

УДК 616.1-07:575.174.015.3

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ACE И CES1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Комарова О.В. ORCID ID 0000-0001-7011-0932,
Кантемирова Б.И. ORCID ID 0000-0003-3278-2556,
Романова А.Н. ORCID ID 0000-0002-6564-3408,
Тимофеева Н.В. ORCID ID 0009-0002-0241-2327

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Астрахань, Россия, e-mail: olha437@yandex.ru*

Фармакогенетический подход в лечении пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, позволяет повысить точность и безопасность терапии за счёт учета индивидуальных генетических особенностей. Исследования, направленные на выявление частот встречаемости полиморфизмов в популяции, позволяют определить необходимость внедрения предварительного фармакогенетического тестирования для пациентов определенных этнических групп. Цель исследования. Определение частоты встречаемости полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (I/D, rs1799752) и карбоксилэстеразы 1 (1168-33C> A, rs2244613) среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Астраханской области, с последующей оценкой гендерной специфичности распределения генотипов. В молекулярно-генетическом исследовании приняли участие 90 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые получали в качестве антигипертензивной терапии группу ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. У всех участников был произведён забор венозной крови для выделения ДНК с последующим генотипированием по полиморфизмам генов ангиотензин-превращающего фермента (I/D, rs1799752) и карбоксилэстеразы 1 (1168-33C> A, rs2244613). Частоты встречаемости оценивались согласно равновесию Харди - Вайнберга. Для оценки гендерной ассоциации полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента и карбоксилэстеразы 1 применялся критерий хи-квадрата Пирсона с учетом оценки шансов и доверительного интервала. Была рассчитана сила связи между категориальными данными «Пол» и «Наличие полиморфизма». Частоты встречаемости полиморфизмов соответствовали равновесию Харди - Вайнберга ($p > 0,05$). Для гена ангиотензин-превращающего фермента полиморфизм составил 61,1%, а для гена карбоксилэстеразы 1 - 51,07%. Сравнение частот встречаемости полиморфизмов в зависимости от пола не являлось статистически значимым для обоих генов ангиотензин-превращающего фермента (ОШ 0,868, 95% ДИ 0,351-2,146; $p > 0,05$), карбоксилэстеразы 1 (ОШ 0,545, 95% ДИ 0,224-1,328; $p > 0,05$). Оценка силы связи выявила, что связь между параметрами для гена ангиотензин-превращающего фермента – несущественная ($V=0,032$), а для карбоксилэстеразы 1 - слабая ($V=0,141$).

Ключевые слова: полиморфизм, частота встречаемости, ген ангиотензин-превращающего фермента (rs1799752), карбоксилэстераза 1 (rs2244613).

ASSESSMENT OF FREQUENCY OF OCCURRENCE OF POLYMORPHISMS OF ACE AND CES1 GENES AMONG PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN ASTRAKHAN REGION

Komarova O.V. ORCID ID 0000-0001-7011-0932,
Kantemirova B.I. ORCID ID 0000-0003-3278-2556,
Romanova A.N. ORCID ID 0000-0002-6564-3408,
Timofeeva N.V. ORCID ID 0009-0002-0241-2327

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation», Astrakhan, Russia, e-mail: olha437@yandex.ru*

The pharmacogenetic approach in the treatment of patients with cardiovascular diseases makes it possible to increase the accuracy and safety of therapy by taking into account individual genetic characteristics. Studies aimed at identifying the frequency of polymorphisms in the population make it possible to determine the need for the introduction of preliminary pharmacogenetic testing for patients of certain ethnic groups. The purpose of the study. Determination of the frequency of angiotensin-converting enzyme (I/D, rs1799752) and carboxylesterase 1 (1168-33C> A, rs2244613) gene polymorphisms among patients with cardiovascular diseases in the Astrakhan region, followed by an assessment of the gender specificity of the genotype distribution. The molecular genetic

study involved 90 patients with cardiovascular diseases who received a group of angiotensin converting enzyme inhibitors as antihypertensive therapy. Venous blood was collected from all participants to isolate DNA, followed by genotyping using angiotensin-converting enzyme (I/D, rs1799752) and carboxylesterase 1 (1168-33C> A, rs2244613) gene polymorphisms. The frequency of occurrence was estimated according to the Hardy-Weinberg equilibrium. The Pearson Chi-square criterion taking into account the odds estimate and the confidence interval was used to evaluate the gender association of polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and carboxylesterase 1 genes. The strength of the relationship between the categorical data "Gender" and "Presence of polymorphism" was calculated. The frequencies of polymorphisms corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). The polymorphism for the angiotensin-converting enzyme gene was 61.1%, and for the carboxylesterase 1 gene, it was 51.07%. The comparison of the frequency of polymorphisms depending on gender was not statistically significant for both genes angiotensin-converting enzyme (OR 0.868, 95% CI 0.351-2.146; $p>0.05$), carboxylesterase 1 (OR 0.545, 95% CI 0.224-1.328; $p>0.05$). The evaluation of the binding strength revealed that the relationship between the parameters for the angiotensin-converting enzyme gene is insignificant ($V=0.032$), and weak for carboxylesterase 1 ($V=0.141$).

