

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

*О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова*

*Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гипертензия, атеросклероз, фармакогенетика, ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, полиморфизм генов.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [18]. Ангиотензин II (АТ II) является основным эффектором РАС. Хорошо известно, что АТ II выступает в качестве промотора сердечно-сосудистых нарушений и патологии почек. Его роль заключается в потенцировании известных факторов риска: гипертензии, гиперлипидемии, инсулинорезистентности (ИР), воспаления [16, 18]. Помимо этого, АТ II значительно влияет на клеточную пролиферацию, гипертрофию, апоптоз и синтез/деградацию матриксных белков и коллагенов, что оказывает эффект как на развитие и прогрессирование атеросклероза (АС), так и на стабильность атеросклеротической бляшки [13]. Действие АТ II на клетки-мишени опосредовано двумя типами рецепторов. Такими мишенями для интерстициального АТ II служат в основном гладкомышечные клетки и фибробласты, в то время как на эндотелиальные клетки и циркулирующие лимфоциты влияет циркулирующий АТ II. Отмечают роль АТ II в гипертрофии сосудистой стенки, связанной с гипертонией, при сахарном диабете тканевой эффект АТ II состоит в способности индуцировать экспрессию трансформирующего фактора роста  $\beta$  [1]. Антагонизм действию АТ II не только снижает прогрессирование атеросклероза, но и приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и может даже вызывать регресс заболевания [6, 13].

В последнее время при лечении ряда сердечно-сосудистых патологий широко применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Открытие существования АПФ-независимого пути образования АТ II послужило началом новой терапевтической стратегии: разработке и применению перспективных вазодилататоров — блокаторов рецепторов АТ II первого типа (АТ<sub>1р</sub>) [1, 7].

Сегодня возрастает значение выявления пациентов, адекватно реагирующих на лекарственную терапию, а также лиц с риском развития побочных эффектов. Реакция на лекарства в некоторой степени определяется генетическими факторами. Фармакогенетика изучает варибельность ответа на прием лекарственного препарата, обусловленного наследственными факторами в различных популяциях, и может значительно помочь в решении этой проблемы. Фармакогенетика, главным образом, изучает связь между специфическими маркерами, например, полиморфизмом, связанным с однонуклеотидными заменами — как одиночными, так и организованными в линейные последовательности в определенной области хромосомы (гаплотипы) — и специфическим ответом на фармакологический препарат. Различные гены, имеющие отношение к транспорту, абсорбции, метаболизму, выведению лекарства и гены, отвечающие за способ его действия, являются потенциальными маркерами варибельности ответа на препарат.

## ***Связь инсулинорезистентности с артериальной гипертонией, атеросклерозом***

ИР влияет на артерии и артериолы на уровне как эндотелия, так и гладкомышечных клеток. ИР вызывает снижение ответа гладкомышечных клеток на вазодилататорные агенты, что связано преимущественно с нарушением функции калиевых каналов [33, 38].

Для различных этнических групп показана корреляция между ИР и артериальным давлением (АД). В восьмилетнем проспективном исследовании популяции латиноамериканцев показано, что гиперинсулинемия предшествовала и предопределяла развитие гипертонии [9]. В дальнейшем было выявлено значительное влияние генетических

факторов на данную ассоциацию как минимум в 3 этнических группах [22, 32, 46]. АД и ИР взаимосвязаны, в значительной степени определяются генетическими факторами, независимыми от индекса массы тела (ИМТ) [48]. Это было подтверждено последующими исследованиями [35, 38].

Идентифицированы отдельные участки генов, которые связаны с ИР и АД. К ним относятся гены, отвечающие за уровень инсулина натощак, систолическое АД, среднее АД. Все они картированы в определенном участке хромосомы 7 [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что ИР является непосредственной причиной АГ. Другое объяснение заключается в том, что обе эти патологии представляют собой плейотропное проявление одного и того же генетического нарушения. В пользу этих предположений свидетельствуют данные нескольких крупных исследований о том, что применение препаратов для снижения активности PАС (иАПФ и блокаторы АТ<sub>1р</sub>) сопровождалось уменьшением частоты возникновения сахарного диабета 2 типа (СД<sub>2</sub>), что доказывает причастность генов, отвечающие за регуляцию АД, к развитию ИР [36].

Американские ученые исследовали популяцию латиноамериканцев (100 семей общей численностью 656 человек) и показали, что ряд генов PАС могут быть генетическими маркерами ИР [8].

