

УДК 615.225.2.03:616.12-008.331.1-06:616-008.9].036.8

Г.Ж. АБДУЛЛАЕВА, Г.А. ХАМИДУЛЛАЕВА, А.В. НАГАЙ

Республиканский Специализированный центр кардиологии,

г. Ташкент, Республика Узбекистан

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДАПАМИДА, АССОЦИИРОВАННАЯ С G460T ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА $\alpha$ -АДДУЦИНА, У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ



Абдуллаева Г.Ж.

*Цель нашего исследования – изучить антигипертензивную, кардиопротективную и вазопротективную эффективность индапамида с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина у больных АГ узбекской национальности. Анализ в подгруппах с носительством того или иного аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина выявил значительные преимущества антиремоделлирующей терапии индапамидом у больных с носительством G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина по сравнению с носительством T-аллеля, что выражалось в достоверной регрессии ГЛЖ и улучшении функции эндотелия.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, масса миокарда левого желудочка, эндотелиальная функция, G460T полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина, индапамид.

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности во всем мире. В настоящее время не вызывает сомнений, что определяющее значение в снижении сердечно-сосудистого риска принадлежит собственно снижению артериального давления (АД) [1, 2, 3, 4, 5]. Однако существуют различные подходы к тактике выбора антигипертензивных препаратов. Индивидуальность ответа к антигипертензивной терапии, спектр нежелательных побочных эффектов способствуют снижению приверженности больных к проводимому лечению. Разновидность ответа к антигипертензивной терапии побуждает большой интерес к фармакогенетическим исследованиям, изучающим широко применяемые основные классы антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа. Среди названных пяти классов антигипертензивных препаратов диуретики, несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм АГ, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз. Не случайно, что именно диуретики эксперты США (2003) рекомендуют использовать для начальной терапии у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ), у которых нет особых показаний для назначения других классов антигипертензивных препаратов [6]. В соответствии с VII Отчетом Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению АГ США (ОНК VII, 2003 г.) и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по АГ (ВОЗ/МОАГ, 2003 г.) лечение АГ следует начинать с тиазидных диуретиков (ТД) [1, 2].

Среди диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид, доказавший высокую эффективность и хорошую переносимость у больных АГ. Индапамид

по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащего метилиндолиновую группу. Второе поколение тиазидоподобных диуретиков отличается от первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид больше напоминает петлевые, чем типичные тиазидные диуретики. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [7, 8, 9, 10].

Как известно, около 60-70% индапамида выводится из организма почками. Задержка натрия в организме остается краеугольным камнем в патогенезе и лечении артериальной гипертензии, а тиазидные диуретики остаются препаратами выбора в лечении основной массы пациентов с гипертензией [11]. Тем не менее, не все гипертоники натрийчувствительны, и ответ на задержку натрия и диуретики у пациентов варьирует [12, 13]. Взаимосвязь между содержанием натрия и АД опосредуется взаимодействием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы и работы почечных канальцев. В этой связи большой интерес представляет полиморфизм генов не только РААС, но и генов, участвующих в работе почечных канальцев.

К генетическим полиморфизмам, которые влияют на содержание белков, связанных с транспортом натрия через почечные канальцы, относятся Gly460Trp полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина, C825T полиморфизм гена  $\beta$ 3-субъединицы G-белка и C649G полиморфизм гена эпителиального натриевого канальца C; РААС – I/D полиморфизм гена АПФ, M235T, G-6A полиморфизм гена ангиотензиногена, A1166C полиморфизм гена рецепторов ангиотензина II типа и C-344T полиморфизм гена альдостерон-синтазы и C534A полиморфизм стероидного гормона 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы. Среди этих полиморфизмов наибольшее

влияние на связь эффективности терапии диуретиками и натриевую чувствительность имеет полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина.

Ген  $\alpha$ -аддуцина кодирует гетеродимерический протеин, который изменяет клеточный сигнал трансдукции через взаимодействие с актиновым клеточным каркасом.