Keywords: polymorphism, frequency of occurrence, angiotensin-converting enzyme (rs1799752), carboxylesterase 1 (rs2244613).

Введение. Современные данные о распространенности полиморфизмов генов, влияющих на эффективность терапии и частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вносят значительные изменения в диагностику, тактику лечения и исходы заболеваний. Персонализированный подход всё чаще предполагает не только детальное изучение анамнеза с целью подбора наиболее эффективной терапии в каждом конкретном случае, но и разбор генетических особенностей пациента, учитывая расу или этническую принадлежность [1]. Немаловажную роль в концепции доказательной медицины имеет применение фармакогенетического тестирования как инструмента, влияющего на подходы к лечению ряда нозологий, в том числе и ССЗ, число которых ежегодно увеличивается. Только в России за 2024 год смертность от ССЗ составила 43,8%, уступая лидерство онкологическим заболеваниям [2]. Выявляя пациентов, находящихся в группе риска, ученые и практикующие врачи отмечают, что наличие в анамнезе независимых и широко распространённых диагнозов «артериальная гипертензия» и/или «хроническая болезнь почек» существенно влияют на частоту возникновения более серьёзных осложнений ССЗ, которые могут привести к уменьшению трудоспособного населения, увеличению риска его инвалидизации и смерти [3]. На практике большая часть пациентов обращается за квалифицированной медицинской помощью, когда артериальная гипертензия уже осложнена симптомами других заболеваний, влияющих на самочувствие и качество жизни [4]. Именно поэтому стартовая терапия лечения ССЗ, как правило, нацелена на применение антигипертензивных препаратов, эффективность которых зависит от генетических особенностей пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям, наиболее часто назначаемой группой препаратов, используемых для лечения артериальной гипертензии, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Данная группа назначается как в моно- так и в комбинированной терапии вместе с β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов или диуретическими препаратами. Частота возникновения нежелательных побочных реакций от применения иАПФ вариабельна и варьируется от сухого кашля, обусловленного накоплением

брадикинина, до ангионевротического отека [5]. Многочисленными метаанализами и систематическими обзорами было доказано, что частота встречаемости ангионевротического отека у представителей негроидной расы наиболее существенная в сравнении с другими расами и этническими группами [6]. Резистентность к препаратам данной группы может быть связана с наличием генетических полиморфизмов у представителей различных этнических групп, что обуславливает необходимость учета этих особенностей при разработке международных алгоритмов лечения [6–8].

Суммируя особенности гендерной и расовой принадлежности, ученые пришли к выводу, что полиморфизмы генов, выявляемые у пациентов с ССЗ, являются одними из ключевых факторов, определяющих предрасположенность к развитию нозологических форм и индивидуальный лекарственный ответ на терапию [9]. Инсерция, делеция, гомо- или гетерозиготность аллелей позволяют проводить персонализацию терапии, учитывая каждый клинический случай индивидуально и обеспечивая рациональный подбор эффективного и безопасного лечения [10]. Вследствие длительного характера антигипертензивной терапии, обусловленного спецификой каждого клинического случая, заболевание может приобретать статус хронической патологии, требующей постоянного медикаментозного контроля, эффективность которого способна снижаться под влиянием индивидуальных особенностей генетического кода. К генам-кандидатам, полиморфизм которых снижает эффективность от применения группы иАПФ, относят такие гены, как ACE, AGTR1, ACE2, AGT, NR3C2, MTHFR, BDKRB1, PRCP, CYP11B2, CES1, SLCO1B1. Полиморфизм генов, обладающих наибольшей клинической значимостью (ACE, CES1, AGT, ACE2), доказанно влияет на эффективность от терапии иАПФ, что необходимо учитывать при назначении данной группы препаратов [11].

В данной статье наибольшее внимание будет уделено генам ACE и CES1, как ключевым генетическим маркерам, наличие полиморфизма в которых определяет эффективность и безопасность лечения иАПФ.

Геномная структура ACE представлена 26 экзонами и 25 интронами, расположенными на длинном плече 17 хромосомы (17q23.3) [12]. ACE регулирует продукцию аденозин-превращающего фермента (АПФ), представленного в форме мембранного дипептидилкарбоксипептидазного энзима, экспрессируемого на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. В организме человека АПФ выполняет функцию катализатора неактивного ангиотензина I в сильный вазоконстриктор ангиотензин II, который повышает артериальное давление и участвует в поддержании водно-солевого баланса. Транскрипция гена ACE представлена двумя основными изоформами фермента, такими как соматическая (эндотелиальная) изоформа, тестикулярная изоформа. Соматическая изоформа представлена

