

УДК 618.3-008.6



Влияние полиморфизма C-344T гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Получена 01.02.2024

После рецензирования 30.05.2024

Принята к печати 15.08.2024

Эффективность антигипертензивной терапии может быть ассоциирована с генетическими факторами, которые влияют не только на степень повышения артериального давления, но и определяют межиндивидуальную вариабельность ответа на антигипертензивное лечение.

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 пациентов – полиморфизма гена, кодирующего альдостерон синтазу, или C-344T полиморфизм.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1–2 степени (141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин) в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом распределены по группам лечения ирбесартаном и валсартаном в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Через 3 недели фармакотерапии определяли наличие генетического полиморфизма rs1799998 (C-344T) гена альдостерон синтазы CYP11B2 и определения минимальной равновесной концентрации блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА).

Результаты. Гомозиготы TT в группе ирбесартана характеризовались более низким уровнем достижения целевых цифр артериального давления (АД) через 3 недели фармакотерапии и более высокой частотой возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии по сравнению с генотипами CT и TT. Среди пациентов, принимавших валсартан, носители генотипа TT характеризовались более высокой частотой достижения целевых цифр АД через 3 недели фармакотерапии по сравнению с генотипами CC ($p < 0,001$) и CT ($p = 0,084$). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и суточного мониторирования АД (СМАД) на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с генотипом CYP11B2 C-344T как при назначении ирбесартана ($p > 0,999$), так и валсартана ($p = 0,149$). Выявлена тенденция к несколько более выраженному уменьшению дневной ЧСС у гетерозигот, принимавших ирбесартан, в среднем на 1,9 уд/мин по сравнению с гомозиготами CC ($p = 0,059$). Гетерозиготы CT, принимавшие валсартан, характеризовались менее выраженным уменьшением ЧСС в среднем на 1,4 уд/мин по сравнению с гомозиготами TT ($p = 0,045$). При этом минимальная концентрация препарата не была статистически значимым медиатором эффектов ($p = 0,484$ и $p = 0,736$ соответственно).

Заключение. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа TT по C-344T гена CYP11B2 для оптимизации достижения целевых цифр АД целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; альдостерон синтаза; CYP11B2; C-344T полиморфизм

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; C-344T – генетический полиморфизм rs1799998 гена альдостерон синтазы CYP11B2; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II; АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛС – лекарственное средство; АГП – антигипертензивные препараты; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; GWAS – полногеномный поиск ассоциаций; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; I/D полиморфизм – инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЭКГ – электрокардиография; ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

Для цитирования: Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева. Влияние полиморфизма C-344T гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):92-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104

© Е.В. Реброва, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева, 2024

For citation: E.V. Rebrova, E.V. Shikh, N.B. Lazareva. Effect of C-344T polymorphism of aldosterone synthase gene on variability of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers: open randomized controlled clinical trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):92-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104

Effect of C-344T polymorphism of aldosterone synthase gene on variability of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers: open randomized controlled clinical trial

E.V. Rebrova, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

Sechenov First Moscow State Medical University,
Bld. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Received 01 Feb 2024

After peer review 30 May 2024

Accepted 15 Aug 2024

The effectiveness of the antihypertensive therapy may be associated with genetic factors that affect not only the degree of a blood pressure elevation but also predetermine an interindividual variability in response to the antihypertensive treatment. **The aim** of the work was to study pharmacodynamic indices of the effectiveness of therapy with angiotensin II receptor blockers (ARBs) in the form of monotherapy and as a part of combined drugs in patients with an arterial hypertension (AH) depending on genetic features of patients – a polymorphism of the gene encoding aldosterone synthase, the C-344T polymorphism.

Materials and methods. The study included 179 patients of the Moscow region with a newly diagnosed 1–2-degree AH (141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men) aged from 32 to 69 years who had been randomly allocated to treatment groups with irbesartan and valsartan in the form of the mono- or combined therapy with hydrochlorothiazide by simple randomization. After 3 weeks of pharmacotherapy, the presence of the genetic rs1799998 (C-344T) polymorphism of the aldosterone synthase gene, CYP11B2, and the minimum equilibrium concentration of angiotensin receptor blockers (ARBs) were determined.

Results. TT homozygotes in the irbesartan group were characterized by a lower level of the blood pressure (BP) target achievement after 3 weeks of pharmacotherapy and a higher frequency of the need to intensify the antihypertensive therapy compared with CT and TT genotypes. Among the patients taking valsartan, the carriers of the TT genotype were characterized by a higher frequency of achieving the target BP after 3 weeks of pharmacotherapy compared to the CC ($p < 0.001$) and CT genotypes ($p = 0.084$). Herewith, at the end of the study, according to the results of the office BP measurement and daily BP monitoring (DBPM), the achievement of the target BP values was not significantly associated with CYP11B2 C-344T genotype in both irbesartan ($p > 0.999$) and valsartan ($p = 0.149$). There was a trend toward a slightly more pronounced decrease in the daytime HR in the heterozygotes receiving irbesartan by a mean of 1.9 bpm compared to the CC homozygotes ($p = 0.059$). The CT heterozygotes taking valsartan, were characterized by a less pronounced decrease in the HR by a mean of 1.4 bpm compared to the TT homozygotes ($p = 0.045$). Moreover, the minimum drug concentration was not a statistically significant mediator of the effects ($p = 0.484$ and $p = 0.736$, respectively).

Conclusion. When personalizing the AH therapy in the patients of the Moscow region, to optimize the achievement of the target BP, the carriers of the TT genotype C-344T on the CYP11B2 gene should be recommend valsartan as the starting therapy of ARBs in the form of the mono- or bicomponent therapy depending on the AH degree.

Keywords: arterial hypertension; aldosterone synthase; CYP11B2; C-344T polymorphism

Abbreviations: AH – arterial hypertension; C-344T – genetic polymorphism rs1799998 of the aldosterone synthase CYP11B2 gene; ARBs – angiotensin II receptor blockers; BP – blood pressure; DBPM – Daily BP monitoring; HR – heart rate; AHDs – antihypertensive drugs; SNP – single nucleotide polymorphism; GWAS – genome-wide association studies; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; I/D polymorphism – insertion-deletion polymorphism; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; ACE – angiotensin-converting enzyme; ECG – electrocardiography; BMI – body mass index; BA – bronchial asthma; AHT – antihypertensive therapy; ADR – adverse drug reaction.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является полигенным наследственным заболеванием и одним из главных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий [1–3]. Распространённость АГ неуклонно растёт во всём мире. По оценкам разных авторов предполагается, что численность населения, страдающего АГ, в течение следующих 20 лет вырастет на 60%, что составит более 1,5 млрд человек [4–8].