Однако, мы имеем недостаточную связь с идентифицированными генетическими маркерами с натрийчувствительной гипертензией. Лишь полиморфизма гена АПФ может повлиять на антигипертензивный ответ диуретиков, но не на натрийчувствительность. Ни один из других полиморфизмов системы РААС не показал особой связи с эффективностью диуретиками, в этом направлении лишь полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина в перспективе подают надежды. В связи с чем цель нашего исследования – изучить антигипертензивную, кардиопротективную и вазопротективную эффективность индапамида с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина у больных АГ узбекской национальности.

#### Материал и методы

Обследован всего 101 больной АГ I-II степени (ВОЗ, 2007), все лица узбекской национальности, от 30 до 60 лет. За неделю до обследования больным отменялись гипотензивные препараты, при подъемах АД рекомендовали дибазол. В последующем 37 больным назначали индапамид в суточной дозе 2,5 мг. Средний возраст больных составил  $47,14 \pm 9,54$  года. Средняя длительность АГ составила  $5,7 \pm 4,33$  года (табл. 1). Терапия продолжалась в течение трех месяцев. За критерий хорошей гипотензивной эффективности препарата было принято достижение целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст., а также снижение артериального давления (АД) среднего (АД<sub>ср</sub>) более чем на 10%.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в M- и В-режимах [Sahn D.J., Demaria A., 1987] на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия). Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР), толщину стенок левого желудочка: межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux B.R. и соавт. [Devereux R., Pini R., 1997]:  $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР_{лж} + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР_{лж}^3] - 13,6$  (г). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Наличие ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ  $>125$  г/м для мужчин и  $>110$  г/м для женщин [Mancia G, De Backer G, 2007]. Диастолическая функция сердца оценивалась по следующим доплер-ЭхоКГ индексам: пиковые скорости раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения и их соотношение (РЕ/РА). Также изучались такие параметры, как фаза изоволюмической релаксации (ФИР) и фаза изометрического наполнения (ФИН). Толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии оценивали методом дуплексного сканирования. Измерение проводилось датчиком 7,5 МГц на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия) [Грачев А.В., 2001].

Эндотелиальную функцию (ЭФ) изучали методом реактивной гиперемии с помощью ультразвукового аппарата

«En VisorC» («PHILIPS», Голландия) линейным датчиком 3,5 МГц по методике D. Celermajer и соавт. (1992). В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и максимальную скорость кровотока. Для изучения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили «манжеточную» пробу. ЭЗВД оценивалась по приросту диаметра артерии и скорости кровотока, определяемые расчетным методом:  $\Delta D = (D - \text{Дисх}) / \text{Дисх}$ , где  $\Delta D$  – прирост диаметра артерии; D – диаметр артерии после реактивной гиперемии в течение первой минуты после декомпрессии; Дисх – исходный диаметр артерии (до пробы). Сохранность ЭЗВД отмечалась при значении  $\Delta D$  не менее 10% от исходного.

Определение липидов, сахара, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови проводилось ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания). Уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче определялся методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания), позволяющего оценить МАУ в пределах 20-100 мг/л и выше.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom TM DNA Prep 200 («Лаборатория ИзоГен»). Изучение полиморфизма G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом ПЦР с использованием специфических праймеров. Для проведения ПЦР амплификации использовали набор «SibEnzyme РФ».

Использовалась следующая последовательность праймеров:

FP614G; GGGG CGAC GAAG CTTC CGAG GTAG -3  
FP-614T; GCTG AACT CTGG CCGA GGCG ACGA  
AGCG TCCG AGGA TT-3  
RP-614; CCTC CGAA GCCC CAGC TACC CA-3

Амплификацию гена Alpha – Adducin проводили по следующей программе:

94°C – 3 мин	1мкл – Taq	95°C – 5 сек
80°C – 30 сек	Polymerase	60°C – 10 сек
		72°C – 2 мин

Протокол нанесения: dNTP mix 0,5 мМ – 5 мкл, 10xbuffer – 5 мкл, H<sub>2</sub>O-30 мкл, праймера F-1,25 мкл, F-1,25 мкл, R-2.5 мкл, TaqДНК Polymerase 1ед/мкл – 1 мкл., ДНК 50 нг – 2 мкл. (GeneAmp PCR system 9700., А.В.).