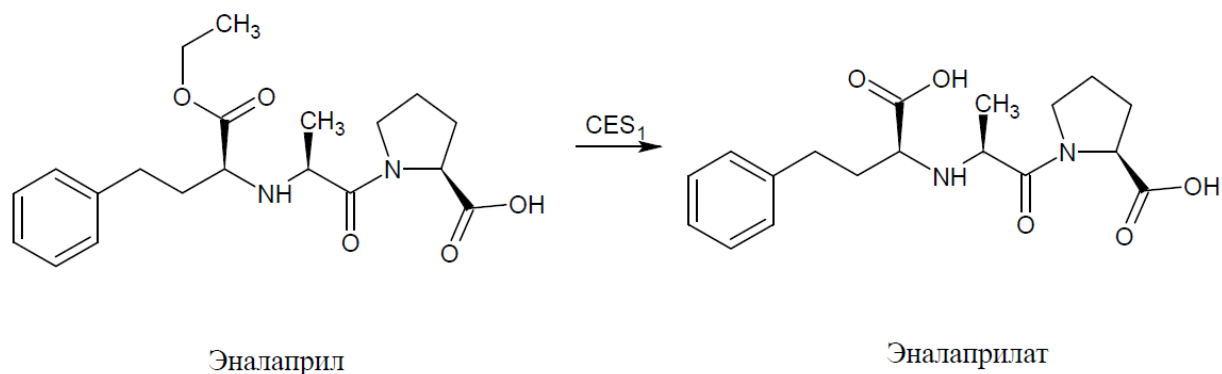
полноразмерным белком (~1306 аминокислот), кодируемым всеми экзонами за исключением 13, а также содержащим два каталитических домена (N- и C-). Тестикулярная изоформа представлена укороченным белком (~701 аминокислота), который экспрессируется исключительно в клетках семенников и содержит один каталитический домен (C-) [13]. В настоящий момент одной из наиболее изученных генетических вариаций является полиморфизм (I/D), который обусловлен вставкой (I) либо делецией (D) последовательности Alu в 16 интроне [14]. Данный полиморфизм возникает в результате вставки или делеции фрагмента Alu длиной 287 пар оснований в интроне, что приводит к образованию трех генотипов: II, ID, DD [12]. Стоит отметить, что несмотря на то, что полиморфизм в гене ACE, локализуясь в интроне, не затрагивает изменения аминокислотной последовательности белка, он влияет на активность промотора ACE1, предположительно действуя как цис-регуляторный элемент. Вставка фрагмента Alu снижает эффективность транскрипции, выполняя роль транс-репрессора для РНК полимеразы II [15]. Данная гипотеза объясняет взаимосвязь уровня экспрессии и секреции АПФ у носителей разных генотипов.

Рассматривая данный полиморфизм с позиции влияния на частоту возникновения ССЗ, ученые выявили, что аллель D (особенно генотип DD) является фактором, потенциально повышающим риск и тяжесть ряда патологий сердца и сосудов. В настоящий момент в литературе описаны ассоциации наличия полиморфизма гена ACE (I/D) и риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и ремоделирования сердца [16]. Кроме того, ряд исследований указывает на наличие статистически значимой связи между наличием в генотипе аллеля D и риском возникновения рака предстательной железы [17], псориаза и ревматоидного артрита [18]. Исследования частот встречаемости указанных полиморфизмов также отмечают высокий риск корреляции полиморфного аллеля D и частоты возникновения у пациентов болезни Альцгеймера [19] и сахарного диабета 2 типа [20].

Немаловажную роль в изучении влияния полиморфизма гена ACE имеют однонуклеотидные полиморфизмы, наличие которых влияет на эффективность лекарственной терапии. Одной из наиболее клинически значимых ассоциаций между полиморфизмом и вариабельностью терапевтической эффективности является взаимосвязь ACE (I/D, rs1799752) с ответом на терапию иАПФ. Научно доказано, что наличие аллеля D (rs1799752) снижает эффективность от применения иАПФ, а в гомозиготном варианте (DD) требует изменения тактики лечения.

Большое внимание при выборе антигипертензивных средств уделяется иАПФ, поскольку данная группа нередко используется в качестве стартовой терапии для лечения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [5].

Наиболее актуальными препаратами выбора становятся эналаприл и периндоприл, имеющие форму пролекарства. Данная форма предполагает необходимость предварительной биотрансформации препаратов *in vivo* в формы активных метаболитов (эналаприлат и периндоприлат). Фермент карбоксилэстераза (CES1) катализирует гидролиз эфирной связи в молекулах эналаприла и периндоприла, в результате чего образуются активные формы эналаприлата и периндоприлата, соответственно [21]. Процесс биотрансформации на примере эналаприла представлен на рисунке.



Модификация пролекарственной формы эналаприла до активной формы эналаприлата

Источник: составлено авторами с помощью программы ChemSketch.

