

На правах рукописи

Морозова Наталья Игоревна

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЙ НА
ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И ПОЛИМОРФИЗМЕ
КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У
НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мулерова Татьяна Александровна

Официальные оппоненты:

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, заведующий кафедрой

Яхонтов Давыд Александрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте www.kemcardio.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь представляют ведущую причину смертности в современном мире [Кобалава Ж. Д., 2019; Бойцов С. А., 2021]. Выживаемость пациентов с АГ можно значительно улучшить путем надежного контроля уровня артериального давления (АД) в диапазоне целевых значений [Williams B., 2018; Rahimi K., 2021; Баланова Ю. А., 2022]. Однако, по данным крупных эпидемиологических исследований уровень контроля АД по-прежнему остается крайне неудовлетворительным [Бойцов С. А., 2014; Баланова Ю. А., 2023].

Одной из причин недостаточной эффективности фармакотерапии пациентов с АГ является высокая частота коморбидности данного заболевания. Известно, что негативное потенцирующее влияние сочетанных патологий меняет характер течения заболеваний, увеличивает количество осложнений, снижает эффективность терапии [Шальнова С. А., 2018; Корсунский Д. В., 2023]. Еще одной из причин, составляющих неэффективность антигипертензивной терапии, являются наследственные особенности пациентов с АГ [Морозова Т. Е., 2016]. Именно полиморфизм генов зачастую лежит в основе неполноценного терапевтического эффекта лекарственных средств [Дроботя Н. В., 2017]. Неоспоримое значение в специфике полиморфных вариантов генов-кандидатов различных заболеваний имеет этническая принадлежность, о чем свидетельствуют результаты многих исследований [Ковалева А. Я., 2019]. Убедительно доказано, что генетические исследования в каждой этнической группе уникальны ввиду того, что частоты встречаемости аллелей и генотипов у представителей разных популяций существенно отличаются, что было продемонстрировано ранее на примере малочисленной когорты шорцев [Мулерова Т. А., 2015].

Таким образом, выявление клинико-генетических маркеров, ассоциированных с различной индивидуальной чувствительностью к антигипертензивным препаратам, оценке их влияния на органное поражение сердца при АГ в разных этнических группах позволит определить роль фенотипических признаков и генетических факторов, в совокупности с влиянием окружающей среды, особенностями образа жизни, питания, национальных традиций.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большое количество исследований, посвященных проблемам АГ, подчеркивает необходимость анализа возможности повышения эффективности фармакотерапии данного заболевания и разработки новых стратегий лечения [Бойцов С. А., 2017; Баланова Ю. А., 2023]. Несмотря на активно проводимые меры вторичной профилактики, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества пациентов с неконтролируемым АД. Исследованиями последних десятилетий выявлено множество причин недостаточной эффективности лекарственных препаратов. Результаты ряда работ демонстрируют, что клинический эффект лекарственных средств тесно взаимосвязан с фенотипом пациентов с АГ [Шальнова С. А., 2018; Кавешников В. С., 2022]. Кроме того, в последнее время особое внимание уделяется поиску молекулярно-генетических маркеров, которые по некоторым данным могут определять до 50 % эффективности терапии [Дроботя Н. В., 2020]. Поэтому, большинство ученых в настоящее время склоняются к индивидуализированному подходу лечения и профилактики АГ, учитывающие условия проживания, питания, образа жизни и этногенетические особенности пациента.

На сегодняшний день имеется не так много работ, посвященных изучению влияния различных фенотипических и генетических факторов на достижение целевого уровня АД в зависимости от этнической принадлежности [Авдеев Р. М., 2010]. При этом малочисленные изолированные группы населения являются удобной моделью для изучения, учитывая, что на протяжении веков уклад жизни коренных народов оставался неизменным и сформировал определенные генетические особенности.

Кемеровская область является местом компактного проживания шорцев – малой коренной этнической группы. Ранее проведенное эпидемиологическое исследование в районах Горной Шории, показало, что коренные жители отличались от некоренного населения более низкой распространенностью таких модифицируемых факторов риска как ожирение, включая абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия (ДЛП) [Мулерова Т. А., 2018]. К тому же, установлено, что шорцы отличались более благоприятным генетическим профилем [Барбараш О. Л., 2017]. При этом поражение органов-мишеней при наличии у них АГ отмечалось более выраженное, чем у лиц некоренной национальности [Мулерова Т. А., 2017]. Неисследованными в данной когорте

остались вопросы, связанные с лечением АГ: выявления клинических и генетических детерминант, определяющих эффективность антигипертензивной терапии, возможности регресса процессов ремоделирования сердца у больных с повышенным АД.

Цель исследования

Оценить вклад фенотипических и генетических предикторов на эффективность медикаментозного лечения больных с артериальной гипертензией для персонализации фармакотерапии у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности в рамках проспективного наблюдения.

2. Определить фенотипические признаки и генетические маркеры, ассоциированные с достижением целевого уровня артериального давления у коренного и некоренного населения Горной Шории.

3. Установить особенности фенотипа, генетические детерминанты и варианты фармакотерапии, ассоциированные с регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с учетом национальности.

4. Разработать алгоритм прогнозирования эффективной антигипертензивной терапии, основанный на комплексной оценке фенотипических и генетических предикторов в двух этнических когортах Горной Шории.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках проспективного исследования проведена оценка эффективности различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций в двух этнических группах Горной Шории. Выявлено, что монотерапия блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ассоциировалась с достижением целевого уровня АД у лиц обеих национальностей. Установлена высокая эффективность двухкомпонентной (блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов (БКК) или блокатора РААС с диуретиком) и трехкомпонентной (блокатор РААС с БКК и диуретиком) антигипертензивной терапии независимо от этнической принадлежности.

Впервые у населения Горной Шории определены фенотипические особенности результативности лекарственной терапии АГ. Монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатором рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (БРА) доказала свою антигипертензивную эффективность только среди лиц, не имеющих других факторов сердечно-сосудистого риска. Комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком оказалась целесообразной у коренного населения для пациентов с повышенным АД и ожирением; у некоренного населения для лиц с АГ в сочетании с ожирением или его абдоминальным типом или нарушением углеводного обмена.

Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с эффективной антигипертензивной терапией у коренных и некоренных жителей. Показано, что в обеих этнических группах носители аллеля D гена *ACE*, генотипов A/A гена *AGTR1*, 4b/4b гена *eNOS*, C/C гена *MTHFR* и аллеля C гена *AGT* у коренных жителей достигали целевого уровня АД при применении блокатора РААС в виде монотерапии. Использование БКК в качестве монотерапии оказалось результативным у представителей только коренной национальности, носителей генотипа T/T гена *AGT* и аллеля C гена *AGTR1*. Комбинация блокатора РААС с диуретиком оказалась эффективной для носителей генотипа I/I гена *ACE* в когорте шорцев, для лиц с генотипами I/I, T/T и 4b/4b соответствующих генов *ACE*, *MTHFR* и *eNOS* – в когорте некоренных жителей; комбинация блокатора РААС с БКК – для носителей генотипа T/T гена *AGT* и аллеля C гена *AGTR1* у шорцев и генотипа T/T гена *AGT* у некоренных жителей. В зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* установлены этнически обусловленные особенности эффективности бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ.

Впервые установлены фенотипические и генетические маркеры, схемы антигипертензивной терапии, определяющие регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ с учетом этнической принадлежности. Меньшая степень заболевания и носительство аллеля G гена *ADRB1* у некоренных жителей относились к защитным факторам органного поражения сердца. Установлено, что в обеих национальных группах большей эффективностью в отношении снижения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) обладала комбинация блокатора РААС с диуретиком, которая доказала свою результативность в когорте шорцев и у лиц с ожирением, включая АО. У коренных жителей, принимавших блокатор РААС с диуретиком в качестве

антигипертензивной терапии, регресс ГЛЖ установлен для носителей генотипа I/I гена *ACE*, аллеля С гена *AGT*, генотипа A/A гена *AGTR1*, генотипа 4b/4b гена *eNOS* и аллеля Т гена *MTHFR*; у некоренных жителей – для носителей генотипов I/I гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, C/T и T/T гена *MTHFR*. В зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* антире моделирующий эффект бета-адреноблокатора определен в когорте шорцев – для носителей генотипа A/A гена *ADRB1*; в когорте некоренных жителей – для носителей генотипов A/G и G/G указанного гена.

Впервые проведена комплексная оценка влияния фенотипических и генетических предикторов на эффективность антигипертензивного лечения и разработан алгоритм прогнозирования результативной терапии АГ в зависимости от этнического фактора. Установлено, что принадлежность к коренной национальности и наличие АО, независимо от других факторов риска и схемы терапии, снижала эффективность лечения АГ. Монотерапия блокатором РААС в сравнении с монотерапией БКК более целесообразна у лиц без ожирения, комбинация блокатора РААС с диуретиком – у обследованных с АГ и ожирением. Носительство гомозиготного генотипа I/I гена *ACE* у пациентов с АГ и ожирением снижало шанс достижения целевых значений АД независимо от этноса. У лиц некоренной национальности носительство генотипа A/A гена *AGTR1* увеличивало вероятность благоприятного исхода терапии. На основании данных многофакторного анализа разработаны номограммы для применения моделей на практике.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость настоящей работы заключается в выявлении маркеров, определяющих антигипертензивную эффективность, которые позволили построить модель прогнозирования результативной схемы терапии АГ для населения Горной Шории, с учетом особенностей фенотипа, генетических предикторов и этнической принадлежности.

Практическая значимость заключается в реализации разработанных индивидуальных программ по лечению данного заболевания у населения Горной Шории. Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволило оптимизировать терапию пациентов с АГ, минимизировать сроки подбора наиболее эффективных лекарственных средств, что привело к уменьшению количества препаратов, необходимых для адекватного лечения и оказания максимального органопротективного эффекта.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящей работы явились исследования российских и зарубежных авторов по изучению эффективности различных классов антигипертензивных препаратов в различных этнических группах, а также работы по изучению влияния особенностей фенотипа и молекулярно-генетических маркеров на результативность терапии АГ. Для достижения поставленных целей был проведен ретроспективный и проспективный анализ антропометрических, клинических, лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования у 530 человек, проживавших на территории Горной Шории.

Предметом исследования стало изучение эффективности различных групп антигипертензивных препаратов и их комбинаций в зависимости от фенотипических и генетических факторов у коренных и некоренных жителей Горной Шории.

Объект исследования – коренные и некоренные жители Горной Шории, обследованные в два периода: 2013–2017 и 2018–2022 годы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с артериальной гипертензией обеих этнических групп использование в режиме монотерапии блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сравнении с блокатором кальциевых каналов или диуретиком обеспечивает лучший антигипертензивный ответ. Комбинированная антигипертензивная терапия высокоэффективна независимо от применяемой схемы лечения и национальной принадлежности пациента.

2. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска оказывает влияние на эффективность антигипертензивной терапии. Комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тиазидоподобным диуретиком является наиболее целесообразным вариантом терапии у коренных жителей для лиц с артериальной гипертензией и ожирением; у некоренных жителей – для лиц с артериальной гипертензией и ожирением, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена.

3. Установлены ассоциации полиморфных вариантов кандидатных генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133), *NOS3* (VNTR, 4b/4a), *ADRB1* (c.145A>G,

Ser49Gly, rs1801252) с эффективностью различных схем антигипертензивной терапии.

Факторами, определяющими регресс гипертрофии левого желудочка, являются 1-я степень артериальной гипертензии независимо от этнической принадлежности и полиморфизм rs1801252 гена *ADRB1* у некоренного населения. Органопротективным эффектом в отношении гипертрофии левого желудочка обладает комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тиазидоподобным диуретиком в когорте шорцев для носителей генотипов I/I гена *ACE*, T/C и C/C гена *AGT*, A/A гена *AGTR1*, 4b/4b гена *eNOS*, C/T и T/T гена *MTHFR*; в когорте некоренных жителей – для больных АГ с генотипами I/I гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, C/T и T/T гена *MTHFR*.

Алгоритм прогнозирования эффективной антигипертензивной терапии у населения Горной Шории, основанный на комплексной оценке фенотипических и генетических детерминант, позволяет персонафицировать фармакотерапию артериальной гипертензии.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая достоверность исследования подтверждается достаточным количеством обследованных лиц (530 человек); комплексным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием, выполненным по стандартизированным методикам на сертифицированном оборудовании; непосредственным участием соискателя в получении, анализе и обработке представленных данных. Размер выборки и рассматриваемых показателей позволил применить не только одномерные инструменты статистической обработки, но и многомерные методы, такие как регрессионный и многофакторный анализ. Статистический анализ данных произведен с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и пакета «Emmeans» в статистической среде R (v.4.3.2, лицензия GNU GPL2).