Продукты расщепления разделяли с помощью электрофореза в 4% агарозном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом.

Амплифицированный фрагмент состоял из 220 п.н. – Gly аллели, и 234 п.н. – Trp аллели.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В результате генотипирования 101 больного АГ узбекской национальности выявлено следующее распределение

генотипов и аллелей G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина: ТТ генотип определен у 3 больных (3%), GT генотип – у 58 больных (57,4%), GG генотип – у 40 больных (39,6%),  $\chi^2=62,436$ ,  $p=0,000$ . Аллельное распределение показало преобладание носительства G-аллеля по сравнению с T-аллелем у больных АГ узбекской национальности: T-аллель – 31,7%, G-аллель – 68,3%,  $\chi^2=52,762$ ,  $p=0,000$ . У здоровых лиц ( $n=58$ ) соотношение GG : GT : TT-генотипов было 50% : 43,1% : 6,9% при  $\chi^2=31,87$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ , а частоты G и T-аллелей 71,6% и 28,4%, соответственно  $\chi^2=41,39$ ,  $df=1$ ,  $p=0,000$ . Вышеописанные данные соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу. Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление G аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина как среди больных АГ узбекской национальности, так и среди здоровых лиц узбекской национальности.

В целом по группе больных, прошедших монотерапию индапамидом, средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составили  $151,08 \pm 10,68$  мм рт. ст. и  $95,95 \pm 7,89$  мм рт. ст., соответственно, при этом по указанным показателям группы больных с разными генотипами были сопоставимы (табл. 1). В последующем пациенты, носители GT и TT генотипов, были объединены в одну группу GT+TT в связи с малочисленностью больных с TT-генотипом.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина

Показатели	Больные АГ	
	GG-подгруппа ( $n=17$ )	GT+TT-подгруппа ( $n=20$ )
Ср. возраст (лет)	$48,24 \pm 10,47$	$46,2 \pm 8,58$
Длительность АГ (годы)	$6,47 \pm 4,26$	$5,05 \pm 4,45$
САД (мм рт.ст.)	$153,24 \pm 13,34$	$149,25 \pm 7,86$
ДАД (мм рт.ст.)	$97,65 \pm 9,03$	$94,5 \pm 6,76$
АД ср (мм рт.ст.)	$116,18 \pm 9,05$	$112,75 \pm 6,52$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$29,4 \pm 6,24$	$29,67 \pm 4,22$
ГЛЖ	58,8%	65%
РЕ/РА < 1,0	47%	50%
Нарушение ЭЗВД	52,9%	55%

В процессе лечения показана высокая терапевтическая эффективность индапамида в целом по группе больных независимо от исследуемого полиморфизма. Положительная гипотензивная эффективность в целом по группе составила 78,4% случаев, у больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина – 70,6%, с GT+TT-генотипами – 85%. Целевые уровни АД (табл. 2) по САД были достигнуты в целом в 86,5% случаев, у больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина – в 76,5%, с GT+TT-генотипами – 95%, при этом достоверной разницы в подгруппах не было отмечено. В отношении ДАД эти значения составили 83,8%, 76,5%, 90% случаев. Одновременное достижение целевых значений САД и ДАД было отмечено у 78,4%

больных в целом по группе; у больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина – у 70,6% больных, с GT+TT-генотипами у 85% больных, при этом также не было выявлено достоверной разницы по подгруппам больных. Однако все-таки прослеживалась тенденция к лучшему гипотензивному ответу по достижению целевых уровней САД и ДАД у носителей GT+TT-генотипов гена  $\alpha$ -аддуцина. В целом терапия индапамидом характеризовалась хорошей переносимостью, побочных эффектов не было отмечено.