Активность фермента CES1 может отличаться у разных пациентов в зависимости от наличия/отсутствия генетических полиморфизмов, в частности 1168-33C> A (rs2244613) [22]. Известно, что наличие аллели С влияет на активацию пролекарственных форм иАПФ и, как следствие, на средние минимальные концентрации препаратов данной группы [23]. Впервые влияние CES1 (rs2244613) генотипа на фармакокинетику эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией было изучено российскими учеными, которые выявили наиболее клинически значимые полиморфизмы (*CES1*: rs2244613 (1168-33C> A), rs71647871 (с.428G> A), *CES1A1c*: rs12149368, rs111604615 и rs201577108), а также определили, что при эмпирическом подборе дозировки эналаприла концентрация активного метаболита может не достигать терапевтического диапазона или, наоборот, быть выше [24]. Выявлено, что у пациентов с гомозиготным (CC) генотипом значительно замедлена биотрансформация иАПФ в активные формы, что свидетельствует об уменьшении активных метаболитов в крови и необходимости увеличения дозировки препарата или назначения другой группы. Пациенты с генотипом AC имеют сниженную активность фермента CES1 в печени, что также требует изменения дозировки, в отличие от генотипа AA.

В настоящее время полиморфизмы генов ACE и CES1 не являются широко изученными, в то время как изучение распространённости их генетических полиморфизмов среди

пациентов с ССЗ может позволить оценить возможные фармакогенетические особенности терапии. Полученные данные могут способствовать разработке персонализированных подходов к лечению ССЗ, снижению риска побочных эффектов и повышению эффективности терапии, особенно в условиях полиэтнической популяции.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизма генов ACE (I/D, rs1799752) и CES1 (1168-33C> A, rs2244613) среди пациентов с ССЗ в Астраханской области, а также оценить гендерную специфичность в данной когорте пациентов.

Материалы и методы исследования. Представленное исследование относится к типу молекулярно-генетических и направлено на определение частоты встречаемости полиморфизмов ACE (I/D, rs1799752) и CES1 (1168-33C> A, rs2244613) среди пациентов с диагностированной артериальной гипертензией. Пациенты, принявшие участие в исследовании, отбирались случайно на основе соответствия критериям включения данных, полученных из амбулаторных карт Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань). К критериям включения относились такие параметры, как диагностированная артериальная гипертензия вне зависимости от тяжести заболевания, использование в качестве антигипертензивной терапии иАПФ (периндоприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл), возраст старше 18 лет. Все участники исследования дали добровольное согласие на участие, а также были полностью проинформированы об особенностях его проведения и дальнейшего анализа полученных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Протокол № 11 от 25.12.2024. Согласно международной базе данных «PharmGKB.org» в настоящее время полиморфизм ACE (I/D) представлен rs1799752, при этом ранее данный полиморфизм имел другой идентификационный номер (rs4646994, rs13447447, rs4340). Поиск научной литературы велся по запросу «ACE (I/D, rs1799752)» включая публикации с rs4646994, rs13447447, rs4340.

Для генотипирования использовали венозную кровь (3 мл), собранную в вакуумные пробирки с раствором ЭДТА с последующим выделением ДНК из цельной крови. Отобранные образцы хранились в соответствии с нормативными требованиями при температуре -20 °С. Для выделения ДНК использовался набор реагентов «М-Сорб-Кровь» (на магнитных частицах) (HG-502-100). Для определения наличия полиморфизмов в генах ACE и CES1 использовались наборы реагентов «Alu I/D гена ACE (rs4646994)» (NP-519-100) и «ГенТест CES1 1168-33C> A (rs2244613)».

Результаты, полученные в исследовании, анализировались согласно современным статистическим принципам и критериям оценки данных. Частоты встречаемости аллелей и генотипов оценивались согласно уравнению Харди - Вайнберга, применяемому для выявления отклонений, свидетельствующих о возможном селективном давлении, дрейфе генов и

миграции в исследуемой когорте пациентов. Для анализа выявления зависимости и статистической значимости распределения сцепленных с полом полиморфизмов использовался критерий хи-квадрата (χ^2) Пирсона ($p < 0,05$). В качестве количественной оценки ассоциации наличия полиморфизма генов и пола пациента рассчитан критерий отношения шансов (ОШ, 95%ДИ). В качестве дополнительного параметра в исследовании рассчитан критерий оценки силы связи исследуемых категориальных данных (V Крамера). В исследовании проведена сравнительная оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов ACE и CES1 в популяции Астраханской области в сравнении с аналогичными показателями для других субъектов Российской Федерации и ряда зарубежных стран.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследовании приняли участие 90 пациентов с выраженной артериальной гипертензией, использующих в качестве антигипертензивной терапии группу иАПФ. В исследовании приняли участие 30 (33%) женщин и 60 (67%) мужчин в возрасте от 40 до 88 лет ($65,8 \pm 10,1$).

Проведённый молекулярно-генетический анализ позволил установить характерные особенности распространённости полиморфизмов генов ACE (I/D, rs1799752) и CES1 (1168-33C> A, rs2244613) среди пациентов с артериальной гипертензией в Астраханской области. Оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов показала их соответствие закону Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии значимых популяционных сдвигов и подтверждает достоверность полученных данных. В таблице 1 представлены результаты исследования, отражающие частоты встречаемости полиморфизмов в исследуемой когорте пациентов.