Генетическая структура, способная оказывать влияние на уровень артериального давления (АД) в настоящее время включает более 30 генов, причем редкие их варианты приводят к моногенным формам гипертензии или гипотонии, а более

1477 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) связаны с фенотипическим влиянием на уровень АД. Большинство SNP, идентифицированных в общегеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) как связанные с фенотипом АД, демонстрируют плейотропные ассоциации, изучение которых поможет понять лежащие в их основе биологические пути [9].

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников. Синтезируется из холестерина в ответ на увеличение уровня ангиотензина II или уровня калия в плазме крови. Альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию катионов натрия, анионов хлора и экскрецию катионов калия, повышает способность

тканей удерживать воду, что способствует переходу жидкости и натрия из сосудистого русла в ткани. Синтез альдостерона осуществляется под действием фермента альдостерон синтазы, кодируемой геном *CYP11B2* (англ. «cytochrome P450», «family 11», «subfamily B», «polypeptide 2»), локализованном на 8-й хромосоме в локусе 8q21–q22 [10, 11].

Для гена *CYP11B2* было обнаружено около 227 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут быть связаны с усилением транскрипции *CYP11B2*, повышением продукции альдостерона и прогрессированием многих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в настоящее время изучено только несколько SNP. Наиболее широко извещен *C-344T* полиморфизм (*rs id 1799998*; замена цитозина на тимидин в 5' промотерной зоне гена *CYP11B2*, положение –344) [12, 13]. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостерон синтазы. Аллель *T* приводит к усилению продукции альдостерона, что в свою очередь связано с артериальной гипертензией, фиброзом и гипертрофией миокарда, риском гипертензивных осложнений беременности, развитием эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек [14–16].

Персонализированная фармакотерапия АГ, основанная на генетических вариациях генов, ответственных за функцию метаболических ферментов лекарственных средств (ЛС); генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС; генов, связанных с переносчиками ЛС; позволит повысить эффективность фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно получающих антигипертензивные препараты (АГП) в соответствии с клиническими рекомендациями и при этом не достигающих целевых значений АД [17–20].

ЦЕЛЬ. 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 пациентов – полиморфизма гена, кодирующего альдостерон синтазу, или *C-344T* полиморфизм

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которое было включено 179 пациентов, проживающих в Московском регионе с впервые выявленной АГ 1–2 степени. Пациентов составили 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2±6,4, медианный возраст 60 (57–63 лет) [21, 22].

Процедура рандомизации

Все пациенты, включённые в исследование, были распределены по группам методом простой рандомизации (метод конвертов).

Критерии соответствия

Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1–2 степени; возраст от 18 до 74 лет; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации.

Критерии невключения пациентов в исследование: АГ 3-й степени; неконтролируемая АГ; артериальная гипотензия; повышенная чувствительность к ирбесартану и валсартану или вспомогательным компонентам препарата; активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз более чем в 3 раза; печеночная недостаточность (классы А и В по шкале Чайлд-Пью); хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); сахарный диабет в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; возраст до 18 лет и старше 75 лет; пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, ангионевротический отёк, включая отёк Квинке; при лечении препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в том числе ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование; необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, метаболизирующихся цитохромом *P-450 CYP2C9*, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Критерии исключения: в процессе исследования ни один пациент не был исключен [21, 22].

Условия проведения

и продолжительность исследования

Набор пациентов осуществлялся в период с 1 июля 2021 по 28 августа 2022 гг. Поиск участников исследования проводился в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы, клинических базах кафедры клинической

фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России: ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина» ДЗМ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 ДЗМ».

Этическая экспертиза

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.

Описание медицинского вмешательства

Программа клинично-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). Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя и определялось как среднее значение трех измерений, сделанных с интервалом через 1 мин. СМАД проводили при включении пациентов в исследование и через 3 мес терапии, оценивали значения стандартных дневных и ночных показателей: среднее значение, вариабельность систолического АД (САД), систолического АД (ДАД), АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Через 3 недели после включения в исследование у пациентов проводили забор крови для определения генетического полиморфизма *rs1799998 (C-344T)* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* и определения минимальной равновесной концентрации БРА. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 месяца терапии. СМАД выполняли пациентам при включении в исследование и через 3 месяца терапии [21, 22].

Методы регистрации исходов

Определение генетического полиморфизма *rs1799998 (C-344T)* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-Скрин» (ЗАО НПК «Синтол», Россия).

Определение концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови проводили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple

Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, США) с использованием стандартных калибровочных растворов с концентрациями 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл, трифторуксусной кислоты, ацетонитрила и воды очищенной Milli-Q для ВЭЖХ. Дополнительное оборудование включало аналитические весы ME54 (Mettler Toledo, Швейцария), одноканальные механические дозаторы с варьируемым объемом 100–1000 мкл и 20–200 мкл (Thermo Scientific серии Блэк, США), центрифуга Eppendorf (Германия), колонка ВЭЖХ ZORBAX Eclipse plus C-18, размером 50×2,1 мм, 1,7 мкм (Agilent Technologies, США).

Исследуемые группы

Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) и были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали БРА (ирбесартан и валсартан) в монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом в течение 3-х месяцев. Так 83 пациента, включенных в исследование, получали ирбесартан 150 мг 1 р/сут, 32 из них находились на монотерапии ирбесартаном, а 51 пациент получал комбинированную терапию – ирбесартан 150 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг. Для 96 пациентов был назначен валсартан, 8 из них получали монотерапию валсартаном 80 мг 1 р/сут, а 88 пациентам была назначена комбинированная терапия – валсартан 80 мг+гидрохлортиазид 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 назначенную терапию в течение 3-х месяцев лечения. При недостаточном контроле цифр АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в 2 раза в составе моно- или комбинированной терапии.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений представлены в виде среднего (\pm стандартное отклонение, SD), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значений коэффициента асимметрии >1,96) – в виде медианы [Q1; Q3]. Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в

отношении качественных переменных использовали точный тест Фишера (в том числе с поправкой Холма при множественных попарных сравнениях). При сравнении двух независимых групп в отношении количественных переменных использовались *t*-тест Уэлча, тест Манна–Уитни, при сравнении трех групп – тест Краскела–Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма при проведении попарных пост-хок сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемому равновесием Харди–Вайнберга, использовали тест хи-квадрат (χ^2).

Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводили оценку регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами, использовали однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов в которых проводилась с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей САД, ДАД и ЧСС использовали линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия между генотипом и применяемым препаратом и робастными SD регрессионных коэффициентов. Для оценки относительного вклада концентрации препаратов в качестве посредника (медиатора) выявленных эффектов генотипов, строили две линейные регрессионные модели: двухфакторная модель исхода с включением генотипа и концентрации и однофакторная модель концентрации в зависимости от генотипа, с помощью которых проводили оценку полного и частного эффектов генотипа и отношения коэффициентов (суммы коэффициентов) для расчета доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с использованием непараметрического бутстрапа). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика изучаемых групп

В таблице 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов.

При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще назначался пациентам мужского пола ($p < 0,001$). Важно отметить, что пациенты были сопоставимы по возрасту ($p = 0,24$). Пациенты, получавшие валсартан, также имели статистически значимо больший ИМТ

и чаще имели ожирение 3-й степени ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой (БА; $p = 0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p = 0,044$).

Основной результат исследования

Всем пациентам был определен генотип по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*. По полученным данным частота носительства полиморфного аллеля *T* по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*, составила 192 (53,6%), в то время как гомозиготами по мутантному аллелю и носителями *TT* генотипа были 51 пациент (28,5%), а гетерозиготными представителями *CT* генотипа – 90 (50,3%) пациентов. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* от теоретической, определяемой равновесием Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,003$, $p = 0,96$).

Значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана у пациентов с *CC* генотипом по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* определяли на уровне 1788 (1633–2341) нг/мл, с *CT* генотипом – 1909 (1707–2346) нг/мл, с *TT* генотипом – 2476 (1969–2672) нг/мл. Средние значения минимальной равновесной концентрации валсартана у пациентов с *CC* генотипом по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* определялось на уровне 1380 (1172–1568) нг/мл, с *CT* генотипом – 1095 (740–1428) нг/мл, с *TT* генотипом – 688 (519–1562) нг/мл.

В таблице 2 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*.

Гомозиготы *TT* по полиморфному локусу *C-344T* гена *CYP11B2*, принимавшие ирберсартан, характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного САД через 3 недели терапии в среднем на 5,5 [95% ДИ: 0,2; 10,9] мм рт. ст. ($p = 0,042$); данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p = 0,708$).

На момент промежуточного этапа исследования, гетерозиготы, принимавшие валсартан, имели статистически значимо более выраженное снижение САД в среднем на 15,7 [95% ДИ: –21,9; –9,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p < 0,001$) и на 7,5 [95% ДИ: –13,4; –1,6] мм рт. ст. в сравнении с гомозиготами *TT* ($p = 0,009$). Гомозиготы *TT* характеризовались более выраженным снижением САД в среднем на 8,2 [95% ДИ: –15; –1,4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p = 0,014$); данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p = 0,538$).

Таблица 1 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан (n=83)	Валсартан (n=96)	p
Пол, n (%)	–	–	<0,001
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	–
мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	–
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	38 (45,8%)	44 (45,8%)	–
1 степени	29 (34,9%)	16 (16,7%)	–
2 степени	16 (19,3%)	20 (20,8%)	–
3 степени	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

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма.

Таблица 2 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	СС	СТ	ТТ	p*	СС	СТ	ТТ	p*
Δ офисного САД через 3 недели	-24,9 (±7,3)	-25,3 (±10,4)	-19,8 (±5,3)	0,026	-10,7 (±10,5)	-26,4 (±11,1)	-18,9 (±8,4)	<0,001
Δ офисного САД в конце исследования	-29,7 (±7,5)	-29,1 (±8,8)	-26,5 (±7,2)	0,287	-24,5 (±10,9)	-30,5 (±7,3)	-29 (±9,1)	0,039
Δ офисного ДАД через 3 недели	-18,3 (±7,6)	-20,2 (±7,9)	-14,6 (±9,3)	0,071	-10,8 (±14,5)	-16,1 (±12,2)	-13,9 (±7,7)	0,073
Δ офисного ДАД в конце исследования	-23,9 (±9,8)	-25,4 (±7,3)	-23 (±8,8)	0,583	-23,3 (±10,3)	-20,5 (±6,8)	-24,3 (±9,6)	0,271
Δ офисной ЧСС через 3 недели	-1,9 (±4,2)	-3,4 (±3,3)	-2,6 (±3,6)	0,412	-4,2 (±4,1)	-1,6 (±7)	-5,7 (±4,4)	0,06
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-2,3 (±5,2)	-3,6 (±3,6)	-2,7 (±4,6)	0,819	-5,5 (±5)	-4,5 (±4,1)	-5,7 (±4,3)	0,525
Достижение целевого АД через 3 недели	9/14 (64,3%)	30/46 (65,2%)	12/23 (52,2%)	0,53	4/24 (16,7%)	20/44 (45,5%)	20/28 (71,4%)	<0,001
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	5/14 (35,7%)	13/46 (28,3%)	11/23 (47,8%)	0,262	20/24 (83,3%)	20/44 (45,5%)	16/28 (57,1%)	0,009
Δ среднего дневного САД	-27,6 (±6,7)	-28,5 (±9,5)	-27 (±6,5)	0,879	-31 (±6,2)	-32 (±7,7)	-27 (±4,4)	0,035
Δ среднего дневного ДАД	-29,9 (±5,1)	-30,3 (±6,2)	-31,1 (±5,9)	0,706	-30 (±6,6)	-27,2 (±5,6)	-29,9 (±5,8)	0,174
Δ средней дневной ЧСС	-0,4 (±2,4)	-2,3 (±2,2)	-1,3 (±3,4)	0,072	-3 (±2,1)	-1,9 (±2,4)	-3,3 (±2,5)	0,042
Δ среднего ночного САД	-17,9 (±5,5)	-17,4 (±9,4)	-15 (±6,9)	0,359	-19,7 (±6,8)	-17,1 (±7,2)	-17,4 (±8,7)	0,461
Δ среднего ночного ДАД	-24,9 (±5,3)	-25,8 (±5,6)	-25,1 (±5,9)	0,848	-27,3 (±6,5)	-24,5 (±6,2)	-28,7 (±3,6)	<0,001
Δ средней ночной ЧСС	-0,9 (±4,7)	-2,2 (±3,6)	-2,4 (±3,8)	0,742	-3,8 (±3)	-4,1 (±4,9)	-4,7 (±4,7)	0,408
Δ variability дневного САД	-5,5 (±3,5)	-6,1 (±3,5)	-5,9 (±3,7)	0,419	-8,2 (±0,4)	-8,3 (±0,4)	-8,4 (±0,6)	0,626
Δ variability дневного ДАД	-2,8 (±2,2)	-2,6 (±1,9)	-2,5 (±1,9)	0,756	-4,3 (±0,5)	-3,5 (±0,7)	-4 (±0,5)	<0,001
Δ variability ночного САД	-1,8 (±1,7)	-2 (±1,5)	-1,7 (±1,2)	0,713	-2,7 (±1)	-3 (±0,6)	-2,7 (±1,1)	0,196
Δ variability ночного ДАД	-0,8 (±0,7)	-0,7 (±0,7)	-0,7 (±0,8)	0,775	-1 (±0,4)	-1,3 (±0,6)	-1,4 (±0,7)	0,2
Достижение целевого АД в конце исследования	14/14 (100%)	43/44 (97,7%)	23/23 (100%)	>0,999	24/24 (100%)	40/44 (90,9%)	28/28 (100%)	0,149
НЛР (артериальная гипотензия)	0/14 (0%)	3/46 (6,5%)	0/23 (0%)	0,741	0/24 (0%)	4/44 (9,1%)	0/28 (0%)	0,149