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на VI научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века» (Новокузнецк, 2016), XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, 2021), IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021), VIII Всероссийском

конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (онлайн-трансляция, 2022), VIII Съезде терапевтов Сибирского федерального округа «Итоги и перспективы эпидемиологических исследований в Сибири» (Новосибирск, 2022), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), XIX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы» (онлайн-трансляция, 2023), Юбилейном XX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2024: сохраняя традиции, стремиться к прогрессу» (онлайн-трансляция, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, изданы 1 методические рекомендации для врачей, 3 работы являются материалами конференций и конгресса.

Обзор и структура диссертации

Работа изложена на 187 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 23 таблицы и 46 рисунков. Библиографический указатель включает в себя 226 источников, из них 155 отечественных и 71 зарубежных авторов.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации и основные выводы, сформулированные в диссертационной работе внедрены в лечебный процесс Новокузнецкого филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Междуреченская городская больница», Частного учреждения здравоохранения «РЖД-Медицина» города Новокузнецка поликлиника № 1 на ст. Новокузнецк и поликлиника № 2 на ст. Междуреченск. Полученные данные используются в образовательном процессе на кафедре кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного

профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в проведении проспективного этапа настоящего исследования совместно с сотрудниками ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» к.б.н. Лузиной Ф.А. и Дорошиловой А.В. Автор является участником нескольких экспедиций в районы компактного проживания шорцев: вела амбулаторный прием пациентов, занималась интерпретацией результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, назначением антигипертензивной терапии пациентам с АГ и их динамическим наблюдением.

Сбор первичных данных выполнен сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» д.м.н. Мулеровой Т.А., д.м.н. Цыганковой Д.П. и сотрудниками Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации к.м.н. Филимоновым Е.С., к.м.н. Михалиной Е.В.

Автором самостоятельно проведен анализ данных литературы отечественных и зарубежных авторов по изучаемой тематике, разработан дизайн исследования, осуществлен набор материала, его статистическая обработка и анализ полученных результатов. Также лично автором осуществлялось написание научных статей, методических рекомендаций и диссертационной работы по результатам исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в два периода: первый – набор участников с 2013 по 2017 гг., второй – выделение группы пациентов с АГ, повторный их осмотр через год и через 5 лет наблюдения (продолжался до 2022 г.).

Обследование населения в оба периода проводилось в экспедиционных условиях, в поселениях компактного проживания шорцев – поселках Ортон, Усть-Кабырза и поселке городского типа Шерегеш. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

В первом периоде всем респондентам проведено стандартное обследование, включавшее анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр, лабораторные (определение уровня глюкозы, показателей липидного профиля), генетические (определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *AGT* (c.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a)) и инструментальные методы исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ)). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.). В результате обследования в первом периоде выделена группа пациентов с повышенным уровнем АД – 597 респондентов (367 шорцев и 230 не-шорцев).

Критериями включения в проспективный этап стали: согласие респондента на участие в исследовании, отсутствие постоянной предшествующей терапии и регулярный прием назначенного лечения АГ. В когорту проспективного наблюдения вошли 530 человек (319 шорцев и 211 представителей некоренного этноса). Критериями исключения стали: отказ, либо нерегулярный прием антигипертензивных препаратов (10,0 % исследуемых).

Во время первичного осмотра врачом кардиологом назначалась антигипертензивная терапия согласно рекомендациям по лечению АГ [Чазова И. Е., 2010]. В качестве стартовой терапии использовали 2 схемы лечения: первая – монотерапия для пациентов с низким и средним риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО); вторая – низкодозовая двухкомпонентная комбинация антигипертензивных препаратов для пациентов с высоким и очень высоким риском ССО. Все больные АГ, в зависимости от применяемой терапии были рандомизированы на группы: получающие монотерапию блокаторами РААС, монотерапию БКК, монотерапию диуретиком, комбинацию иАПФ/БРА с БКК, комбинацию иАПФ/БРА с тиазидоподобным диуретиком и трехкомпонентную комбинацию. Группа бета-адреноблокаторов назначалась лицам с АГ в составе комбинированной терапии по показаниям – 274 человека.

На начальном этапе проспективного периода монотерапию любым из групп антигипертензивных препаратов получали 36,4 %, комбинацию из двух препаратов – 63,6 %, соответственно. Динамическое наблюдение за пациентами и контроль выполнения полученных рекомендаций осуществлялись местным фельдшером с интервалом в 3-4 недели. Эффективность лечения оценивалась спустя 12 недель от начала терапии по снижению уровня АД до целевых значений – менее 140/90 мм рт. ст. При недостижении целевых значений АД коррекция лечения проводилась врачом-кардиологом (по телефону). При отсутствии эффекта на фоне монотерапии к лечению добавляли второй антигипертензивный препарат; недостаточной эффективности низкодозовых двухкомпонентных схем пациентов переводили на полнодозовую терапию, при отсутствии эффекта от таковой добавляли третий антигипертензивный препарат. Все изменения в терапии пациентов с АГ фиксировались в индивидуальной карте больного. В конечном итоге монотерапию получали 21,5 % пациентов, двухкомпонентную схему терапии – 69,4 %, трехкомпонентную схему – 9,1 %, соответственно.