Таблица 1

Оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов ACE и CES1 среди пациентов Астраханской области

Локус	Генотипированные пациенты (n=90)	Значение p согласно равновесию Харди - Вайнберга
ACE (I/D rs1799752)		P=0,3252*
II, n (%)	35 (38,9)	
ID, n (%)	37 (41,1)	
DD, n (%)	18 (20)	
ACE (все аллели)		
I, n (%)	107 (59,4)	
D, n (%)	73 (40,6)	P=0,7545*
CES1 (rs2244613)		
AA, n (%)	44 (48,8)	
AC, n (%)	39 (43,3)	

CC, n (%)	7 (7,77)	
CES1 (все аллели)		
A, n (%)	127 (70,6)	
C, n (%)	53 (29,4)	

Примечание: * - значения показателя соответствует равновесию Харди - Вайнберга ($p > 0,05$).

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Анализ полиморфизма I/D гена ACE выявил, что аллель D, ассоциируемый со сниженной эффективностью иАПФ, встречается у 40,6% пациентов. Гомозиготный по данному аллелю генотип (DD) был определён у 20% обследованных, что указывает на необходимость адресного применения иАПФ у данной группы пациентов ввиду потенциального снижения фармакологического ответа на терапию. В общей сложности у 61,1% пациентов были обнаружены полиморфизмы ID и DD (95% ДИ: 0,51–0,71), что подтверждает распространённость данного варианта, а также свидетельствует о возможности возникновения сопутствующих нозологий сердечно-сосудистой системы, для которых аллель D является предиктором.

По результатам исследования полиморфизма rs2244613 гена CES1 установлено, что аллель C, связанный с замедленной биотрансформацией пролекарственных форм иАПФ (эналаприл, периндоприл), встречается у 29,4% пациентов. Генотипы AC и CC, определяющие снижение активности CES1 и, соответственно, метаболизма пролекарств, выявлены у 51,07% пациентов (95% ДИ: 0,39–0,61). Это подтверждает высокий риск недостаточной клинической эффективности указанных препаратов в данной когорте.

Оценка комбинированных случаев полиморфизмов показала, что у 32,2% пациентов одновременно присутствуют оба генетических варианта риска (аллели D и C), что может значительно снижать эффективность стандартной антигипертензивной терапии иАПФ. Такие пациенты требуют индивидуализации фармакотерапии и возможного подбора альтернативных препаратов. Результаты оценки частоты встречаемости генотипов (II, ID, DD/ AA, AC, CC) являются важными параметрами для понимания генетического разнообразия популяций и прогнозирования наследственных заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов генов ACE и CES1
среди пациентов Астраханской области**

Варианты комбинаций генотипов	Значения	Варианты комбинаций генотипов	Значения
ACE (I/D rs1799752)		CES1 (rs2244613)	
1 комбинация			

DD+ID	55 (61,1%)	CC+AC	46 (51,1%)
II	35 (38,9%)	AA	44 (48,9%)
2 комбинация			
DD	18 (20,0%)	CC	7 (7,8%)
II+ID	72 (80,0%)	AA+AC	83 (92,2%)
3 комбинация			
ID	37 (41,1%)	AC	39 (43,3%)
II+DD	53 (58,9%)	AA+CC	51 (56,7%)

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Комплексный анализ частот полиморфизмов rs1799752 и rs2244613 в генах ACE и CES1 позволил получить важные статистические данные о распространенности полиморфных аллелей, частота возникновения которых существенно влияет на генетическое разнообразие популяций и необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов Астраханской области. В связи с тем, что основным критерием включения при отборе пациентов для участия в исследовании послужило назначение группы иАПФ в качестве основного антигипертензивного препарата, можно сделать вывод о неэффективности данной группы для 29 (32,2%) пациентов, имеющих одновременно оба полиморфизма.

Немаловажную роль в оценке частоты встречаемости полиморфизмов генов играет распределение полиморфных аллелей по половому признаку. В исследовании в качестве группирующего признака была выбрана номинальная переменная «Пол» (женский/мужской), а в качестве изучаемого признака 2 категории (наличие/отсутствие полиморфизма). Полученные результаты по полиморфизму ACE отражены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение частоты встречаемости полиморфизма гена ACE в зависимости от пола пациента

Пол	Полиморфизм гена ACE				p	ОШ, 95%ДИ
	Наличие признака (n=55)		Отсутствие признака (n=35)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Женщины	19	63,3	11	36,7	0,760	0,868, 0,351-2,146
Мужчины	36	60	24	40		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

При сравнении частоты встречаемости полиморфизма гена ACE в зависимости от пола пациента не было выявлено статистически значимой корреляции ($p > 0,05$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась незначительная связь ($V=0,032$). Оценка шансов не дала статистически значимых результатов (95% ДИ (0,351<1; 2,146>1), что может указывать

на отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами или на недостаточную выборку пациентов. Аналогично сравнивались частоты встречаемости полиморфизма CES1 относительно пола генотипированных пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение частоты встречаемости полиморфизма гена CES1 в зависимости от пола пациента

Пол	Полиморфизм гена CES1				p	ОШ, 95%ДИ
	Наличие признака (n=45)		Отсутствие признака (n=45)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Женщины	18	60,0	12	40,0	0,180	0,545, 0,224-1,328
Мужчины	27	45,0	33	55,0		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Результаты сравнения позволили выявить, что сравнение частот встречаемости полиморфизма гена CES1 в зависимости от пола пациента не обладает статистической значимостью ($p > 0,05$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая взаимосвязь ($V=0,141$). Оценка шансов не позволила достоверно оценить гендерную взаимосвязь между наличием полиморфизма и половым признаком (95% ДИ ($0,224 < 1$; $1,328 > 1$)). Полученный результат может быть связан с недостаточной выборкой пациентов либо с полным отсутствием представленного взаимодействия между изучаемыми параметрами в данной этнической группе.

Проведённый гендерный анализ не выявил достоверных различий в частоте встречаемости полиморфизмов ACE (I/D, rs1799752) и CES1 (1168-33C> A, rs2244613) между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$). Вероятные причины отсутствия статистически значимых различий включают как независимый от пола характер наследования данных полиморфизмов, так и ограниченность выборки.

Сравнивая полученные значения с мировыми данными, можно сделать вывод о том, что частота встречаемости полиморфизмов ACE и CES1 вариабельна для разных рас и этнических групп. Сравнительный анализ с результатами исследований других субъектов Российской Федерации показал, что частота аллеля D гена ACE (40,6%) в Астраханской области сопоставима с показателями для Московской области (48,3%) [25] и Республики Мордовия (46,3%) [26], что подтверждает её типичность для европейской части России. Исследования, направленные на выявление частот встречаемости полиморфизма гена ACE среди пациентов из Российской Федерации, не показали существенных различий с Астраханским регионом (табл. 5) [27].

Таблица 5

Оценка частоты встречаемости полиморфизма I/D гена ACE в разных субъектах Российской Федерации

Вариант SNP* ACE	Субъекты Российской Федерации				
	Астраханская область (n=90)	Московская область (n=179)	Республика Мордовия		Кабардино- Балкарская Республика (n=96)
			Мордва (n=207)	Русские (n=88)	
II, %	38,9	28,5	30,88	40,54	26,0
ID, %	41,1	46,4	45,59	37,84	48,9
DD, %	20	25,1	23,53	21,62	25,1

Примечание: *SNP – однонуклеотидный полиморфизм гена.

Источник: составлено авторами на основе источников [25-27].

При оценке частоты встречаемости полиморфизма 1168-33C> A в гене CES1 была определена высокая вариабельность распространения генотипов. Полученные данные отражены в таблице 6 [1].

Таблица 6

Оценка частоты встречаемости полиморфизма 1168-33C> A гена CES1 для различных субъектов и этнических групп Российской Федерации

Вариант SNP* CES1	Субъекты Российской Федерации					
	Астраханская область (n=90)	Московская область (n=286)	Поволжье (n=184)		Сибирь и Дальний Восток (n=184)	
			Марийцы (n=206)	Чуваши (n=238)	Буряты (n=114)	Нанайцы (n=70)
AA, %	48,8	61,6	36,4	40,8	14,9	4,3
AC, %	43,3	31,8	46,6	43,7	45,6	57,1
CC, %	7,77	6,6	17,0	15,5	39,5	38,6

Примечание: *SNP – однонуклеотидный полиморфизм гена.

Источник: составлено авторами на основе источника [1].

Анализ полиморфизма CES1 демонстрирует выраженную этническую вариабельность: частота генотипа AA у марийцев и чувашей достигает 36–61%, тогда как у нанайцев и бурятов отмечено значительное преобладание полиморфных вариантов AC и CC.

Сравнивая данные показатели с мировыми данными частот встречаемости полиморфизма ACE (I/D), можно проследить значительную вариабельность результатов в

зависимости от этнической группы пациентов (табл. 7). Необходимо отметить, что оценка частоты встречаемости полиморфизма гена CES1 (1168-33C> A rs2244613) в зарубежных популяциях недостаточно изучена для предоставления точных данных. Для наиболее детальной оценки влияния представленных полиморфизмов необходимо расширять географию генотипирования [28].

Таблица 7

Мировая оценка частот встречаемости полиморфизма I/D гена ACE.

Зарубежные страны

Вариант полиморфизма ACE					
	Египет (n=460)	Италия (n=68)	Испания (n=79)	Индия (n=269)	Чешская Республика (n=408)
II	87 (19,0%)	5 (7,3%)	22 (28,0%)	116 (43,2%)	107 (26,2%)
ID	120 (26,0%)	25 (36,8%)	41 (52,0%)	106 (39,4%)	210 (51,5%)
DD	253 (55,0%)	38 (55,9%)	16 (20,0%)	47 (17,4%)	91 (22,3%)

Примечание: составлено авторами на основе источников [29–31].

Сравнение с зарубежными популяциями выявило ещё более значительную вариабельность частоты полиморфизма ACE, что подчёркивает необходимость этнически специфической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.

Заключение. Фармакогенетические тестирования являются одним из самых современных инструментов персонализированной медицины. Наличие высокой частоты встречаемости полиморфизмов генов ACE и CES1 указывает на необходимость подбора индивидуальной терапии для достижения высокой эффективности от лечения, что немаловажно для ССЗ, требующих длительного приема лекарственных препаратов. К таким нозологиям относятся ССЗ, которые ежегодно становятся причиной высокой смертности и инвалидизации населения. Именно поэтому выявление факторов, влияющих на эффективность лечения ССЗ или риск возникновения патологий, определяет их значительную роль в медицинской практике.

Полученные данные демонстрируют высокую частоту встречаемости генетических полиморфизмов, ассоциированных со снижением эффективности иАПФ, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения особенностей представленных генотипов. Индивидуализация терапии на основе генотипирования позволит повысить эффективность и

безопасность лечения данной категории пациентов, снизить риск развития резистентной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Sychev D.A., Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Ryzhikova K.A., Shuyev G.N., Sozaeva Zh.A., Grishina E.A., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Kitaeva E.Y., Shprakh V.V., Suleymanov S.S., Bolieva L.Z., Sozaeva M.S.-H., Zhuchkova S.M., Gimaldinova N.E., Sidukova E.E., Asoskova A.V., Mumladze R.B. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis // *Molecular Biology Reports*. 2019;46(3):2761–2769. DOI: 10.1007/s11033-019-04722-w.
2. Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А.Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистических данных // *Наука через призму времени*. 2024; №1(82):61–64. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.naupri.ru/journal/3853> (дата обращения: 28.09.2025).
3. Бичурин Д.Р., Атмайкина О.В., Черепанова О.А. Сердечно-сосудистые заболевания. Региональный аспект // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; №8 (134). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechno-sosudistye-zabolevaniya-regionalnyy-aspekt/viewer> (дата обращения: 30.07.2025).
4. Белка (Бокарева) А.А. Сбор и анализ данных по сердечно-сосудистым заболеваниям на фоне COVID-19 для выявления закономерностей и вероятных прогнозов на основе существующей статистики // *Пятидесятая научная и учебно-методическая конференция Университета ИТМО: Альманах научных работ молодых учёных Университета ИТМО*. Т. 3. Санкт-Петербург: Университет ИТМО; 2021. С. 26–30. [Электронный ресурс]. PDF: https://studnauka.itmo.ru/assets/files/sborniki/sbornik_almanac_2021_tom_3.pdf (дата обращения: 28.09.2025).
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU. [Электронный ресурс (первичный источник)]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6117> (дата обращения: 28.09.2025).
6. Mathey C.M., Laville M., Bouatia-Naji N. Meta-analysis of ACE inhibitor-induced angioedema identifies novel risk locus // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024;153(4):1073–1082. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.921.

7. Mugo J.W., Skosana P.J., Henn B.M., Ramsay M. A GWAS of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a South African population // *JACI Global*. 2025;4(3):100464. DOI: 10.1016/j.jacig.2025.100464.
8. Rasmussen E.R., Pottegard A., Bygum A. Genome-wide association study of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker treatment // *The Pharmacogenomics Journal*. 2020;20(6):770–783. DOI: 10.1038/s41397-020-0165-2
9. Ikonnikova A., Rodina T., Dmitriev A., Melnikov I., Sychev D. The Influence of Structural Variants of the CES1 Gene on the Pharmacokinetics of Enalapril, Presumably Due to Linkage Disequilibrium with the Intronic rs2244613 // *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2225. DOI: 10.3390/genes13122225.
10. Mu G., Bai C., Yang Z., Liu D., Wang Y. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics*. 2019;20(3):189–212. DOI: 10.2217/pgs-2018-0157.
11. Shorbaji A., Romagnoni A., Kaur R., Shahin M.H., Suhre K., Zineh I., Pacanowski M., Gong Y., Chapman A.B., Turner S.T., Gums J.G., Cooper-Dehoff R.M., Beitelshes A.L., Johnson J.A. A narrative review of research advancements in pharmacogenetics of cardiovascular disease and impact on clinical implications // *NPJ Genomic Medicine*. 2025;10(1):54. DOI: 10.1038/s41525-025-00511-6.
12. Melake A., Berhane N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population // *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1093993. DOI: 10.3389/fneur.2023.1093993.
13. Persu A., Gu X., Nanchen D., Geiger M., Firsov D., Vogt B., Burnier M. A novel splice-site mutation in angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, c.3691+1G>A (IVS25+1G>A), causes a dramatic increase in circulating ACE through deletion of the transmembrane anchor // *PLoS ONE*. 2013;8(4):e59537. DOI: 10.1371/journal.pone.0059537.
14. Calabrese C., Annunziata A., Coppeta L., De Blasiis P., Angelone R., Esposito A. ACE gene I/D polymorphism and acute pulmonary embolism in COVID-19 pneumonia: a potential predisposing role // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2020;7:631148. DOI: 10.3389/fmed.2020.631148.
15. Yamamoto N., Ariumi Y., Nishida N., Yamamoto R., Bauer G., Gojobori T., Shimotohno K., Mizokami M. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 symptoms // *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1572. DOI: 10.3390/genes12101572.

16. Rana G., Yadav S., Joshi S., Saraswathy K.N. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population // *Journal of Community Genetics*. 2018;9(1):51–55. DOI: 10.1007/s12687-017-0321-9.
17. Du J., Luo Z., Zhang J., Zhao Q., Ma J., Yu F., Wang L., Wang Y., Yang X., Chen G. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) gene polymorphism with susceptibility to prostate cancer: an updated meta-analysis // *World Journal of Surgical Oncology*. 2022;20(1):354. DOI: 10.1186/s12957-022-02812-x.
18. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis, vitiligo and psoriasis: a meta-analysis // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(1):195–202. DOI: 10.1177/1470320313478285.
19. Xin X.-Y., Lai Z.-H., Ding K.-Q., Zeng L.-L., Ma J.-F. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and Alzheimer's disease susceptibility: an updated meta-analysis // *PLoS ONE*. 2021;16(11): e0260498. DOI: 10.1371/journal.pone.0260498.
20. El Alami H., Nassereddine S., Razine R., Dini N., Nouredine H., Bennis A., Alami M.N. Relationship between insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa Region: a meta-analysis // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2022;16(1):102386. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102386.
21. Her L.H., Wang X., Shi J., Choi H.J., Jung S.M., Smith L.S., Zhu H.-J. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(12):4691–4700. DOI: 10.1111/bcp.14888.
22. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(5):699–705. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-09. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-nositelstva-minornoy-alleli-rs2244613-gena-ces1-na-profil-bezopasnosti-dabigatrana-eteksilata-meta-analiz/viewer> (дата обращения: 30.07.2025).
23. Pare G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvänen A.-C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding//*Circulation*.2013;127(13):1404–1412.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
24. Ikonnikova A., Rodina T., Dmitriev A., Melnikov I., Sychev D. The influence of the CES1 genotype on the pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension // *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(4):580. DOI: 10.3390/jpm12040580.

25. Реброва Е.В., Ших Е.В., Казаков Р.Е., Мелконян Г.Г., Кулагина Н.П. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней // Фарматека. 2023; 14:78–86. URL: 10.18565/pharmateca.2023.14.78-86 (дата обращения: 30.07.2025).
26. Гончарова Л.Н., Бирлюкова Д.В., Хасанова З.Б., Тимошкина Е.И., Кузовенкова О.Н., Семенова С.В., Снеговской В.А., Федоткина Л.К., Коновалова Н.В., Постнов А.Ю. Изучение взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с повышенной массой тела у больных артериальной гипертензией в различных этнических группах Республики Мордовия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6):5–9. URL: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1475> (дата обращения: 28.09.2025).
27. Кумыкова З.Ю., Аджиева А.Х., Биттуева М.М., Боготова З.И., Гидова Э.М., Паритов А.Ю., Ситников М.Н., Хандохов Т.Х. Изучение функционально-значимого полиморфизма гена ACE и социо-физиологическая характеристика долгожителей КБР // Современные проблемы науки и образования. 2017;4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26591> (дата обращения: 31.07.2025).
28. Boraey N.F., Abd Elaziz B.E., Fakhreldin A.R., Abdelrahman H., Taman S.O., Nageeb S. Association of ACE1 I/D polymorphism and susceptibility to COVID-19 in Egyptian children and adolescents // Pediatric Research. 2024;96(5):1347–1354. DOI: 10.1038/s41390-023-02982-8.
29. Gomez J., Albaiceta G.M., Garcia-Clemente M., Lopez-Larrea C., Amado-Rodriguez L., Lopez-Alonso I., Hermida T., Enriquez A.I., Herrero A., Melon S., Alvarez-Arguelles M.E., Boga J.A., Rojo-Alba S., Alvarez V., Coto E. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome // Gene. 2020; 762:145102. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145102.
30. Hubacek J.A., Dusek L., Majek O., Adamek V., Cervinkova T., Dlouha D., Pitha J., Adamkova V. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors // Clinica Chimica Acta. 2021; 519:206–209. DOI: 10.1016/j.cca.2021.04.024.
31. Verma S., Abbas M., Verma S.K., Singh A., Chaturvedi A., Suman S., Nischal N., Bansal R., Kumar P., Gaur A., Singhal K., Bansal M. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients // Infection, Genetics and Evolution. 2021;91: 104801. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104801.