Изучение динамики морфофункциональных параметров левого желудочка на фоне проводимой терапии индапамидом с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина (табл. 3) показало, что в целом по группе наблюдалась положительная динамика в уменьшении толщины стенок гипертрофированного ЛЖ. Отмеченное выше сопровождалось уменьшением массы миокарда гипертрофированного ЛЖ, при этом степень снижения ИММЛЖ составила  $14,11 \pm 9,88\%$  в подгруппе больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина и  $11,49 \pm 9,44\%$  в подгруппе больных с GT+TT-генотипами. Следует отметить, что только у носителей GG-генотипа отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ: до лечения –  $123,71 \pm 27,44$  г/м<sup>2</sup>, после лечения –  $105,97 \pm 23,2$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ). В процессе терапии у больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина степень снижения ТМЖП была значительно больше: до лечения –  $1,06 \pm 0,13$  см, после лечения –  $0,96 \pm 0,12$  см ( $p<0,05$ ), чем у больных с GT+TT-генотипами:  $1,05 \pm 0,14$  см и  $0,99 \pm 0,14$  см, соответственно ( $p>0,05$ ).

Подобного рода анализ в подгруппах с разным аллельным носительством G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина выявил преимущества антиремоделлирующей терапии у больных с носительством G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина по сравнению с носителями T-аллеля (табл. 4). В процессе терапии у больных – носителей G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина степень уменьшения ТМЖП, ТЗСЛЖ была значительно больше, а достигнутые абсолютные значения приближались к нормативным, чего не было отмечено у больных – носителей T-аллеля. Указанная динамика изменения размеров стенок ЛЖ сопровождалась значительной регрессией ММЛЖ, при этом ИММЛЖ снизился на  $13,4 \pm 9,5\%$  по сравнению с носителями T-аллеля ( $10,9 \pm 9,4\%$ ), однако без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Значительное снижение ММЛЖ у носителей G-аллеля в процессе проводимой терапии индапамидом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что только у носителей G-аллеля отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения –  $0,63 \pm 0,10$  мл/г, после лечения –  $0,69 \pm 0,10$  мл/г ( $p<0,02$ ).

Столь положительная динамика ММЛЖ в процессе проводимой терапии при носительстве G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина сопровождалась улучшением диастолической функции сердца, на что указывала значительная положительная динамика ФИР: до лечения –  $0,100 \pm 0,02$  сек, после лечения –  $0,092 \pm 0,02$  сек ( $p<0,05$ ).

Таким образом, анализ в подгруппах с разным G460T полиморфизмом гена  $\alpha$ -аддуцина выявил преимущества антиремоделлирующей терапии индапамидом у больных – носителей G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина по сравнению с носителями T-аллеля.

Таблица 2 – Гипотензивная эффективность индапамида у больных АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина

Показатель	Генотип	
	GG N=17	GT+TT N=20
САД мм рт. ст.	$153,2 \pm 13,4$ $124,1 \pm 11,4^*$	$149,3 \pm 7,9$ $125,8 \pm 7,7^*$
ДАД мм рт. ст.	$97,6 \pm 9,0$ $78,8 \pm 8,4^*$	$94,5 \pm 6,8$ $78,3 \pm 7,5^*$
АДср мм рт. ст.	$116,2 \pm 9,0$ $93,9 \pm 8,6^*$	$112,8 \pm 6,5$ $93,9 \pm 6,0^*$
Достижение целевого уровня САД:	76,5%	95%
ДАД:	76,5%	90%
Достижение целевого уровня САД и ДАД	70,6%	85%

Примечание. \* –  $p < 0,001$  – достоверность различий в процессе терапии; в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

Таблица 3 – Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне монотерапии индапамидом у больных АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина

Параметры	GG N=17	GT+TT N=20
ТМЖП (см)	$1,06 \pm 0,13$ $0,96 \pm 0,12^*$	$1,05 \pm 0,14$ $0,99 \pm 0,14$
ТЗСЛЖ (см)	$0,89 \pm 0,14$ $0,85 \pm 0,13$	$0,88 \pm 0,19$ $0,82 \pm 0,18$
ОТС	$35,62 \pm 4,84$ $34,0 \pm 4,64$	$34,3 \pm 5,81$ $32,82 \pm 5,62$
КДО/ММЛЖ (мл/г)	$0,62 \pm 0,09$ $0,68 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,12$ $0,69 \pm 0,12$
КДР (см)	$5,49 \pm 0,55$ $5,34 \pm 0,57$	$5,66 \pm 0,38$ $5,54 \pm 0,35$
КСР (см)	$3,33 \pm 0,38$ $3,26 \pm 0,41$	$3,44 \pm 0,27$ $3,35 \pm 0,26$
ФВ (%)	$69,37 \pm 3,18$ $68,68 \pm 3,88$	$68,91 \pm 3,61$ $69,19 \pm 3,91$
РЕ/РА	$1,05 \pm 0,33$ $1,0 \pm 0,23$	$1,05 \pm 0,29$ $1,09 \pm 0,26$
ФИР (сек)	$0,103 \pm 0,02$ $0,134 \pm 0,18$	$0,100 \pm 0,02$ $0,130 \pm 0,15$
ФИН (сек)	$0,134 \pm 0,16$ $0,084 \pm 0,01$	$0,090 \pm 0,02$ $0,088 \pm 0,02$
ММЛЖ (г)	$247,7 \pm 72$ $212,5 \pm 60$	$255,6 \pm 59$ $226,1 \pm 60$
ИММЛЖ (г/мл)	$123,71 \pm 27,4$ $105,97 \pm 23,2^{**}$	$129,6 \pm 27,2$ $114,5 \pm 26,8$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в процессе терапии; \*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий в процессе терапии; в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

Анализ вазопротективной активности индапамида не выявил особых различий по подгруппам больных с учетом носительства того или иного генотипа G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина (табл. 5). При этом, следует отметить, что лишь в подгруппе больных с GG-генотипом гена  $\alpha$ -аддуцина была достигнута нормализация показателя ЭЗВД  $10,84 \pm 4,62\%$ , тогда как в подгруппе больных с GT+TT-генотипами показатель ЭЗВД составил  $9,93 \pm 3,52\%$ .

Однако, сравнительный анализ эндотелийпротективной активности индапамида (табл. 6) по динамике вазомоторного ответа плечевой артерии, толщине комплекса интима-медиа (КИМ), гуморальных маркеров ДЭ также свидетельствовал о преимуществах эндотелийпротекции на фоне терапии индапамидом у больных – носителей G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина. В частности, на фоне положительной динамики ЭЗВД у больных независимо от носительства того или иного аллеля, только при наличии G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина отмечена полная нормализация ЭЗВД. Анализ динамики КИМ также выявил значительные преимущества при носительстве G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина: до лечения –  $0,86 \pm 0,15$  мм, после лечения –  $0,80 \pm 0,16$  мм ( $p < 0,05$ ). В процессе проводимой терапии только у больных с G-аллелем гена  $\alpha$ -аддуцина отмечалось значительное снижение уровня МАУ: до лечения –  $16,11 \pm 5,95$  мг/24ч, после лечения –  $10,61 \pm 8,66$  мг/24ч ( $p < 0,001$ ).

Анализ биохимических показателей не выявил значимого влияния препарата на метаболизм у пациентов АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина (табл. 7). Так, на фоне терапии индапамидом показатели липидного профиля, сахара, креатинина и мочевой кислоты крови в обеих подгруппах достоверно не изменялись.

#### Обсуждение

На моделях крыс было показано, что мутации в аддуцине усиливают транспорт и скорость ионов натрия, у людей Gly460Trp мутация ассоциируется с усилением реабсорбции натрия в почечных канальцах [14]. Cusi et al первыми идентифицировали Gly460Trp полиморфизм и продемонстрировали усиление ответа на снижение натрия в сыроворотке и терапию диуретиками у гипертонзивных пациентов, носителей 460 Trp аллеля [15].