Получены данные, подтверждающие влияние расового или этнического происхождения на связь АГ с ИР. В частности, американские ученые обследовали лиц латиноамериканского (505 человек), европейского (564) происхождения и афроамериканцев (413) в рамках Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [33]. Частота АГ в исследуемых группах составила соответственно 32,3; 32,5 и 49,4%. С АГ были тесно связаны мужской пол, возраст, ИМТ независимо от расы, а также африканское происхождение. Выявлена значительная ассоциация ИР с АГ у европейцев и латиноамериканцев, но не у афроамериканцев. Уровень АД значительно коррелировал с ИР только в группе латиноамериканцев. Этими исследованиями установлено: у лиц без сахарного диабета ИР, а не уровень инсулина, связана с АГ и АД, и на степень этой взаимосвязи значительно влияют расовые различия [33].

Причинно-следственные связи между АД, ИР или гиперинсулинемией остаются нерешенными. Экспериментальные исследования показали, что длительное применение инсулина нормотензивным крысам сопровождалось повышением АД [20], в то время как АГ, вызванная у животных, не вызывала ИР или гиперинсулинемии, поэтому АГ нельзя считать причиной ИР и гиперинсулинемии [5].

Таким образом, данные экспериментальных и эпидемиологических исследований подтверждают влияние генов, отвечающих за регуляцию АД, на развитие ИР через плейотропный механизм. Все это наводит на размышления, что некоторые осложнения АГ, в частности риск развития АС, могут быть в определенной степени связаны с ИР как признанным фактором риска АС.

### **Механизмы влияния ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ II первого типа на чувствительность к инсулину**

Применение блокаторов АТ<sub>1р</sub> или иАПФ значительно снижает случаи развития СД<sub>2</sub> у пациентов с гипертензией и застойной сердечной недостаточностью (СН). Механизмы, отвечающие за эти эффекты, являются комплексными и приводят не только к повышению чувствительности к инсулину, но и его секреции. Вазодилатация, индуцированная иАПФ или блокаторами АТ<sub>1р</sub>, улучшает циркуляцию крови не только в скелетных мышцах, но и в других периферических тканях, тем самым улучшая действие инсулина, а в поджелудочной железе способствует секреции инсулина. Сохранение клеточного пула калия и магния путем блокирования эффекта альдостерона может улучшить как чувствительность клетки к инсулину, так и секрецию инсулина. Помимо этих классических эффектов ингибиторов PАС, в последнее время выдвигаются новые гипотезы относительно механизмов действия фармакологических препаратов этого ряда. Показан прямой эффект ингибирования PАС или повышение уровня брадикинина на различные фазы сигнального действия инсулина, а также на повышение эффективности работы транспортера глюкозы GLUT4. Более того, АТ II ингибирует дифференциацию адипоцитов в жировой ткани через рецепторы первого типа. Это дало основание предположить, что блокада PАС может предотвращать развитие сахарного диабета путем улучшения функций адипоцитов и влияния на их дифференциацию. В конце концов некоторые липофильные блокаторы рецепторов АТ II, по-видимому, индуцируют активность рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом гамма (PPAR-γ) в жировой ткани. Таким образом, защитность ингибирования PАС при СД<sub>2</sub> может быть в определенной степени аналогичным действием тиазолидиндионов [35, 36].

### **Эффективность применения иАПФ и блокаторов рецепторов АТ II в предотвращении развития сахарного диабета по данным многоцентровых исследований**

Почти в половине исследований по изучению влияния иАПФ у гипертоников без диабета отмечено небольшое, но достоверное увеличение чувствительности к инсулину. Последние шесть крупномасштабных клинических исследований показали значительное снижение случаев развития СД<sub>2</sub> у больных с АГ, получавших иАПФ или блокаторы АТ<sub>1р</sub> в течение 3—6 лет по сравнению с пациентами, принимавшими тиазидные диуретики, антагонисты β-адренорецепторов, антагонисты кальциевых каналов, амлодипин или плацебо. В исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project), в котором сравнивали эффект каптоприла и тиазидов или антагонистов β<sub>1</sub>-адренорецепторов на снижение относительного риска, этот показатель составил в среднем 14% (P = 0,034), 34% (P < 0,001) — в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention

Evaluation), в котором сравнивали действие рамиприла с плацебо, 30% ( $P < 0,001$ ) — в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) с лизиноприлом по сравнению с хлорталидоном, 25% ( $P < 0,001$ ) — в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) с лозартаном против ателолола, 25% ( $P = 0,09$ ) — в исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) с цилексетилом кандесартана против плацебо и 23% ( $P < 0,001$ ) — в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) с валсартаном против амлодипина. На основании этих исследований (за исключением HOPE) было сделано заключение, что развитие диабета вторично по отношению к гипертензии. Обнадешивающие результаты этих исследований явились основанием для проведения двух следующих крупных, проспективных, плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, основная цель которых заключалась в предупреждении развития СД2: DREAM (Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications) с иАПФ рамиприлом и NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) — с блокатором рецепторов АТ II валсартаном. Наконец в исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучается возможность предотвращения развития СД2 блокированием РАС с применением иАПФ и блокаторов АТ<sub>1р</sub> или их комбинацией. Результаты исследований применения иАПФ и блокаторов АТ<sub>1р</sub> у пациентов с АГ обнадешивающие в плане предупреждения развития СД2 на 14—34% [35].

