Roe A., Milligan C., Hay K., Ravichandran G., Chawla G. Preoperative renin-angiotensin system antagonists intake and blood pressure responses during ambulatory surgical procedures: A prospective cohort study. *Anesth. Analg.* 2024;138(4):763–774. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006728
 8. Katsukunya J.N., Soko N.D., Naidoo J., Rayner B., Blom D., Sinxadi P., Chimusa E.R., Dandara M., Dzobo K., Jones E., Dandara C. Pharmacogenomics of hypertension in Africa: Paving the way for a pharmacogenetic-based approach for the treatment of hypertension in Africans. *Int. J. Hypertens.* 2023;2023:9919677. DOI: 10.1155/2023/9919677
 9. King J.B., Berchie R.O., Derington C.G., Marcum Z.A., Scharfstein D.O., Greene T.H., Herrick J.S., Jacobs J.A., Zheutlin A.R., Bress A.P., Cohen J.B. New users of angiotensin II receptor blocker-versus angiotensin-converting enzyme inhibitor-based antihypertensive medication regimens and cardiovascular disease events: A secondary analysis of ACCORD-BP and SPRINT. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(17):e030311. DOI: 10.1161/JAHA.123.030311
 10. Liu Y., Kong X., Jiang Y., Zhao M., Gao P., Cong X., Cao Y., Ma L. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9*3 gene polymorphisms with the antihypertensive effect of valsartan. *Int. J. Hypertens.* 2022;2022:7677252. DOI: 10.1155/2022/7677252
 11. Nuotio M.L., Sánez Tähtisalo H., Lahtinen A., Donner K., Fyhrquist F., Perola M., Kontula K.K., Hiltunen T.P. Pharmacoeogenetics of hypertension: Genome-wide methylation analysis of responsiveness to four classes of antihypertensive drugs using a double-blind crossover study design. *Epigenetics.* 2022;17(11):1432–1445. DOI: 10.1080/15592294.2022.2038418
 12. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4709. DOI: 10.3390/ijms21134709
 13. Sookoian S., Castaño G., García S.I., Viudez P., González C., Pirola C.J. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100(3):636–642. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41168.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Реброва Екатерина Владиславовна*, к.м.н., доц., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: katrina1987@rambler.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);
e-mail: chih@mail.ru

Ekaterina V. Rebrova*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: katrina1987@rambler.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: chih@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author