Последующие исследования обнаружили усиление прессорного ответа на солевую нагрузку среди пациентов с гипертонией, носителей 460 Trp аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина в сравнении с индивидуумами гомозиготами по другому аллелю (среднее артериальное давление (САД),  $7,0 \pm 0,9$  против  $2,5 \pm 0,6$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) [16]. В двух дополнительных исследованиях той же научной группой больший антигипертензивный ответ на гидрохлортиазид был отмечен среди носителей 460 Trp аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина [17,18]. В исследовании Гранта и других было выявлено, что у пациентов с гипертонией – гомозигот по 460 Trp аллелю выявлено значительно большее снижение САД, чем у индивидуумов, гетерозигот или гомозигот по Gly 460 аллелю (снижение САД:  $-25 \pm 4$  против  $-12 \pm 2$  против  $-14 \pm 1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). К тому же, многие пациенты, носители Trp/Trp генотипа,

были классифицированы как носители “низкоренинового” фенотипа (66,7%) в сравнении с остальными пациентами (23,8%) [19], впоследствии были сформулированы выво-

Таблица 4 – Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне монотерапии индапамидом у больных АГ с учетом носительства того или иного аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина

Параметры	G-аллель N=53	T-аллель N=21
ТМЖП (см)	$\frac{1,05 \pm 0,13}{0,96 \pm 0,12^{***}}$	$\frac{1,06 \pm 0,15}{1,01 \pm 0,15}$
ТЗСЛЖ (см)	$\frac{0,88 \pm 0,14}{0,83 \pm 0,12^*}$	$\frac{0,91 \pm 0,22}{0,85 \pm 0,22}$
ОТС	$\frac{34,86 \pm 4,76}{33,26 \pm 4,42}$	$\frac{35,02 \pm 6,49}{33,62 \pm 6,46}$
КДО/ММЛЖ (мл/г)	$\frac{0,63 \pm 0,10}{0,69 \pm 0,10^{**}}$	$\frac{0,63 \pm 0,13}{0,68 \pm 0,14}$
КДР (см)	$\frac{5,55 \pm 0,49}{5,41 \pm 0,50}$	$\frac{5,66 \pm 0,36}{5,54 \pm 0,34}$
КСР (см)	$\frac{3,37 \pm 0,34}{3,29 \pm 0,36}$	$\frac{3,44 \pm 0,25}{3,36 \pm 0,25}$
ФВ (%)	$\frac{69,20 \pm 3,29}{68,86 \pm 3,84}$	$\frac{68,94 \pm 3,43}{69,20 \pm 3,75}$
РЕ/РА	$\frac{1,04 \pm 0,31}{1,03 \pm 0,24}$	$\frac{1,06 \pm 0,30}{1,10 \pm 0,27}$
ФИР (сек)	$\frac{0,100 \pm 0,02}{0,092 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,100 \pm 0,01}{0,085 \pm 0,03^*}$
ФИН (сек)	$\frac{0,094 \pm 0,02}{0,085 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,094 \pm 0,02}{0,088 \pm 0,02}$
ММЛЖ (г)	$\frac{247,47 \pm 62,70}{213,77 \pm 53,20^{**}}$	$\frac{263,24 \pm 67,43}{235,2 \pm 72,17}$
ИММЛЖ (г/мл)	$\frac{124,77 \pm 26,01}{107,70 \pm 22,49^{***}}$	$\frac{132,19 \pm 29,22}{117,8 \pm 30,57}$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в процессе терапии; \*\* –  $p < 0,02$  – достоверность различий в процессе терапии; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий в процессе терапии; в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

Таблица 5 – Эндотелийпротективная активность индапамида у больных АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина

Параметры	GG N=17	GT+TT N=20
$\Delta D$ (%)	$\frac{9,63 \pm 3,85}{10,84 \pm 4,62}$	$\frac{9,01 \pm 4,21}{9,93 \pm 3,52}$
МАУ (мг/24 ч)	$\frac{18,89 \pm 23,64}{10,62 \pm 7,56}$	$\frac{12,66 \pm 8,16}{10,31 \pm 10,52}$
КИМ (мм)	$\frac{0,88 \pm 0,14}{0,80 \pm 0,19}$	$\frac{0,84 \pm 0,19}{0,80 \pm 0,14}$

Примечание: в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

ды [20]. Исследования групп, которые первыми описали  $\alpha$ -аддуцин, были проспективными и хорошо спланированными, однако некоторые исследования в других популяциях показали недостаточные результаты для подтверждения той же взаимосвязи полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина с натриевой чувствительностью [21, 22] или ответом на терапию диуретиками [23], которые вызывают чрезмерный интерес для обобщения этих выводов.

В результате наших исследований выявлено достоверно большее накопление G аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина как среди больных АГ узбекской национальности, так и среди здоровых лиц узбекской национальности. Как и в ряде исследований, нашедших корреляцию носительства T-аллеля с выраженностью

Таблица 6 – Эндотелийпротективная активность индапамида у больных АГ с учетом носительства того или иного аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина

Параметры	G-аллель N=53	T-аллель N=21
$\Delta D$ (%)	$\frac{9,47 \pm 3,91}{10,60 \pm 4,19}$	$\frac{8,85 \pm 4,14}{9,73 \pm 3,61}$
МАУ (мг/24ч)	$\frac{16,11 \pm 5,95}{10,61 \pm 8,66^{**}}$	$\frac{13,25 \pm 8,29}{10,05 \pm 10,12}$
КИМ (мм)	$\frac{0,86 \pm 0,15}{0,80 \pm 0,16^*}$	$\frac{0,86 \pm 0,20}{0,82 \pm 0,146}$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в процессе терапии; \*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий в процессе терапии; в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

Таблица 7 – Динамика биохимических показателей на фоне монотерапии индапамидом у больных АГ с учетом G460T полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина

Показатель	GG N=17	GT+TT N=20
Сахар, ммоль/л	$\frac{5,61 \pm 0,58}{5,50 \pm 0,50}$	$\frac{5,67 \pm 0,83}{5,43 \pm 0,56}$
Креатинин, мкмоль/л	$\frac{87,64 \pm 13,27}{84,73 \pm 12,36}$	$\frac{86,39 \pm 10,82}{87,64 \pm 11,39}$
Мочевая кислота, мг/дл	$\frac{5,85 \pm 1,65}{5,85 \pm 1,93}$	$\frac{6,17 \pm 1,20}{6,18 \pm 1,18}$
ОХС, мг/дл	$\frac{225 \pm 50,22}{241,1 \pm 53,1}$	$\frac{241,6 \pm 55,73}{209,85 \pm 52,9}$
ТГ, мг/дл	$\frac{137,65 \pm 88,9}{174,08 \pm 252,66}$	$\frac{207,6 \pm 128,17}{174,25 \pm 118,29}$
ХС ЛПНП, мг/дл	$\frac{146 \pm 41,17}{152,85 \pm 41,36}$	$\frac{155,8 \pm 47,22}{131,7 \pm 39,31}$
ХС ЛПВП, мг/дл	$\frac{51,53 \pm 13,85}{52,08 \pm 13,96}$	$\frac{43,05 \pm 8,28}{43,85 \pm 7,51}$
ИА	$\frac{3,55 \pm 0,9}{3,82 \pm 1,26}$	$\frac{4,57 \pm 1,16}{3,93 \pm 1,09}$

Примечание: в числителе – значение показателя до лечения; в знаменателе – значение показателя после лечения

гипотензивного ответа на диуретики, нами также найдена подобная нечеткая связь. Однако, как показали результаты исследования, выявлены определенные преимущества относительно антиремоделирующей эффективности индапамида у больных – носителей G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина, как в отношении регрессии ГЛЖ, так и коррекции ДЭ. Наше исследование было лимитировано количеством больных. Вероятно в дальнейшем следует расширить исследование с включением большего количества пациентов для выявления ассоциации изучаемого полиморфизма гена  $\alpha$ -аддуцина с маркерами сердечно-сосудистого ремоделирования.

#### Выводы

1. Таким образом, выявлено достоверно большее накопление G аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина как среди больных АГ узбекской национальности, так и среди здоровых лиц узбекской национальности.

2. Фармакогенетические особенности антигипертензивной эффективности индапамида заключались в том, что по достижению целевых уровней САД и ДАД прослеживалась тенденция к лучшему гипотензивному ответу у носителей GT+TT-генотипов гена  $\alpha$ -аддуцина, так в 85% случаев было отмечено одновременное достижение целевых уровней САД и ДАД среди носителей GT+TT генотипов гена  $\alpha$ -аддуцина против 70,6% случаев – среди носителей GG-генотипа.