Современные исследования показали, что иАПФ могут улучшать метаболизм глюкозы преимущественно путем, опосредованным кининами и оксидом азота. Помимо этого, показано, что один из блокаторов АТ<sub>1р</sub>, телмисартан, эффективно активизирует PPAR- $\gamma$  [15, 42]. Открытие фактора транскрипции PPAR, который участвует в процессах метаболизма липидов, глюкозы, дифференциации адипоцитов, воспалении, опухолевом росте и дальнейшие исследования механизмов его действия позволили синтезировать ряд препаратов-лигандов PPAR. К ним относятся тиазолидинедионы, применение которых не только значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, но и нормализует многие патофизиологические проявления метаболического синдрома. Установлен эффект этих препаратов в уменьшении размера инфаркта, реперфузионных повреждений миокарда, ингибирования гипертрофических сигналов. Помимо этого, они оказывают противовоспалительное действие путем ингибирования сигнала цитокинов [27, 49].

Таким образом, ингибиторы РАС не только снижают давление крови, но и улучшают чувствительность тканей к инсулину, а также воспалительную реакцию.

### **Фармакогенетика и эффективность применения ингибиторов РАС**

Известно, что не у всех гипертоников, принимавших гипотензивные препараты, наблюдается лечебный эффект. Только у 25—50% пациентов, получавших в качестве монотерапии иАПФ или блокаторы кальциевых каналов, были достигнуты целевые уровни АД. В остальных 50—75% случаев АД не нормализовалось, более того развивались побочные эффекты [23].

Индивидуальная реакция ответа давления крови на некоторые антигипертензивные препараты является генетически обусловленной и обязывает к индивидуальному подбору не только препарата, но и его дозировки [7]. Анализ полиморфизма генов дает возможность научного подхода к решению этого вопроса. Генетические варианты влияют и на фармакокинетику, и на фармакодинамику препаратов, что в свою очередь определяет суммарный эффект, заключающийся в изменении давления крови или побочных эффектах. В классических фармакогенетических исследованиях идентифицированы варианты генов, которые влияют на метаболизм антигипертензивных препаратов. К ним, в первую очередь, относятся гены семейства цитохрома P450, причастные к первой и второй фазам метаболизма препаратов (ген CYP2D6, ген N-ацетилтрансферазы (NAT2) и гены катехол-О-метилтрансферазы (COMT), фенолсульфотрансферазы (P-PSL, SULT1A1). Они оказывают основной эффект на фармакокинетический профиль таких антигипертензивных препаратов, как метопролол (ген CYP2D6), гидралазин (ген NAT2), метилдопа (ген COMT), миноксидил (ген SULT1A1). В настоящее время для исследования проблемы также широко исследуют гены, кодирующие  $\alpha$ -аддуцин, субъединицы протеина G,  $\beta(1)$ -адренергический рецептор, эндотелиальную NO-синтазу и компоненты РАС: гены ангиотензиногена, АПФ, АТ<sub>1р</sub>, альдостеронсинтазы. Их полиморфизм связан с влиянием на давление крови в ответ на диуретики (ADD1, GNB3, NOS3 и АПФ),  $\beta$ -блокаторы (ген GNAS1 и ADRB1), иАПФ (гены AGT, FCT и AGTR1), блокаторы рецепторов первого типа АТ II (ген ACE и CYP11B2) и клонидин (ген GNB3). Главный вывод этих исследований: только один тип полиморфизма оказывает незначительный эффект на гипотензивный ответ. Новые технологии, сканирующие большое количество генов (фармакогеном), помогут идентифицировать гены или сочетание определенных генотипов, существенное влияющих на гипотензивный ответ. Большое значение имеет также взаимодействие наследственных и средовых факторов.