С целью контроля поражения органов-мишеней (ГЛЖ) у пациентов с АГ проводилось повторное обследование (клинический осмотр, ЭКГ, ЭХО-КГ) через год и 5 лет с момента принятия их в исследование. Регресс ГЛЖ у больных с повышенным АД оценивали при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10 % по сравнению с исходными значениями, для исключения межисследовательской вариабельности данных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

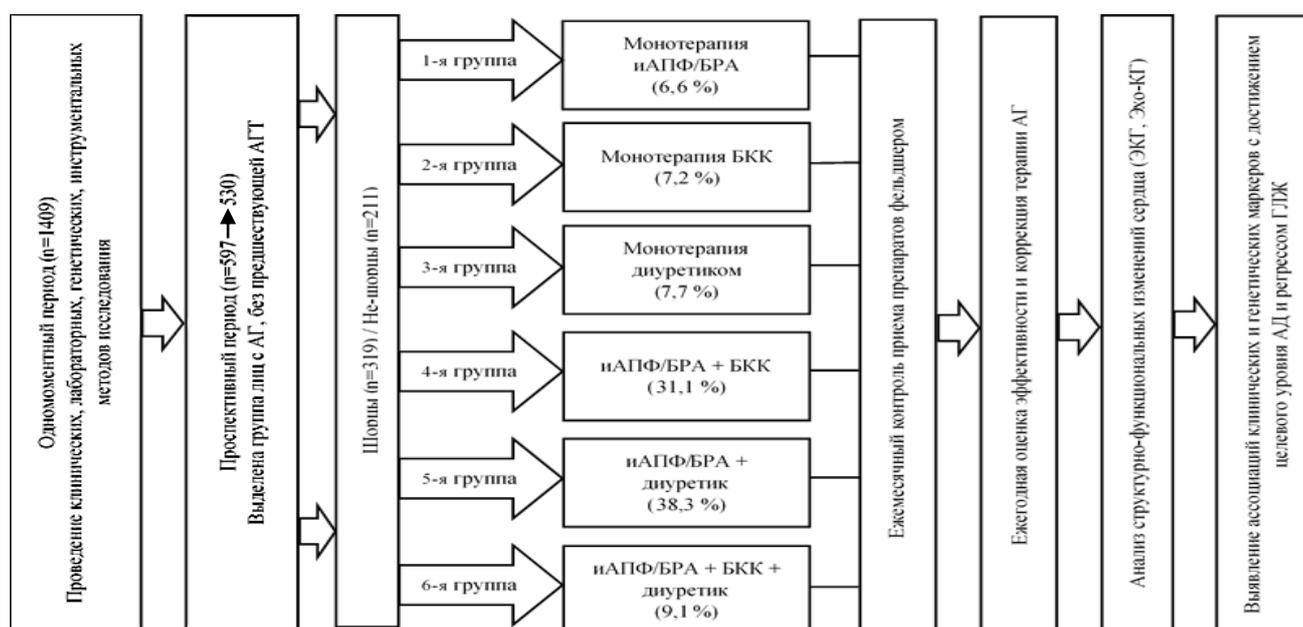


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и пакета «Emmeans», в статистической среде R (v.4.3.2, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность антигипертензивной терапии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности

У представителей обеих национальностей при лечении АГ в виде монотерапии использование группы иАПФ/БРА ассоциировалось с достижением целевого уровня АД, а прием диуретика определял низкую эффективность проводимой терапии. Результаты настоящей работы продемонстрировали сопоставимую антигипертензивную эффективность двойных комбинаций: блокатора РААС с БКК и блокатора РААС с диуретиком, независимо от этнической принадлежности (рисунок 2).

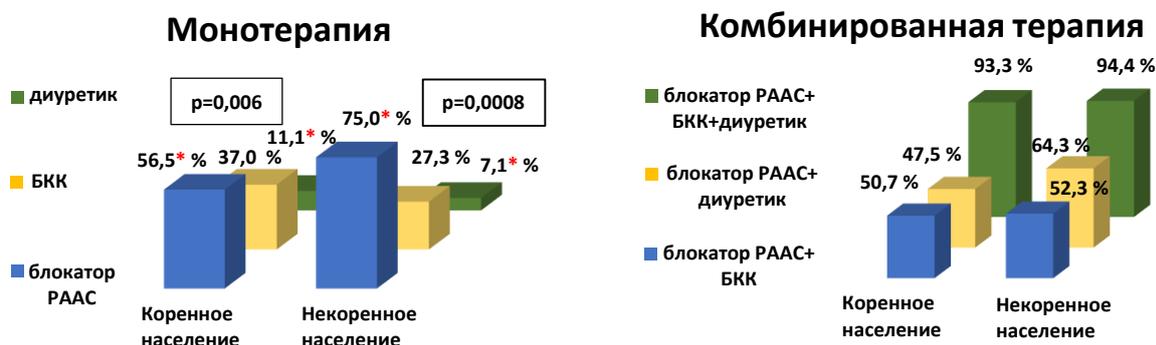


Рисунок 2 – Частота достижения целевых уровней артериального давления у населения Горной Шории

Эффективность антигипертензивных препаратов и их комбинаций в зависимости от фенотипических признаков

В двух этнических группах Горной Шории доказана эффективность блокаторов РААС в достижении целевого уровня АД только у лиц с АГ, не имеющих других дополнительных факторов риска.

Установлены статистически значимые различия в эффективности двойных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с коморбидной патологией. Так, комбинация блокатора РААС и диуретика в

сравнении с блокатором РААС и БКК обладала лучшим эффектом у пациентов с АГ и ожирением обеих национальных когорт, и у лиц с АГ и АО, с АГ и нарушениями углеводного обмена некоренной этнической группы (рисунок 3).

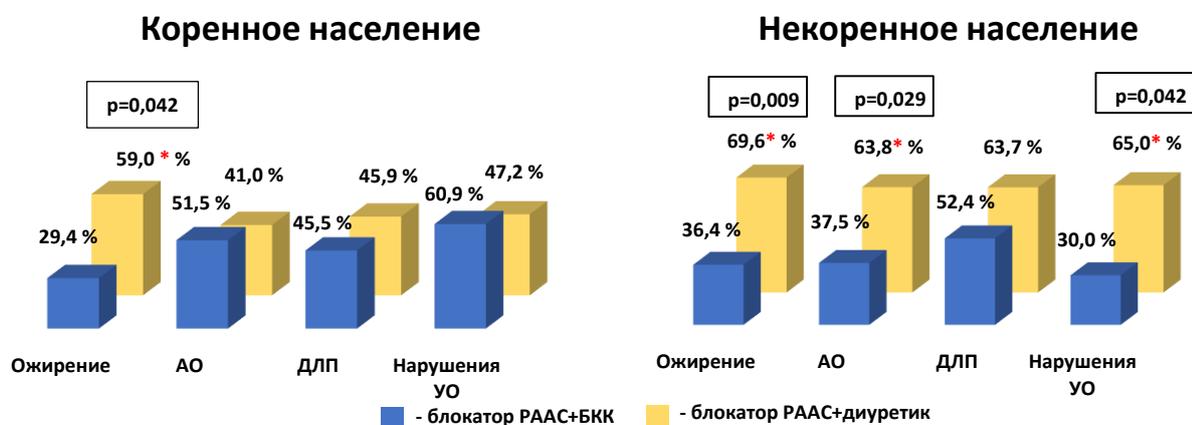


Рисунок 3 – Частота достижения целевых уровней артериального давления в зависимости от наличия дополнительных факторов риска на фоне комбинированного лечения

Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии

Анализ эффективности различных антигипертензивных препаратов показал, что применение блокатора РААС в виде монотерапии оказалось более результативным по сравнению с БКК или диуретиком у носителей генотипов I/D, D/D гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, 4b/4b гена *eNOS*, C/C гена *MTHFR* обеих национальностей и у носителей мутантного аллеля С гена *AGT* в популяции шорцев. В то время как, монотерапия БКК определяла достижение целевого уровня АД у носителей генотипов T/T гена *AGT*, A/C и C/C гена *AGTR1* только среди представителей коренного этноса (таблица 1).

У пациентов с АГ комбинация иАПФ/БРА с диуретиком обладала наибольшим антигипертензивным эффектом в сравнении с комбинацией иАПФ/БРА с БКК у носителей генотипа I/I гена *ACE* обеих этнических групп и у носителей гомозиготного генотипа 4b/4b гена *eNOS* и генотипов C/T и T/T гена *MTHFR* в некоренной национальной когорте. При этом, использование комбинации иАПФ/БРА с БКК оказалось более целесообразным среди обладателей генотипов T/T гена *AGT*, A/C и C/C гена *AGTR1* в популяции шорцев (таблица 1).

Таблица 1 – Статистически значимые ассоциации генов-кандидатов артериальной гипертензии с эффективностью антигипертензивной терапии

Ген-кандидат	Гено-тип	Терапия	Коренное население			Некоренное население		
			ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
<i>ACE</i> , rs4340	I/I	блокатор РААС+диуретик	3,19	1,05-9,71	0,038	4,50	1,01-20,83	0,049
	I/D D/D	блокатор РААС	11,25	0,97-130,23	0,050	10,50	1,51-72,81	0,011
<i>AGT</i> , rs699	T/T	БКК	8,17	1,03-64,94	0,037	-	-	-
		блокатор РААС+БКК	5,24	1,06-25,97	0,040	7,00	1,10-44,61	0,037
	T/C C/C	блокатор РААС	6,65	1,38-32,12	0,019	-	-	-
<i>AGTR1</i> , rs5186	A/A	блокатор РААС	6,00	1,00-35,91	0,041	33,0	2,45-443,61	0,004
	A/C C/C	БКК	10,56	1,61-69,12	0,016	-	-	-
		блокатор РААС+БКК	3,75	1,06-13,31	0,036	-	-	-
<i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a	4b/4b	блокатор РААС	12,50	1,60-97,65	0,017	20,00	1,42-282,46	0,024
		блокатор РААС+диуретик	-	-	-	3,44	1,07-11,02	0,033
<i>MTHFR</i> , rs1801133	C/C	блокатор РААС	8,00	1,33-48,18	0,015	26,67	2,31-308,01	0,004
	C/T T/T	блокатор РААС+диуретик	-	-	-	3,33	1,04-10,71	0,038

Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов симпатикоадреналовой системы (*ADRB1*, *ADRA2B*)

Эпидемиологическое исследование в двух этнических группах продемонстрировало, что в коренной этнической группе у носителей прогностически неблагоприятного генотипа A/A гена *ADRB1* терапия бета-адреноблокатором определяла достижение целевого уровня АД в сравнении с

терапией, где данная группа препаратов отсутствовала: 50,0 % против 18,8 % [ОШ=4,33; 95 % ДИ (1,56-12,04), $p=0,003$]. В когорте некоренных жителей использование указанной группы антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с АГ ассоциировалось с достижением целевых цифр АД у носителей генотипов A/G и G/G гена *ADRB1* (72,7 %) в сравнении с пациентами, не принимавшими бета-адреноблокатор (30,0 %) [ОШ=6,22; 95 % ДИ (1,20-32,27), $p=0,029$].

Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у населения Горной Шории

В проспективном этапе исследования установлено, что регресс ГЛЖ ассоциировался с меньшей степенью АГ как в когорте шорцев (ОШ=3,19), так и в когорте пришлого населения (ОШ=4,18) и с носительством аллеля G гена *ADRB1* для некоренных жителей (ОШ=2,49).

Анализ влияния антигипертензивной терапии на процессы ремоделирования показал, что среди пациентов с АГ обеих национальных групп наибольшим эффектом в отношении регресса ГЛЖ обладала комбинация иАПФ/БРА с диуретиком: в шорской популяции, получавших данное сочетание препаратов положительная динамика ИММЛЖ наблюдалась у 56,4 % респондентов против 40,0 % лиц, получавших терапию иАПФ/БРА с БКК ($p=0,050$); в некоренной национальной когорте соответственно – 49,4 % против 29,0 % ($p=0,049$). Более того, в коренной группе данная комбинация препаратов доказала свою эффективность в снижении ИММЛЖ у лиц с АГ и ожирением ($p=0,015$), и с абдоминальным его типом ($p=0,029$).

Установлен антиремоделирующий эффект блокатора РААС с диуретиком в зависимости от полиморфизма исследуемых генов. Так, в популяции шорцев носительство генотипов I/I гена *ACE* ($p=0,006$), T/C и C/C гена *AGT* ($p=0,039$), A/A гена *AGTR1* ($p=0,017$), 4b/4b гена *eNOS* ($p=0,002$) и C/T, T/T гена *MTHFR* ($p=0,026$), получавших терапию иАПФ/БРА в сочетании с диуретиком ассоциировано с регрессом ГЛЖ. В некоренной этнической группе с генотипами: I/I гена *ACE* ($p=0,013$), A/A гена *AGTR1* ($p=0,003$), C/T и T/T гена *MTHFR* ($p=0,026$), соответственно.

В популяции шорцев протективный эффект бета-адреноблокаторов в отношении регресса ГЛЖ установлен у носителей гомозиготного генотипа А/А гена *ADRB1* ($p=0,028$); среди представителей некоренной национальности – у обладателей генотипов А/Г и Г/Г указанного гена ($p=0,018$).