Примечание: * полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения при p < 0,05. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

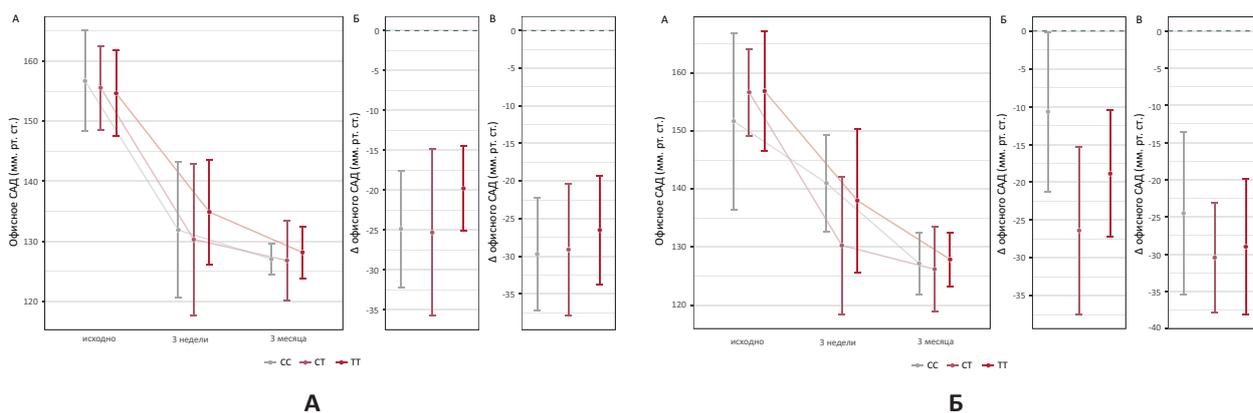


Рисунок 1 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; САД – систолическое артериальное давление.

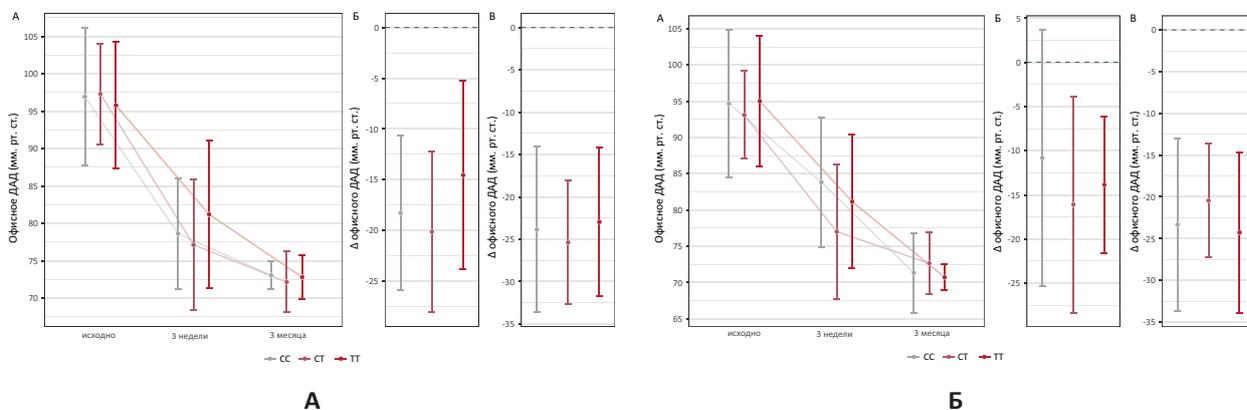


Рисунок 2 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; ДАД – диастолическое артериальное давление.

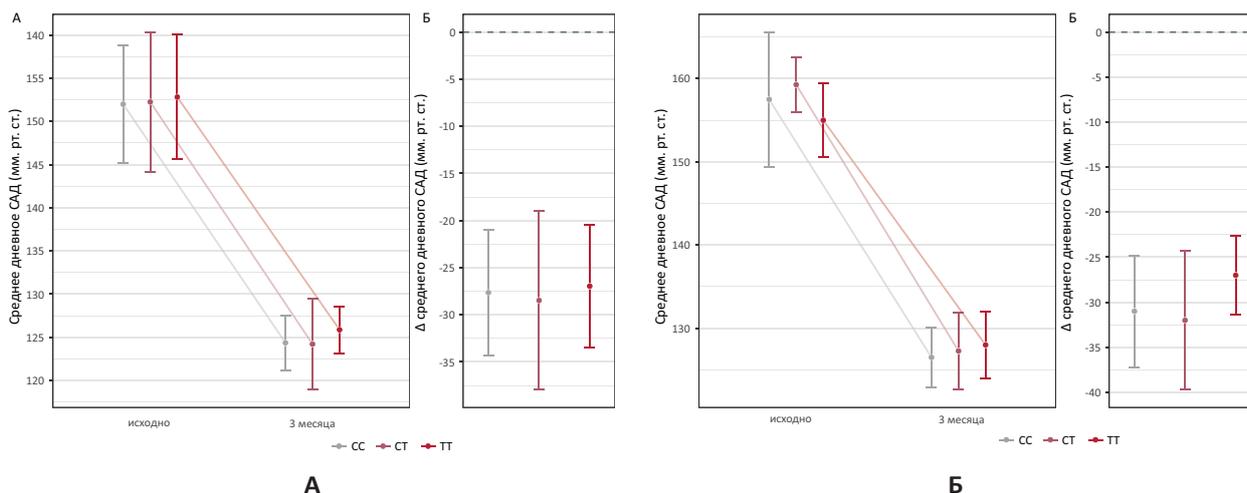
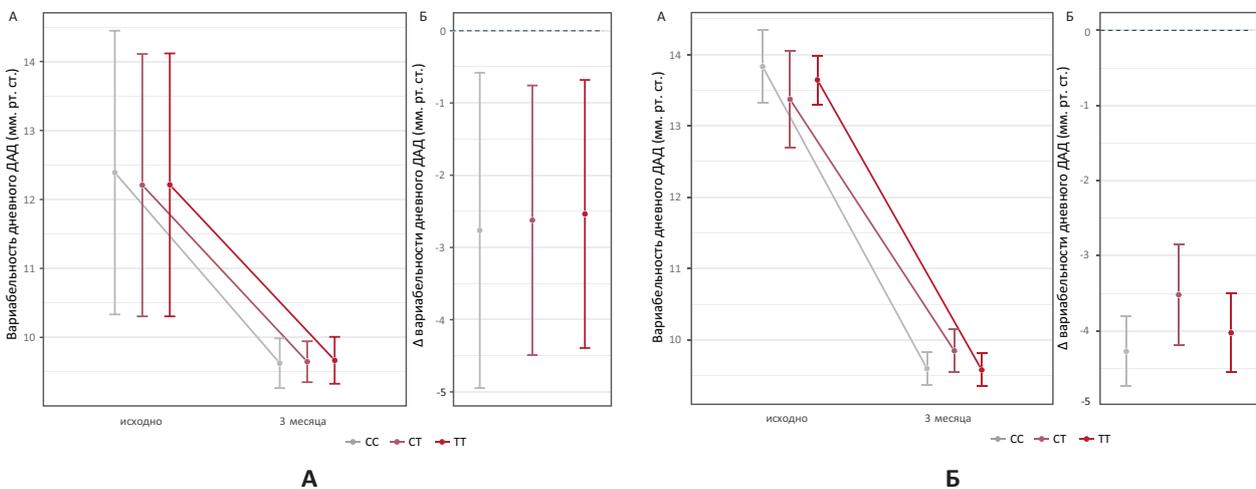
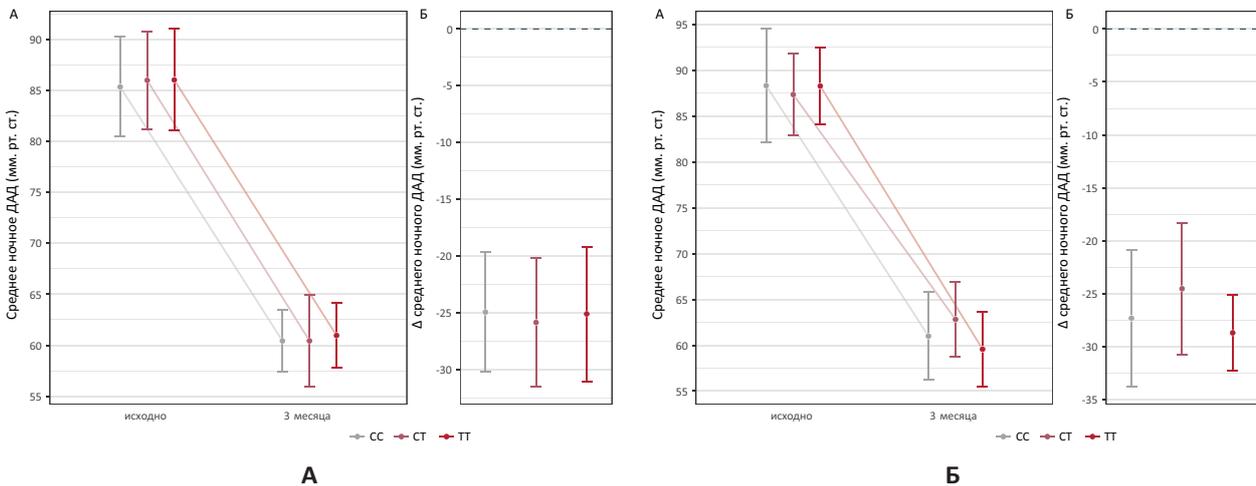
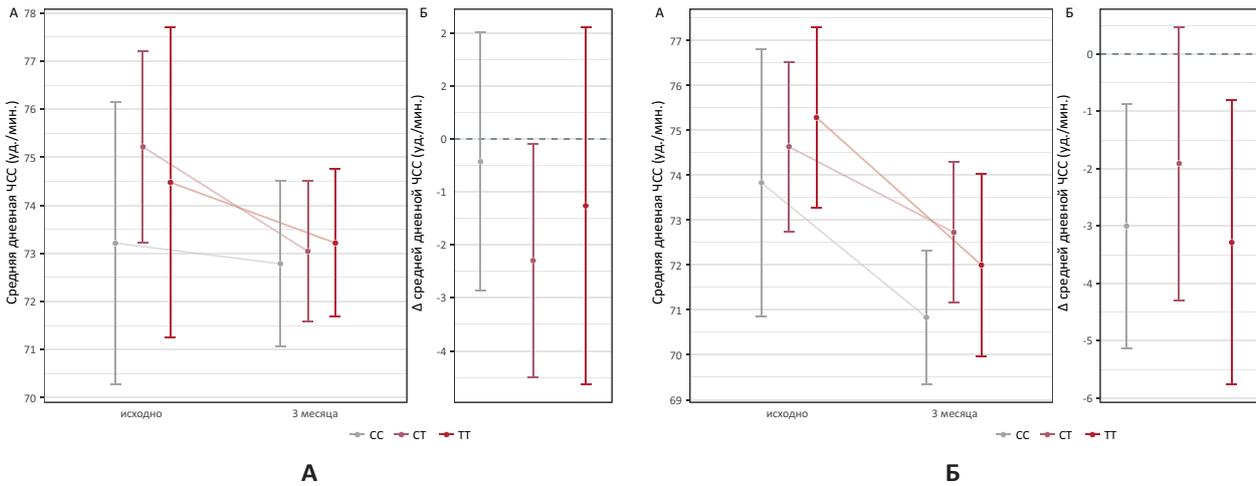


Рисунок 3 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; САД – систолическое артериальное давление.



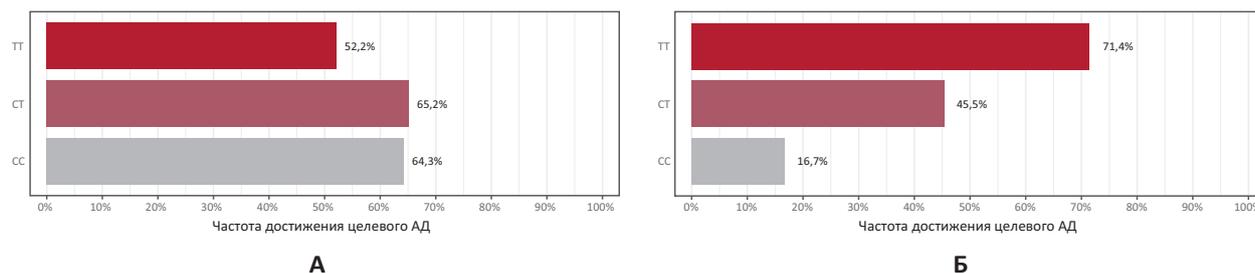


Рисунок 7 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

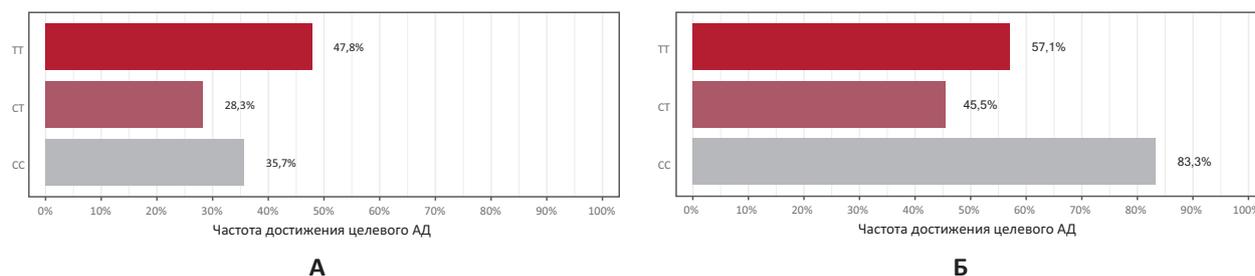


Рисунок 8 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

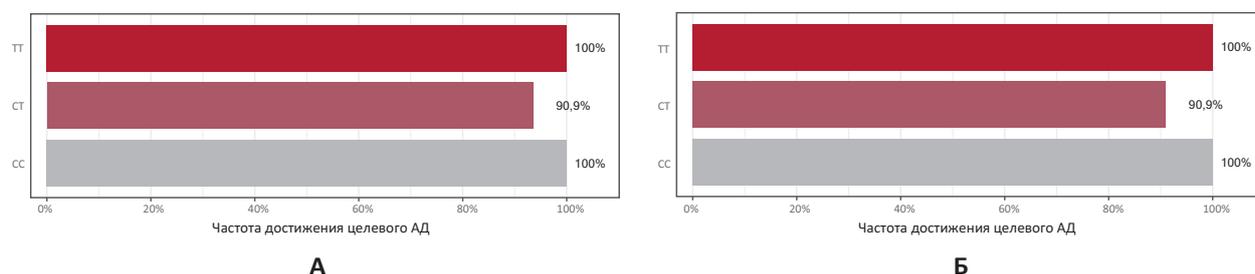


Рисунок 9 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД на конец исследования у пациентов с различными генотипами по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
 Примечание: А – группа ирбесартана; Б – группа валсартана; АД – артериальное давление.

Статистически значимой ассоциации генотипа *CYP11B2* C-344T с эффектом ирбесартана на офисное САД в конце исследования выявлено не было ($p=0,287$). Гетерозиготы и гомозиготы TT, принимавшие валсартан, характеризовались более выраженным снижением офисного САД в конце исследования в среднем на 6 [95% ДИ: -11,3; -0,6] мм рт. ст. ($p=0,026$) и на 4,5 [95% ДИ: -10,4; 1,4] мм рт. ст. ($p=0,167$) по сравнению с гомозиготами CC; данный эффект не ассоциирован с величиной концентрации ($p=0,574$). Обобщённые данные представлены на рисунке 1.

При промежуточной оценке среди гомозигот TT, получавших ирбесартан, наблюдали статистически значимо менее выраженное в среднем на 5,6 [95% ДИ: 0,5; 10,6] мм рт. ст. снижение офисного ДАД по сравнению с гетерозиготами CT ($p=0,027$); эффект не ассоциирован с величиной равновесной концентрации препарата ($p=0,5$). Статистически

значимой ассоциации эффекта препаратов в отношении офисного ДАД с генотипом не выявлено ($p=0,583$ и $p=0,271$ соответственно; рис. 2).

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную САД в зависимости от генотипа *CYP11B2* C-344T выявлено не было ($p=0,879$). Гомозиготы TT, получавшие валсартан, характеризовались менее выраженным снижением дневного САД в среднем на 4 [95% ДИ: -0,3; 8,3] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами CC ($p=0,075$) и на 5 [95% ДИ: 1,3; 8,7] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,006$). Данный эффект не был ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,868$; рис. 3).

Выявлена тенденция к несколько более выраженному уменьшению дневной ЧСС у гетерозигот по локусу *CYP11B2* C-344T, принимавших ирбесартан в среднем на 1,9 [95% ДИ: -3,8; 0,1] уд/мин по

сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,059$); данный эффект не ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,484$). Гетерозиготы *CT*, принимавшие валсартан, характеризовались менее выраженным уменьшением ЧСС в среднем на 1,4 [95% ДИ: 0; 2,7] уд/мин по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,045$), при этом концентрация препарата также не была статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,736$; рис. 4).

Статистически значимой зависимостью влияния ирбесартана на среднее ночное ДАД с генотипом по локусу *CYP11B2 C-344T* выявлено не было ($p=0,848$). Гомозиготы *TT*, принимавшие валсартан, характеризовались более выраженным снижением ночного ДАД в среднем на 4,2 [95% ДИ: -7,4; -0,9] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,008$). Данный эффект не ассоциирован с величиной равновесной концентрации препарата ($p=0,7$; рис. 5).

Не выявлено статистически значимой связи вариабельности дневного ДАД с генотипом по локусу *CYP11B2 C-344T* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,756$). Гетерозиготы, принимавшие валсартан характеризовались статистически значимо меньшим снижением дневного ДАД в среднем на 0,8 [95% ДИ: 0,4; 1,1] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p < 0,001$) и на 0,5 [95% ДИ: 0,1; 0,9] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,003$). Данный эффект не ассоциирован со значением равновесной концентрации препарата ($p=0,642$; рис. 6).