Данные многих исследований показывают влияние этнического фактора на эффективность применения иАПФ. Афроамериканцы лучше реагируют на диуретики и хуже на иАПФ по сравнению с европейцами. Американские ученые, исследовавшие эффект применения квинаприла у 533 афроамериканцев и у 2046 лиц европейского происхождения, показали, что в результате терапии у афроамери-

канцев снижение систолического и диастолического АД было соответственно на 4,7 и 2,4 мм рт. ст. меньше, чем у европейцев [24].

### **Эффективность ингибиторов РАС в зависимости от полиморфизма гена АПФ**

Один из достаточно распространенных типов полиморфизма гена АПФ связан с наличием — инсерцией (I) или отсутствием — делецией (D) в 16-м интроне 287 пар нуклеотидов. Выделяют соответственно три генотипа: гомозиготы по инсерции (II), гомозиготы по делеции (DD) и гетерозиготы (ID). I/D полиморфизм гена АПФ влияет на уровень АПФ в плазме крови — у лиц с DD генотипом он максимальный. Большинство публикаций о патогенетической роли I/D полиморфизма гена АПФ посвящены исследованию его влияния на развитие сердечно-сосудистой патологии: АГ, АС, ишемической болезни сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, СН, а также на прогрессирование диабетической нефропатии [2, 6, 11].

Японские клиницисты, изучавшие связь полиморфизма гена АПФ с ИР, показали тенденцию снижения чувствительности к инсулину в направлении II, ID, DD у пациентов с АГ [50]. Это подтвердили итальянские исследователи. На основании результатов обследования 200 гипертоников и 96 лиц контрольной группы установлено, что уровень инсулина натощак у носителей DD генотипа был в 2 раза выше по сравнению с гомозиготами по инсерции [30].

Данные исследования эффективности I/D полиморфизма гена АПФ на регрессию гипертрофии левого желудочка на фоне применения иАПФ, полученные при изучении различных популяций, крайне противоречивы. Лечение эналаприлом пациентов с гипертензией (популяция Японии) в течение 12 месяцев снижало индекс массы левого желудочка у лиц с DD генотипом в значительно большей степени по сравнению со II (24 и 7%, соответственно) [34].

He N. и соавторы обследовали 157 лиц китайской популяции с АГ и гипертрофией левого желудочка. У лиц с DD генотипом применение иАПФ бенazeприла оказалось более эффективным в регрессии гипертрофии левого желудочка [10].

При исследовании влияния иАПФ на функцию почек у пациентов с СН обнаружено ее снижение, которое было более выраженным у гомозигот по инсерции [29].

В некоторых работах указывается, что индуцированный применением иАПФ кашель связан с I-аллелем [41, 51]. Предметом исследования группы китайских ученых также было влияние генотипа на появление кашля после приема препарата. Обследовано 127 больных с АГ, 97 из них принимали цилазаприл и 30 — беназеприлгидрохлорид в течение 8 недель [51]. У 48 пациентов прием иАПФ вызывал кашель. Среди них II генотип встречался в 56,3% случаев, а у больных без кашля — в 23,3%. Уровень АПФ в группе с кашлем до

начала лечения был достоверно ниже по сравнению с группой без кашля. После лечения разницы между ними по активности АПФ не наблюдалось. У носителей DD генотипа уровень АПФ до приема препарата был достоверно выше, чем у II и ID. Такие же данные представили японские ученые, изучавшие влияние иАПФ на появление кашля в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ [41]. В исследование были включены здоровые люди с генотипами II и DD (по 10 человек в каждой), которые принимали иАПФ цилазаприл в течение 4 недель. Частота появления кашля в этих группах существенно отличалась. Наблюдали также за местной реакцией на подкожное введение БК: у носителей II генотипа значительно усилилась после применения иАПФ, а у DD практически не изменялась.

Подобный побочный эффект применения иАПФ отмечен и у пациентов с мутацией гена рецептора брадикинина B2 [26].

Таким образом, носители II генотипа более предрасположены к развитию кашля при применении иАПФ, и это связано с изменением тканевого уровня брадикинина [26, 41, 51].

В другом исследовании китайской популяции рассмотрены 954 случаев АГ и показано взаимодействие полиморфизма Gly460Trp гена  $\alpha$ -аддуцина и I/D полиморфизма гена АПФ на базовый уровень АД. Влияния полиморфизма на эффективность терапии беназеприлом не обнаружено [52].

Bleumink G.S. и соавторы обследовали 3365 больных АГ (Rotterdam Study) [4] и показали, что I/D полиморфизм гена АПФ на фоне применения иАПФ влияет на уровень смертности (общей и сердечно-сосудистой): с увеличением числа D-аллеля он возрастает.