Комплексная оценка влияния фенотипических признаков и генетических маркеров на эффективность антигипертензивной терапии

С помощью построения многофакторной логистической регрессии проведен анализ для оценки интегрального влияния особенностей фенотипа и генетических факторов на эффективность терапии пациентов с АГ. В результате проведенного анализа было выявлено, что у представителей коренного этноса эффективность лечения оказалась ниже в 1,8 раз [ОШ=0,56; 95 % ДИ (0,36-0,87), $p=0,011$]. Также было выявлено, что наличие АО у пациентов с АГ, независимо от других факторов риска и применяемой терапии, уменьшало результативность терапии в 1,6 раза [ОШ=0,61; 95 % ДИ (0,38-0,98), $p=0,043$].

Стоит отметить, что эффективность применения различных схем терапии у пациентов с АГ отличалась в зависимости от наличия ожирения. В группе пациентов без ожирения наибольшим эффектом обладала монотерапия блокатором РААС: по сравнению с монотерапией БКК она увеличивала шанс положительного исхода лечения в 4,7 раз [ОШ=4,68; 95 % ДИ (1,19-20,7), $p=0,032$]. У пациентов с ожирением наиболее эффективной оказалась комбинация блокатора РААС и диуретиком по сравнению с терапией блокаторами РААС и БКК: вероятность достижения целевого уровня АД была выше в 5,9 раз [ОШ=5,93; 95 % ДИ (2,11-17,3), $p<0,001$].

Установлено негативное влияние генотипа I/I гена *ACE* на эффективность антигипертензивного лечения, причем, данное влияние проявлялось только у пациентов с АГ и ожирением. Так, вероятность достижения целевого уровня АД в данной когорте респондентов оказалась меньше в 6,7 раз [ОШ=0,15; 95 % ДИ (0,03-0,53), $p=0,006$]. Напротив, носительство гомозиготного генотипа А/А гена *AGTR1* увеличивало шансы на положительный исход терапии в 4,3 раза, но только у лиц некоренной национальности [ОШ=4,30; 95 % ДИ (1,54-12,8), $p=0,007$].

В дальнейшем на основании проведенного многофакторного регрессионного анализа были разработаны прогностические модели. Первая модель прогноза вероятности положительного исхода терапии на основе фенотипических особенностей с учётом схемы терапии была статистически значимой (LR=44,5, $p < 0,001$) и продемонстрировала умеренную прогнозирующую способность (AUC > 0,60). Вторая модель прогноза вероятности положительного исхода на основе фенотипических и генетических факторов риска с учётом схемы терапии, которая также оказалась статистически значимой (LR=51,9, $p < 0,001$) и продемонстрировала хорошую прогнозирующую способность (AUC > 0,70) (рисунок 4).

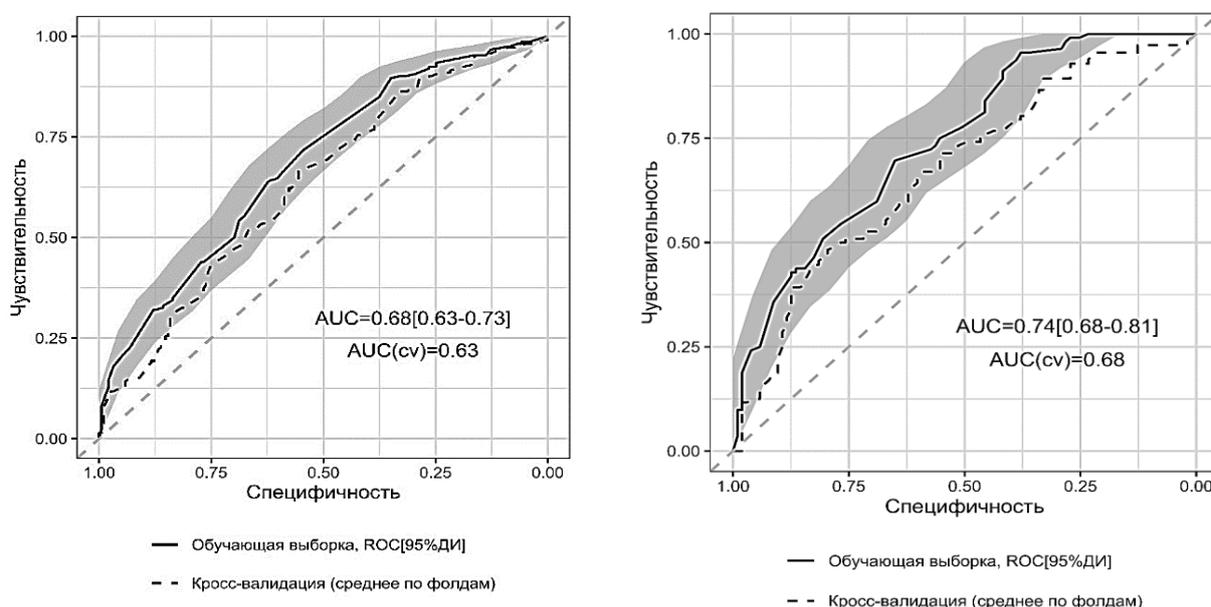
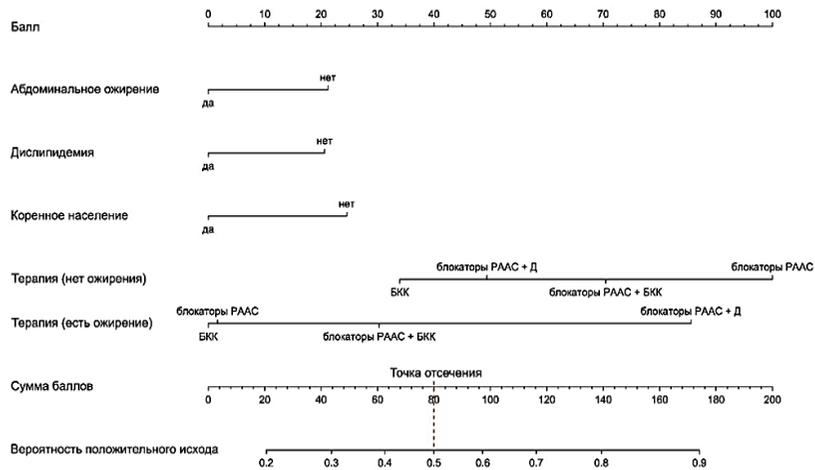


Рисунок 4 – ROC-кривые для моделей прогноза эффективности терапии в зависимости от фенотипических, генетических факторов и схемы лечения

Для применения разработанных моделей на практике были созданы скоринговые шкалы и номограммы на основе фенотипических признаков и схемы лечения (рисунок 5 А) и в зависимости от фенотипических, генетических факторов и схемы лечения (рисунок 5 Б). Для конкретного пациента определяются итоговый балл путём суммирования баллов за имеющиеся у него факторы риска и предполагаемую схему лечения. Пороговый балл равен 80 (если у пациента итоговый балл выше 80, то прогнозируется высокая вероятность достижения целевых показателей в результате лечения, если ниже 80, то с более высокой вероятностью лечение окажется неэффективным).