Не выявлено статистически значимой ассоциации частоты достижения целевого АД при промежуточной оценке и необходимости увеличения дозы у пациентов, принимавших ирбесартан ($p=0,53$ и $p=0,262$ соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип *TT* характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению с генотипами *CC* ($p < 0,001$) и *CT* ($p=0,084$). Генотип *CC* также характеризовался более высокой частотой, по сравнению с гетерозиготами ($p=0,059$), и наибольшей необходимостью интенсификации АГТ ($p=0,009$). Достижение целевого АД в конце исследования не было статистически значимо ассоциировано с генотипом *CYP11B2 C-344T* при применении ирбесартана ($p > 0,999$) и валсартана ($p=0,149$; рис. 7–9).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении распределения частот генотипов по генетическому полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*, которая катализирует реакцию синтеза альдостерона, были получены следующие результаты: генотип *CC* определялся у 38 больных, что соответствует 21,2% выборки, генотип *CT* – у 90 (50,3%) пациентов и генотип *TT* – у 51 (28,5%). Частота аллеля *C* составила 166 (46,4%), аллеля *T* – 192 (53,6%).

В исследовании Х. Ji и соавт. [23], проведенном в Китае, в которое было включено 345 пациентов с АГ и 157 человек контрольной группы, анализировали частоту встречаемости генотипов по генетическому

полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2*. Авторы получили следующие результаты: частота встречаемости генотипа *CC* среди пациентов, страдающих АГ, составила 15,1%, генотипа *CT* – 51,9%, генотипа *TT* – 33%. Распределение генотипов в контрольной группе среди здоровых лиц было следующим: носителями генотипа *CC* были 8,3% человек, генотипа *CT* – 46,8%, генотипа *TT* – 44,9%. Таким образом, частота аллеля *C* была значимо выше у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) среди населения Китая. Таким образом, распределение частот генотипов по генетическому полиморфизму *C-344T* гена альдостерон синтазы *CYP11B2* среди 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени Московского региона соответствует распределению генотипов среди населения Китая.

Также, в контролируемом исследовании Li X. с соавт. [10], в котором приняли участие 2115 человек, жителей Тибета и северо-запада Китая была определена прямая корреляция в женской популяции между полиморфизмом *C-344T* гена *CYP11B2* и развитием эссенциальной гипертензии (ЭГ). В результате было установлено, что частота генотипов *CC* и *CT* и аллеля *C* в группе ЭГ были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

В исследовании Yakimenko O. и соавт [11], целью которого было изучение распространенности полиморфизма *C-344T* и распределения генотипов гена альдостерон синтазы (*CYP11B2*), анализ ассоциаций гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с генотипами альдостерон синтазы у пациентов молодого возраста с АГ, авторы установили, что генотипы *TT*, *CT* полиморфизма *C-344T* гена альдостерон синтазы были ассоциированы с более высокой концентрацией альдостерона в крови и более высокой стадией ГЛЖ у молодых пациентов с АГ.

В исследовании Ji X. и соавт. [23], выполненном в Китае, среди 502 обследованных пациентов АГ была выявлена всего у 34. Частота генотипов *CC* и *CT* по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2*, а также частота *C*-аллеля была значимо выше у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ ($p < 0,05$). В проспективной части исследования 98 пациентов с АГ получали терапию валсартаном в течение 4-х недель. Снижение САД, ДАД, а также параметров САД, ДАД, полученных при 24-часовом мониторинговании АД в группе с генотипом *CC* и *CT*, было более выражено, чем в группе с генотипом *TT* ($p < 0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при оценке эффективности АГТ на промежуточном этапе, у пациентов группы валсартана гетерозиготы по полиморфизму *C-344T* гена *CYP11B2* интенсивнее снижали уровень офисного САД на 15,7 [95% ДИ: -21,9; -9,5] мм рт. ст. по сравнению с носителями генотипа *CC* ($p < 0,001$) и на 7,5 [95% ДИ: -13,4; -1,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,009$). При этом носители генотипа *TT* показали достоверно более интенсивное снижение показателя на 8,2 [95% ДИ: -15; -1,4] мм рт. ст. по сравнению с носителями генотипа *CC* ($p=0,014$). Однако при анализе ассоциаций по результатам проведенного СМАД при включении в исследование и через 3 месяца АГТ,

гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* в среднем на 4 [95% ДИ: -0,3; 8,3] мм рт. ст. не так выражено снижали среднее дневное САД по сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,075$) и на 5 [95% ДИ: 1,3; 8,7] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,006$). Также гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* в среднем на 4,2 [95% ДИ: -7,4; -0,9] мм рт. ст. не так выражено снижали уровень среднего ночного ДАД по сравнению с гетерозиготами ($p=0,008$). Полученные данные могут свидетельствовать о функциональной кумуляции ЛС и стабилизации фармакодинамического эффекта.

В исследовании SILVHIA (The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) [24] после 3 мес. лечения ирбесартаном у пациентов с *TT* генотипом по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2* было отмечено более выраженное снижение САД по сравнению с пациентами с *CC* и *TT* генотипами. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при оценке эффективности через 3 недели после назначенной АГТ у пациентов, которые получали терапию ирбесартаном, гомозиготы *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* статистически достоверно меньше снижали уровень как офисного САД на 5,5 [95%ДИ: 0,2; 10,9] мм рт. ст., так и уровень офисного ДАД на 5,6 [95%ДИ: 0,5; 10,6] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,042$ и $p=0,027$ соответственно). Статистически значимых результатов по данным СМАД в группе пациентов, принимавших ирбесартан, нами получено не было.

В проспективном исследовании Ortlepp J.R. и соавт. [25] пациенты с повышенным ДАД (>95 мм рт. ст.) получали кандесартан в высоких (16 мг) или низких (8 мг) дозах в дополнение к стандартным препаратам. Генотипирование выполнено у 116 пациентов. Генотипы промоторного полиморфизма *CYP11B2* достоверно предсказывали положительный ответ на лечение: при генотипе *CC* 67% пациентов достигли снижения ДАД <85 мм рт. ст., *TC* – 34% и *TT* – 21%; $p=0,005$).

Курбанова Д.Р. и соавт. [26] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена *ACE*, *M235T* полиморфизма гена *AGT*, *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном у 48 мужчин-узбеков с АГ. В результате исследования не было выявлено достоверной зависимости антигипертензивной эффективности эпросартана от носительства

изученных полиморфных генов. Однако стоит отметить, что это возможно это связано с недостаточным размером выборки.

Таким образом, в настоящее время выполнено ограниченное количество исследований, посвященных влиянию *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность АГТ, а результаты этих исследований остаются противоречивыми.

Ограничения исследования

Выполненное исследование посвящено влиянию отдельного полиморфизма гена-кандидата, который отвечает за синтез фермента – альдостерон синтазы, катализирующего синтез альдостерона, на риск развития АГ и эффективность АГП. Однако на указанные факторы может также оказывать влияние полиморфизм генов, участвующих в метаболизме АГП, ответственных за определенное звено РААС, вовлеченных в патогенетические механизмы развития АГ и оказывающих влияние на фармакодинамические эффекты ЛС, модификации механических взаимодействий между ЛС и генами, а также полиморфизмы в генах, связанных с переносчиками ЛС, что требует дальнейшего изучения. Также данное исследование ограничено размером выборки, регионом проведения и методом рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа *TT* по *C-344T* гена *CYP11B2* 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.

В данном исследовании проведен анализ 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 АГТ также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС, модифицируют механическое взаимодействие между ЛС и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками ЛС, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВКЛАД АВТОРОВ

Реброва Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Ших Е.В.,

Лазарева Н.Б. – сбор и обработка материала, редактирование текста статьи.

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 13. – P. 4709. DOI: 10.3390/ijms21134709
- van Oort S., Beulens J.W.J., van Ballegooijen A.J., Grobbee D.E., Larsson S.C. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a mendelian randomization study // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, No. 6. – P. 1971–1979. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761
- Hengel F.E., Sommer C., Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2022. – Vol. 147, No. 7. – P. 414–428. German. DOI: 10.1055/a-1577-8663
- Siedlinski M., Carnevale L., Xu X., Carnevale D., Evangelou E., Caulfield M.J., Maffia P., Wardlaw J., Samani N.J., Tomaszewski M., Lembo G., Holmes M.V., Guzik T.J. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44, No. 23. – P. 2114–2125. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad101
- Laffin L.J., Rodman D., Luther J.M., Vaidya A., Weir M.R., Rajicic N., Slingsby B.T., Nissen S.E.; Target-HTN Investigators. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: The Target-HTN randomized clinical trial // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330, No. 12. – P. 1140–1150. DOI: 10.1001/jama.2023.16029
- Xie M., Tang T., Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis // *Clin Cardiol.* – 2023. – Vol. 46, No. 8. – P. 886–898. DOI: 10.1002/clc.24082
- Zhu M.L., Sun R.L., Zhang H.Y., Zhao F.R., Pan G.P., Zhang C., Song P., Li P., Xu J., Wang S., Yin Y.L. Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent aortic arterial stiffness in elderly patients with hypertension // *Clin Exp Hypertens.* – 2019. – Vol. 41, No. 7. – P. 657–661. DOI: 10.1080/10641963.2018.1529781
- Zennaro M.C., Boulkroun S., Fernandes-Rosa F.L. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism // *Nat Rev Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, No. 10. – P. 578–589. DOI: 10.1038/s41574-020-0382-4
- Naito T., Inoue K., Sonehara K., Baba R., Kodama T., Otagaki Y., Okada A., Itcho K., Kobuke K., Kishimoto S., Yamamoto K.; BioBank Japan; Morisaki T., Higashi Y., Hinata N., Arihiro K., Hattori N., Okada Y., Oki K. Genetic risk of primary aldosteronism and its contribution to hypertension: A cross-ancestry meta-analysis of genome-wide association studies // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147, No. 14. – P. 1097–1109. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062349
- Shah W.A., Jan A., Khan M.A., Saeed M., Rahman N., Zakiullah., Afridi M.S., Khuda F., Akbar R. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and hypertension in pashtun ethnic population of khyber Pakhtunkwha, Pakistan // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 14, No. 6. – P. 1184. DOI: 10.3390/genes14061184
- Vamsi U.M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya S., Padma T. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2016. – Vol. 38, No. 8. – P. 659–665.
- Bezerra K.R.V., Tanaka S.C.S.V., Silva V.R.S., Paschoinni M.C., Grecco R.L.D.S., Soardi F.C., Balarin, M.A.S. Contribution of rs1799998 polymorphism in CYP11B2 gene in susceptibility to preeclampsia // *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* – 2020. – Vol. 20, No. 2. – P. 467–471. DOI: 10.1590/1806-93042020000200008
- Bantis C., Heering P.J., Siekierka-Harreis M., Kouri N.M., Schwandt C., Rump L.C., Ivens K. Impact of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on IgA nephropathy // *Ren Fail.* – 2011. – Vol. 33, No. 4. – P. 393–397. DOI: 10.3109/0886022X.2011.568135
- Shalaeva E.V., Messerli F.H. What is resistant arterial hypertension? // *Blood Press.* – 2023. – Vol. 32, No. 1. – P. 2185457. DOI: 10.1080/08037051.2023.2185457
- Al Ghorani H., Göttinger F., Böhm M., Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 21–31. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.007
- Ott C., Schmieder R.E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021 // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 101, No. 1. – P. 36–46. DOI: 10.1016/j.kint.2021.09.026
- Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, No. 4. – P. 235–250. DOI: 10.1038/s41569-020-00466-4
- Wang Z., Hou J., Zheng H., Wang D., Tian W., Zhang D., Yan J. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, No. 10. – P. e33206. DOI: 10.1097/MD.00000000000033206
- Li X., Xie P., He J., Cai H., Yang R., Zhang Q., Li B., Qi W., Ma H. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, No. 4. – P. 375–380. DOI: 10.3109/10641963.2015.1131287
- Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilili V. Aldosterone synthase gene C-344T polymorphism as a risk factor of early left ventricular remodeling in young hypertensive patients with obesity // *Georgian Med News.* – 2021. – No. 320. – P. 77–85.
- Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 59–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-1-59-66
- Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 494–508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508
- Ji X, Qi H, Li DB, et al. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension // *Int J Clinl Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, No. 1. – P. 1173–1177.

24. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, Nyström F, Hägg A, Lind L. Aldosterone synthase (CYP11B2)-344 CT polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, No. 5. – P. 389–393. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)02256-2
25. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, Kiel G, Borggrefe M, Hoffmann R. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan // *Eur J Pharmacol.* – 2002. – Vol. 445, No. 1–2. – P. 151–152. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01766-1
26. Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Турсунова Н.Б., Елисеева М.Р. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 41–46.

АВТОРЫ

Реброва Екатерина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4374-9754. E-mail: katrina1987@rambler.ru

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-6589-7654. E-mail: chih@mail.ru

Лазарева Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-6528-1585. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com