Для изучения влияния полиморфизма гена АПФ на эффективность применения различных доз иАПФ и блокаторов АТ<sub>1р</sub> американские ученые обследовали 479 лиц с систолической дисфункцией, которым назначали разные дозы иАПФ: низкие ( $\leq 50\%$  целевой дозы,  $n = 227$ ) и высокие ( $\leq 50\%$ ,  $n = 201$ ) или ингибиторы АТ<sub>1р</sub> ( $n = 51$ ) [19]. Показано, что D-аллель связан с повышенным риском осложнений ( $P = 0,026$ ). Это наблюдалось преимущественно в группе больных, принимавших низкие дозы иАПФ, а при приеме препарата в стандартной дозе риск осложнений был значительно снижен. У лиц с DD генотипом отмечен максимальный эффект на фоне применения  $\beta$ -блокаторов и высоких доз иАПФ ( $P = 0,001$ ) по сравнению с другими группами ( $P = 0,38$ ). Высказывается предположение, что определение генотипа гена АПФ может помочь при выборе фармакологических препаратов больным с СН.

Другая группа американских клиницистов определяла активность ренина плазмы и уровень альдостерона, АТ II и АПФ сыворотки крови у 74 пациентов с хронической СН [43]. Исследована динамика этих показателей при применении высоких и низких доз эналаприла в течение 6 месяцев. Сравнивали группы пациентов, которые принима-

ли высокие и низкие дозы препарата, и в зависимости от генотипа гена АПФ. Изначальные значения АПФ и ренина были значительно выше при DD генотипе. После терапии уровень АПФ дозозависимо снижался во всех группах независимо от генотипа. Показатели альдостерона и АТ II не различались между группами как в начале, так и после медикаментозной терапии.

АТ II известен как ингибитор сигнального пути инсулина. С другой стороны, инсулин активизирует РАС в миоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов. Последующая инкубация этих клеток с инсулином удваивала эффект. Эти данные указывают на существование потенциального перекрестно-переговорного (cross-talk) механизма между РАС и гипергликемией [1]. Molnar G. A. и соавторы изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ на метаболизм углеводов [25]. Обследовали 145 пациентов с СД2. У носителей D-аллеля уровни фруктозамина и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы были значительно выше, чем у носителей I-аллеля. ИР, обусловленная D-аллелем, была связана с ухудшением метаболического статуса, увеличением гликозилированных продуктов, что может быть причиной оксидативного стресса и повреждения эндотелия. У этих пациентов для устранения альбуминурии требовалось включение большего количества антигипертензивных препаратов.

Повышение фибриногена является важным фактором риска развития атеросклероза. Больные с СД2 часто имеют повышенные значения фибриногена. Ткас I. и соавторы обследовали 125 пациентов с СД2: 40 мужчин и 85 женщин, средний возраст ( $62 \pm 10$ ) лет. I/D полиморфизм гена АПФ был связан с уровнем фибриногена плазмы [44]. Эта связь обусловлена взаимодействием генотипа АПФ с альбуминурией. У больных с I-аллелем отмечено повышение фибриногена плазмы на фоне альбуминурии. Возможно, противоречивость таких результатов связана с разным количеством в выборке женщин и мужчин или с тем, что группы отличались по возрасту.

Отмечена также взаимосвязь между D-аллелем гена АПФ и снижением экспрессии АТ<sub>1р</sub> и более выраженным улучшением функции эндотелия при лечении иАПФ по сравнению с I-аллелем [7, 31].

В греческой популяции применение фозиноприла в дозе 20 мг/сут в течение 6 месяцев у пациентов с АГ вызывал снижение систолического и диастолического давления, которое было более выражено при DD генотипе [40]. В то же время при исследовании эффекта имдаприла в дозе 5 мг/сут в течение 6 недель у гипертоников японские клиницисты наблюдали тенденцию к более значительному снижению диастолического АД при II генотипе [28]. Носители этого генотипа также характеризовались более значительным уменьшением диастолического АД ирбесартаном [14].

Получены и другие результаты, которые не указывают, что I/D полиморфизм гена АПФ влияет на эффективность лечения. Польские исследователи рассматривали зависимость показателей гемоста-

за при терапии периндоприлом от I/D полиморфизма гена АПФ [12]. Среди 43 мужчин с АГ и 34 лиц контрольной группы у гомозигот по I-аллелю уровень фибриногена снижался более значительно, что, по мнению авторов, отражает более эффективное ингибирование РАС. Голландские ученые изучали эффективность применения иАПФ у 239 лиц в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ и не обнаружили связи между гемодинамикой и исследуемым типом полиморфизма [37]. Противоречивость данных о влиянии этого типа полиморфизма на эффективность терапии может быть связана с полом, возрастом, этнической принадлежностью, или с тем, что группа обследованных была небольшой.