А

Факторы риска		Баллы
Абдоминальное ожирение	Да	0
	Нет	+20
Дислипидемия	Да	0
	Нет	+20
Коренной этнос	Да	0
	Нет	+25
Ожирения нет		
- БКК		+35
- Блокатор РААС		+100
- Блокатор РААС+БКК		+70
- Блокатор РААС + диуретик		+50
Ожирение есть		
- БКК		0
- Блокатор РААС		+5
- Блокатор РААС+БКК		+30
- Блокатор РААС + диуретик		+85
Пороговый балл: 80 баллов		



Б

Категория пациентов	Генотип	Терапия	Баллы
Без ожирения	—	БКК	+65
		Блокатор РААС	+100
		Блокатор РААС+БКК	+70
		Блокатор РААС + диуретик	+60
АГ и ожирение	Генотип I/I гена ACE	БКК	0
		Блокатор РААС	+35
		Блокатор РААС+БКК	+20
		Блокатор РААС + диуретик	+50
	Генотип I/D или D/D гена ACE	БКК	+30
		Блокатор РААС	+65
		Блокатор РААС+БКК	+50
		Блокатор РААС + диуретик	+80
Коренное население	Генотип A/A гена AGTR1	—	+22
	Генотип A/C или C/C гена AGTR1	—	+12
Некоренное население	Генотип A/A гена AGTR1	—	+22
	Генотип A/C или C/C гена AGTR1	—	0
Пороговый балл: 80 баллов			

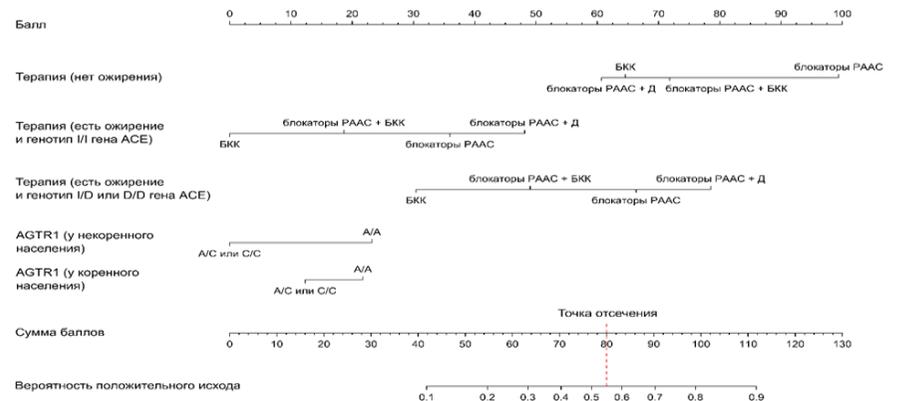


Рисунок 5 – Скоринговые шкалы и номограммы для прогноза эффективности терапии в зависимости от фенотипических, генетических факторов и схемы лечения

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериальной гипертензией в обеих этнических группах применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатора рецепторов ангиотензина II в режиме монотерапии оказалось наиболее эффективным вариантом лечения по сравнению с монотерапией блокатором кальциевых каналов или диуретиком: в когорте шорцев эффективность применения лекарственных средств составила 56,5 % против 37,0 % и 11,1 % ($p=0,006$), в некоренной этнической группе – 75,0 % против 27,3 % и 7,1 % ($p=0,0008$), соответственно. Применение комбинаций антигипертензивных препаратов (блокатор РААС с блокатором кальциевых каналов, или блокатор РААС с диуретиком, или блокатор РААС с блокатором кальциевых каналов и диуретиком) не продемонстрировало различий.

2. Монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатором рецепторов ангиотензина II ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления только у лиц, не имеющих сопутствующих факторов риска, не зависимо от этнической принадлежности. Комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком обладала наилучшим эффектом по сравнению с комбинацией блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов в коренной этнической группе для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (59,0 % против 29,4 %; $p=0,042$); в некоренной этнической группе – для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (69,6 % против 36,4 %; $p=0,009$), артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (63,8 % против 37,5 %; $p=0,029$), артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена (65,0 % против 30,0 %; $p=0,042$), соответственно.

3. Монотерапия блокатором РААС ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления в когорте шорцев у носителей генотипов I/D и D/D гена *ACE* (ОШ=11,25), T/C и C/C гена *AGT* (ОШ=6,65), A/A гена *AGTR1* (ОШ=6,00), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=12,50), C/C гена *MTHFR* (ОШ=8,00); в когорте некоренных жителей – у носителей генотипов I/D и D/D гена *ACE* (ОШ=10,50), A/A гена *AGTR1* (ОШ=33,00), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=20,00), C/C гена *MTHFR* (ОШ=26,67). Монотерапия блокатором кальциевых каналов оказалась эффективной только в группе коренного этноса у носителей генотипов T/T гена *AGT* (ОШ=8,17), A/C и C/C гена *AGTR1*

(ОШ=10,56). Монотерапия диуретиком связи с полиморфизмом кандидатных генов не продемонстрировала.

4. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина II с диуретиком ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления в группе шорцев – у носителей генотипа I/I гена *ACE* (ОШ=3,19); в группе некоренных жителей – у носителей генотипов I/I гена *ACE* (ОШ=4,50), T/T гена *MTHFR* (ОШ=3,33) и 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=3,44). Применение комбинации блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов повышало вероятность положительного исхода лечения в когорте шорцев – у носителей генотипов T/T гена *AGT* (ОШ=5,24) и A/C, C/C гена *AGTR1* (ОШ=3,75); среди представителей некоренной национальности – у носителей генотипа T/T гена *AGT* (ОШ=7,00). Установлены этнические особенности в антигипертензивной эффективности бета-адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*. В коренной этнической группе достижение целевого уровня артериального давления ассоциировалось с генотипом A/A (ОШ=4,33); среди пришлого населения – с генотипами A/G и G/G гена *ADRB1* (ОШ=6,22).

5. Регресс гипертрофии левого желудочка ассоциировался с меньшей степенью артериальной гипертензии как в когорте шорцев (ОШ=3,19), так и в когорте пришлого населения (ОШ=4,18) и с носительством аллеля G гена *ADRB1* для некоренных жителей (ОШ=2,49). Независимо от этнической принадлежности большей эффективностью в отношении снижения индекса массы миокарда левого желудочка обладала комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком в сравнении с комбинацией блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов: 56,4 % против 40,0 % среди шорцев, 49,4 % против 29,0 % среди некоренных жителей соответственно. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка установлено для лиц с генотипами I/I гена *ACE* (ОШ=6,00), T/C и C/C гена *AGT* (ОШ=2,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=2,97), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=4,50), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=4,50) в популяции шорцев; с генотипами I/I гена *ACE* (ОШ=13,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=14,00), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=5,45) в популяции некоренных жителей.

6. Эффективность антигипертензивной терапии оказалась ниже среди представителей коренного этноса в 1,8 раз по сравнению с некоренным населением (ОШ=0,56). Вероятность достижения целевого уровня артериального давления снижалась в обеих этнических группах при наличии

абдоминального ожирения в 1,6 раз (ОШ=0,61), при носительстве генотипа I/I гена *ACE* у лиц с ожирением в 6,7 раз (ОШ=0,15), и повышалась у представителей некоренной национальности при носительстве генотипа A/A гена *AGTR1* в 4,3 раза (ОШ=4,30).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве монотерапии у пациентов с артериальной гипертензией коренной и некоренной национальности возможно использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II.

2. Пациентам с артериальной гипертензией в когорте шорцев при наличии ожирения, в когорте некоренного этноса – ожирения или абдоминального типа ожирения или нарушений углеводного обмена предпочтительно применение комбинированной терапии блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком, на фоне которой регистрируются более значимые антигипертензивный и органопротективный эффекты.

3. Комбинация блокатора РААС с диуретиком целесообразна в качестве антигипертензивной терапии носителям генотипа I/I гена *ACE* в обеих этнических группах, носителям генотипов T/T и 4b/4b соответствующих генов-кандидатов *MTHFR* и *eNOS* в группе некоренной национальности; комбинация блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов – носителям генотипа T/T гена *AGT* в обеих национальных когортах и носителям аллеля C гена *AGTR1* у шорцев.

4. Использование комбинации блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком у лиц с генотипами I/I гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, C/T и T/T гена *MTHFR* рационально для регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц обеих национальностей.

5. Для прогнозирования эффективности лечения и повышения органопротективного эффекта фармакотерапии при неконтролируемом течении артериальной гипертензии населению Горной Шории целесообразно рекомендовать определение генетических маркеров rs4340 гена *ACE*, rs699 гена *AGT*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1801252 гена *ADRB1*, rs1801133 гена *MTHFR*, VNTR гена *NOS3*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, В. Н. Максимов, М. Ю. Огарков // **Системные гипертензии**. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 49–54.

2. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (ADRB1, ADRA2B) с ответом на терапию β -адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, В. Н. Максимов, М. Ю. Огарков // **Артериальная гипертензия**. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 421–430.

3. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / Н. И. Морозова, Т. А. Мулерова, Д. П. Цыганкова, Е. В. Индукаева, Е. Д. Баздырев, О. В. Нахратова, М. Ю. Огарков // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2022. – № 1. – С. 37–44.

4. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Д. П. Цыганкова, Е. В. Индукаева, Е. Д. Баздырев, О. В. Нахратова, М. Ю. Огарков // **Медицинский совет**. – 2022. – Т. 16, № 17. – С. 145–152.

5. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Е. Д. Баздырев, Д. П. Цыганкова, Агиенко А.С., Е. В. Индукаева, О. В. Нахратова // **Вестник современной клинической медицины**. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 44–51.

6. Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Е. Д. Баздырев, Т. Ф. Газиев, Е. В. Индукаева, Д. П. Цыганкова, О. В. Нахратова // **Артериальная гипертензия**. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 58–67.

Методические рекомендации

7. Новые перспективы терапии артериальной гипертензии в коренной малочисленной популяции шорцев : методические рекомендации для кардиологов, терапевтов / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Д. П. Цыганкова, М. Ю. Огарков. – Кемерово, 2021. – 33 с.

Материалы конференций

8. Морозова, Н. И. Полиморфизмы генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреноловой и гомоцистиеновой систем и их ассоциации с артериальной гипертензией в двух этнических группах Горной Шории / Н. И. Морозова, Т. А. Мулерова, М. Ю. Огарков // Медицина XXI века: сборник материалов VI науч.-практ. конф. молодых ученых. – Новокузнецк: ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, 2016. – С. 64–67.

9. Морозова, Н. И. Оценка протективного действия терапии антагонистами кальция на толщину комплекса «интима-медиа» у больных артериальной гипертензией / Н. И. Морозова, Т. А. Мулерова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2S. Прил. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – С. 54–57.

10. Морозова, Н. И. Фармакогенетические аспекты комбинированной антигипертензивной терапии на примере коренного населения Горной Шории / Н. И. Морозова, Т. А. Мулерова // Сборник тезисов XI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2021. – С. 140–142.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
ДЛП	– дислипидемия
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ОШ	– отношение шансов
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РМОАГ	– Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХО-КГ	– эхокардиография
ACE	– ген ангиотензинпревращающего фермента
ADRA2B	– ген $\alpha 2b$ -адренергического рецептора
ADRB1	– ген $\beta 1$ -адренергического рецептора
AGT	– ген ангиотензиногена
AGTR1	– ген рецептора ангиотензина II 1-го типа
eNOS	– ген эндотелиальной NO-синтазы
MTHFR	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы