

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЁРА НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE (I/D, RS1799752) ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АПФ

Комарова О.В., Романова А.Н.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Кантемирова Бэла Исмаиловна

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из наиболее распространённых хронических неинфекционных патологий и ключевым фактором преждевременной смертности трудоспособного населения во всем мире. По данным ВОЗ, в 2024 году диагноз АГ впервые был диагностирован 1,4 млрд взрослых в возрасте 30–79 лет, преимущественно во время ежегодной диспансеризации [1]. Несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов, выраженность ответа на терапию существенно варьируется между пациентами. Помимо сопутствующих заболеваний и факторов образа жизни, вклад в вариабельность эффективности терапии вносит генетическая гетерогенность, особенно в генах регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2]. К наиболее клинически значимому гену-кандидату системы РААС относится ген ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), полиморфизм (SNP) которого может привести к неэффективности терапии ингибиторами АПФ (иАПФ). SNP может повлиять на процесс биотрансформации пролекарственных форм иАПФ (эналаприл, периндоприл, фозиноприл), либо снизить их эффективность посредством увеличения выработки ангиотензина II (каптоприл, лизиноприл) [3]. Наиболее изученным структурным SNP гена *ACE* является инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D, *rs1799752*), свидетельствующий о наличии или отсутствии Alu-последовательности в 16-м интроне, формирующий генотипы II, ID и DD. SNP *rs1799752* гена *ACE* ассоциирован с межиндивидуальной вариабельностью циркулирующей активности ACE и демонстрирует выраженную популяционную вариабельность [3]. Для регионального здравоохранения Астраханской области популяционно-ориентированный фармакогенетический подход в персонализированной терапии особенно значим, ввиду широкой этнической неоднородности представителей региона. Клинически подтвержденное наличие фармакогенетического маркёра эффективности антигипертензивной терапии позволит улучшить качество медицинской помощи и благотворно повлиять на систему регионального здравоохранения.

Основная часть. В рамках предлагаемого подхода под проектированием фармакогенетического маркёра *rs1799752* предполагается формирование законченного прикладного решения, используемого в медицинской практике. Представленное решение базируется на использовании стандартизированного лабораторного протокола генотипирования (ПЦР-определение I/D-варианта с валидацией качества), создании унифицированной системы интерпретации результатов (перевод генотипа в единую шкалу «число аллелей D» и клиничко-ориентированном алгоритме принятия решения по назначению иАПФ.

Целью проектирования является создание цифрового инструмента, который позволяет стратифицировать вероятность недостаточного антигипертензивного ответа на иАПФ не абстрактно, а в формате доступного клинического вывода: «пациент с генотипом ID/DD требует более тщательного мониторинга АД, длительного наблюдения за эффективностью терапии, возможного пересмотра схемы лечения и раннего перехода к использованию лекарственных комбинаций».

Для проектирования генетического маркёра и доказательной эффективности его применения необходимо учесть ряд статистических и технических особенностей его создания.

1. Интерпретация данных согласно унифицированной прогностической шкале. Для проектирования и внедрения прогностической модели необходимо установить основные параметры типа используемых данных. Для оценки наличия полиморфного аллеля используется единая интерпретация данных (0 – отсутствие риска неэффективности терапии или возникновения НПР (генотип II); 1 – наличие умеренного риска неэффективности терапии и развития НПР от применения иАПФ (генотип ID – необходимость мониторинга АД и коррекции дозы при необходимости); 2 – повышенный риск возникновения НПР и неэффективности монотерапии иАПФ (генотип DD – необходимость подбора альтернативной терапии).

2. Формирование единого клинического исхода, свидетельствующего об эффективности или неэффективности терапии. Например: достижение/недостижение целевых значений АД в зависимости от условий измерения, длительности терапии и генетических особенностей пациента.

3. Цифровая систематизация полученных данных в единой системе принятия решений по назначению антигипертензивной терапии. Использование мобильных приложений принятия клинических решений, веб-сайтов, дополнений к программам мониторинга медицинских анализов, расширенных возможностей создания пациентам фармакогенетических паспортов, прикрепленных к медицинским картам, значительно облегчает процесс назначения эффективной терапии и дозы лекарственного препарата. В качестве дополнения к прогностическому проектированию эффективности терапии могут использоваться возможности искусственного интеллекта для мониторинга частот встречаемости полиморфизмов и необходимости их контроля в условиях региональной популяции.

В настоящее время подобное прогностическое проектирование эффективности результатов терапии иАПФ в зависимости от генотипа ACE детально не изучено. Для повсеместного внедрения представленной технологии в клиническую практику необходимо проведение крупномасштабных исследований ассоциации полиморфизма ACE и снижения эффективности иАПФ. Авторами было проведено пилотное исследование данной модели проектирования изменения эффективности терапии иАПФ в зависимости от генотипа пациентов, которое выявило высокий уровень чувствительности и специфичности представленной модели (AUC = 0,947; 95% ДИ 0,899–0,996).

Вывод. Широкое использование фармакогенетического тестирования пациентов является актуальным направлением развития современной медицины. Предложенный подход к проектированию исхода терапии при использовании генетического маркера ACE (I/D, rs1799752) может значительно повлиять на длительность лечения, самочувствие пациентов, и экономические расходы здравоохранения.

Список литературных источников:

1. Yang, L., Li, Y., Zeng, T. et al. Global, regional, and national burden of hypertension-induced cardiorenal disease, 1990–2021 and projections to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. BMC Public Health 25, 2596 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23742-9>

2. Melo, R. C. d., Silva, P. R., Souza, N. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms and Diabetic Neuropathy: Insights from a Scoping Review and Scientometric Analysis. Diseases, 2025, 13(9), 289. <https://doi.org/10.3390/diseases13090289>

3. Scharplatz, M., Puhan, M.A., Steurer, J. et al. Does the Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism modify the response to ACE inhibitor therapy? – A systematic review. Trials 6, 16 (2005). <https://doi.org/10.1186/1468-6708-6-16>