Полиморфизм ангиотензиногена 235 Met/Thr или M235T влияет на уровень предшественника АТ<sub>1</sub> — ангиотензиногена в сыворотке крови. Присутствие аллеля Thr/Thr связано с более высоким уровнем ангиотензиногена [47]. Обследовано 125 пациентов с эссенциальной гипертензией. При монотерапии иАПФ лучший результат достигался у носителей аллеля Thr. В другом исследовании, в которое были включены 634 пациента, показано, что систолическое и диастолическое АД у носителей этого аллеля изначально высокое, а эффективность применения двух или более гипотензивных препаратов в 2,1 раза выше по сравнению с носителями Met аллеля [39].

Полиморфизм A1166C гена АТ<sub>1р</sub> связан с увеличением чувствительности сосудов к АТ II у пациентов с ИБС и большей жесткостью аорты при АГ [3, 45]. На фоне лечения иАПФ отмечено, что у носителей C-аллеля снижение жесткости аорты было в 3 раза выше по сравнению с гомозиготами 1166A [3]. Среди 66 здоровых добровольцев европейского происхождения однократный прием лозартана вызывал значительно большее снижение АД у носителей C-аллеля по сравнению с гомозиготами по аллелю A [21].

Противоречивость результатов различных исследований может быть обусловлена несколькими факторами. К ним относятся: возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, длительность терапии, дозы препаратов, а также взаимодействие «ген—ген» и «ген-средовые факторы».

Таким образом, целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний имеет полигенную основу. Задачей исследований является выделение более значимых генетических факторов для прогноза течения заболевания и выявления групп высокого риска на доклинической стадии.

### **Заключение**

Многочисленные исследования относительно связи эффективности ингибиторов РАС с полиморфизмом генов этой системы свидетельствуют о том, что I/D полиморфизм гена АПФ связан с эффективностью применения иАПФ, блокаторов рецепторов АТ II. В то же время проведены единичные исследования на малочисленных выборках относительно влияния сочетанного полиморфизма

нескольких генов на клинические фенотипы и адекватность ответа на терапию. Поскольку причиной развития патологии, как правило, являются сочетание нескольких мутаций, а моногенные патологии встречаются довольно редко, то исследование аддитивного влияния генов на этот процесс и дифференцированный ответ на терапию имеют большое практическое значение. Мало данных о взаимодействии сочетанных мутаций генов RAS, связанных с активизацией этой системы, с полиморфизмом фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Представляет интерес исследование сочетанного влияния полиморфизма генов RAS и гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  на развитие ИР и ее последствий, поскольку известна роль воспаления при сердечно-сосудистой патологии и способности RAS стимулировать синтез и секрецию этого цитокина. Большое практическое и теоретическое значение может представлять исследование сочетанного влия-

ния полиморфизма АПФ и гена эндотелиальной NO-синтазы в плане выяснения брадикинин/NO опосредованных механизмов. Помимо этого, привлекает внимание изучение полиморфизма гена PPAR- $\alpha$ , который отвечает за процессы, связанные с липолизом и липогенезом, митохондриальным  $\beta$ -окислением, контролем метаболизма липопротеинов. Относительно высокая распространенность вариантов гена аполипопротеина Е вызывает интерес к исследованию роли различных генотипов в развитии атеросклероза. Известно, что некоторые из них оказывают значительное влияние на развитие гиперлипидемии. Сочетание атерогенных вариантов этого гена с различными генотипами RAS могут также представлять интерес в плане исследования условий дестабилизации атеросклеротической бляшки, приводящей к острым коронарным событиям и исследования особенностей ответа на гиполипидемическую терапию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 89—97.
2. Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— Т. 36, № 5.— С. 30—33.
3. Benetos A., Cambien F., Gautier S. et al. Influence of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals // Hypertension.— 1996.— Vol. 28.— P. 1081—1084.
4. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom M.C. et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism // Pharmacogenet. Genomics.— 2005.— Vol. 15, N 2.— P. 75—81.
5. Buchanan T.A., Sipos G.F., Gadalah S. et al. Glucose tolerance and insulin action in rats with renovascular hypertension // Hypertension.— 1991.— Vol. 18.— P. 341—347.
6. Buczko W., Malinski T. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 1722—1728.
7. Dieguez-Lucena J.L., Aranda-Lara P., Ruiz-Galdon M., et al. Angiotensin I-converting enzyme genotypes and angiotensin II receptors. Response to therapy // Hipertension.— 1996.— Vol. 28.— P. 98—103.
8. Guo X., Cheng S., Taylor K.D. Hypertension genes are genetic markers for insulin sensitivity and resistance // Hypertension.— 2005.— Vol. 45, Pt. 2.— P. 799—803.
9. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes.— 1992.— Vol. 41.— P. 715—722.
10. He H., Li L.M., Cao W.H. et al. A study of the relationships between angiotensin-converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril // Ann. Hum. Biol.— 2005.— Vol. 32, N 1.— P. 30—43.
11. Hingorani A.D., Jia H., Stevens P.A. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure

and the response to angiotensin converting enzyme inhibition // J. Hypert.— 1995.— Vol. 13.— P. 1602—1609.

12. Jastrzebska M., Widecka K., Naruszewicz M. et al. Effects of perindopril treatment on hemostatic function in patients with essential hypertension in relation to angiotensin converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.— 2004.— Vol. 14, N 5.— P. 259—269.

13. Kon V., Jabs K. Angiotensin in atherosclerosis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2004.— Vol. 13, N 3.— P. 291—297.

14. Kurland L., Melhus H., Karlsson J. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients // J. Hypert.— 2001.— Vol. 19.— P. 1783—1787.

15. Kurtz T.W., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system // J. Hypertens.— 2004.— Vol. 22, N 12.— P. 2253—2261.

16. Lee J.M., Lo A.C., Yang S.Y. et al. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with serum level and development of pulmonary complications following esophagectomy // Ann. Surg.— 2005.— N 4.— P. 659—665.

17. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Angiotensin II-induced stimulation of collagen secretion and production in cardiac fibroblasts is mediated via angiotensin II subtype 1 receptors // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.— 2001.— Vol. 2, N 2.— P. 117—122.

18. McCarthy J.J., Parker A., Salem R. et al. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2004.— Vol. 13, N 1.— P. 101—106.

19. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 44, N 10.— P. 2019—2026.

20. Mehan P., Buchanan T.A., Shargill N., Hsueh W.A. Effect of chronic insulin administration on blood pressure // Hypertension.— 1994.— Vol. 23.— P. 1012—1017.

21. Miller J.A., Thai K., Scholey J.W. Angiotensin II type 1 receptors gene polymorphism predict response to losartan and angiotensin II // *Kidney Int.*— 1999.— Vol. 56.— P. 2173—2180.
22. Mitchel B.D., Kammerer C.M., Hixson J.E. Evidence for major gene affecting post-challenge insulin levels in Mexican Americans // *Diabetes.*— 1995.— Vol. 44.— P. 284—289.
23. Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 1, Is. 7.— P. 1398—1405.
24. Mokwe E., Ohmit S.E., Nasser S.M. et al. Determination of blood pressure response to qunapril in black and white hypertensive patients // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 44.— P. 1202—1207.
25. Molnar G.A., Wagner Z., Wagner L. et al. Effect of ACE gene polymorphism on carbohydrate metabolism, on oxidative stress and on end-organ damage in type-2 diabetes mellitus // *Orv. Hetil.*— 2004.— Vol. 145, N 16.— P. 855—859.
26. Mukae S., Aoki S., Iton S. et al. Bradykinin B(2) receptors gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough // *Hypertens.*— 2000.— Vol. 36.— P. 127—131.
27. Nikolaidis L.A., Levine T.B. Peroxisome proliferator activator receptors (PPAR), insulin resistance, and cardiomyopathy: friends or foes for the diabetic patient with heart failure? // *Cardiol. Rev.*— 2004.— Vol. 12.— N 3.— P. 158—170.
28. Ohmichi N., Iwai N., Uchida Y. et al. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and angiotensin-converting enzyme genotype // *Am. J. Hypertens.*— 1997.— Vol. 10.— P. 951—955.
29. O'Toole L., Stewart M., Padfield P. et al. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 32.— P. 988—994.
30. Perticone F., Ceravolo R., Iacopino S. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in never-treated hypertensive patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86, N 1.— P. 172—178.
31. Prasad A., Narayanan S., Husain S. et al. Insertion-deletion polymorphism or the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 35—41.
32. Prochazka M., Lillioja S., Tait J.F. et al. Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians // *Diabetes.*— 1993.— Vol. 42.— P. 514—519.
33. Saad M.F., Rewers M., Selby J. et al. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 43, N 6.— P. 1324—1331.
34. Sasaki M., Oki T., Iuchi A. et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies // *J. Hypertens.*— 1996.— Vol. 14.— P. 1403—1408.
35. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system // *Drugs.*— 2004.— Vol. 64, N 22.— P. 2537—2565.
36. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms // *Diabetes Metab.*— 2004.— Vol. 30, N 6.— P. 498—505.
37. Schelleman H., Klundel O.H., van Duijn C.M. et al. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene and adherence to ACE inhibitors // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 59, N 4.— P. 483—485.
38. Smith D.O., LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Cornerstone.*— 2004.— Vol. 6, N 2.— P. 7—16
39. Schunkert H., Hense H.W., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. The angiotensinogen T235 variant and the use of antihypertensive drugs in population-based cohort // *Hypertension.*— 1997.— Vol. 29.— P. 628—633.
40. Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 427—432.
41. Takahashi T., Yamaguchi E., Furuya K. et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage // *Respir. Med.*— 2001.— Vol. 95, N 2.— P. 130—135.
42. Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sarten due to its unique PPAR-gamma-inducing property // *Med. Hypotheses.*— 2005.— Vol. 64, N 3.— P. 476—478.
43. Tang W.H., Vagelos R.H., Yee Y.G., Fowler M.B. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high-versus low-dose enalapril in advanced heart failure // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 148, N 5.— P. 889—894.
44. Tkac I., Salagovic J., Kozarova M. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype, albuminuria and plasma fibrinogen in type 2 diabetes mellitus // *Wien. Klin. Wochenschr.*— 2003.— Vol. 115, N 23.— P. 835—839.
45. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries // *Hypertension.*— 2000.— Vol. 35.— P. 717—721.
46. Williams R.R., Hunt S.T., Hopkins P.N. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension // *Kidney Inter.*— 1994.— Vol. 45.— P. 57—64.
47. Winkelmann B.R., Russ A.P., Nauck M. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease // *Am. Heart J.*— 1999.— Vol. 137.— P. 698—705.
48. Xiang A.H., Azen S.P., Raffel L.J. et al. Evidence for joint genetic control of insulin sensitivity and systolic blood pressure in Hispanic families with hypertensive proband // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 78—83.
49. Yamagishi S., Yan Z.C., Zhu Z.M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161T polymorphism and carotid artery atherosclerosis in metabolic syndrome // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*— 2004.— Vol. 84, N 7.— P. 543—547.
50. Yamamoto J., Kageyama S., Sakurai T. et al. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme polymorphism in Japanese hypertensive subjects // *Hypertens. Res.*— 1999.— Vol. 22, N 2.— P. 81—86.
51. Ye R.J., He Q.Y., Gai J., Shang Y. A prospective study on the cough mechanism induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hypertension // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.*— 2004.— Vol. 27, N 9.— P. 581—584.
52. Yu Y., Niu T., Venners S.A. et al. Associations of baseline blood pressure levels and efficacy of Benazepril treatment with interaction of alpha-adducin and ACE gene polymorphisms in hypertensives // *Clin. Exp. Hypertens.*— 2005.— Vol. 27, N 1.— P. 83—94.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В ЗАПОБІГАННІ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

**О.Я. Бабак, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова**

Пригнічення ренін-ангіотензинової системи інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II першого типу вірогідно знижує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на артеріальну гіпертензію та при застійній серцевій недостатності. Сучасні дослідження про зниження на 14—34% розвитку діабету 2 типу серед хворих на артеріальну гіпертензію в разі застосування інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II мають істотне значення. Це означає, що існують кілька аспектів патогенезу, запобігання та лікування діабету 2 типу, що мають бути досліджені. Тільки у 25—50% випадках спостерігається ефект від антигіпертензивної терапії. Дослідження в галузі фармакогенетики серцево-судинної патології можуть допомогти в розв'язанні цієї проблеми. Наприклад, є дані про вплив I/D поліморфізму гену АПФ на ефективність терапії інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II першого типу в цих хворих.

## EFFECTIVENESS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS IN PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES. PHARMACOGENETICS

**O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova**

Renin-angiotensin system inhibition with either angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or type 1 angiotensin II receptor blockers significantly reduces incidence of type 2 diabetes in patients with hypertension or congestive heart failure. The recent observations of a 14—34% reduction of the development of diabetes in hypertensive patients receiving ACE inhibitors or ARBs are of great interest. It means that there are many aspects of pathogenesis, prevention and treatment of type 2 diabetes that still need to be investigated. Effect of antihypertensive therapy is observed only in 25—50% patients. Investigations in the field of pharmacogenetics of cardiovascular pathology can help to solve this problem. For example the data exist suggesting about the influence of ACE gene I/D polymorphism on effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors and ATII angiotensin receptor type 1 blockers in these patients.