3. Анализ в подгруппах с носительством того или иного аллеля G460T полиморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина выявил значительные преимущества антиремоделирующей терапии индапамидом у больных с носительством G-аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина по сравнению с носительством T-аллеля, что выражалось в достоверной регрессии ГЛЖ и улучшении функции эндотелия.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // *Hypertension*. – 2003. – V. 42 (6). – P. 1206–1252

2 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // *J Hypertens*. – 2003. – V. 21. – P. 1983–1992

3 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. – V. 25(6). – P. 1105–1187, June 2007

4 Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2008. – Т. 7(6)

5 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J Hypertens* 2009. – V. 27. – P. 2121–2158

6 Chobanian A. N., Bakris G. L., Black H. R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Preven-

tion, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA*. – 2003. – V. 289. – P. 2560–2571

7 Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии – Москва, 1999

8 Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни. – Москва, 1997

9 Kaplan N.M. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy // *Amer. J. Cardiol*. – 1996. – V. 77(6). – 3B–5B

10 Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. II, – М., 2000

11 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension* 2003. – V. 42. – P. 1206–1252

12 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *N Engl J Med*. – 1993. – V. 328. – P. 914–921

13 Luft FC, Weinberger MH. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm // *Am J Clin Nutr*. – 1997. – Vol. 65(2 Suppl). – 612S–617S.

14 Manunta P, Bumier M, D'Amico M, Buzzi L, Maillard M, Barlassina C, et al. Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension // *Hypertension* 1999. – V. 33. – P. 694–697

15 Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of  $\alpha$ -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension // *The Lancet*. – 1997. – V. 349. – P. 1353–1357

16 Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, Citterio L, Sciarrone M, Lanella G, et al. Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion // *Kidney Int*. – 2000. – V. 57. – P. 1083–1090

17 Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, Manunta P, Lanzani C, Bianchi G, et al. ACE and  $\alpha$ -adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy // *Hypertension*. – 2003. – V. 41. – P. 398–403

18 Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, Troffa C, Stella P, Barlassina C. et al. The role of  $\alpha$ -adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study // *Hypertension*. – 1999. – V. 34. – P. 649–654

19 Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH, et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an  $\alpha$ -adducin polymorphism // *Hypertension*. – 2002. – V. 39. – P. 191–196

20 Winnicki M, Somers VK, Accurso V, Hoffmann M, Pawlowski R, Frigo G. et al.  $\alpha$ -Adducin Gly460Trp polymorphism, left ventricular mass and plasma renin activity // *J Hypertens*. – 2002. – V. 20. – P. 1771–1777

21 Castejon AM, Alfieri AB, Hoffmann IS, Rathinavelu A, Cubeddu LX. Alpha adducin polymorphism, salt sensitivity, nitric oxide excretion, and cardiovascular risk factors in

normotensive Hispanics // Am J Hypertens. – 2003. – V. 16. – P. 1018–1024

22 Ciechanowicz A, Widecka K, Drozd R, Adler G, Cyrylowski L, Czekalski S. Lack of association between Gly460Trp polymorphism of alpha-adducin gene and salt sensitivity of blood pressure in Polish hypertensives // Kidney Blood Press Res. – 2001. – V. 24. – P. 201–206

23 Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E. Effects of endothelial nitric oxide synthase,  $\alpha$ -adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide // Am J Hypertens. – 2003. – V. 16. – P. 834–839

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Г.Ж. АБДУЛЛАЕВА, Г.А. ХАМИДУЛЛАЕВА, А.В. НАГАЙ**

*Республикалық Мамандандырылған кардиология орталығы, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы*

#### **ӨЗБЕК ҰЛТЫНАН АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА $\alpha$ -АДДУЦИН G460T ПОЛИМОРФОЗЫМЕН ҰҚСАСТЫРЫЛҒАН ИНДАПАМИДТІҢ ТИІМДІЛІГІ**

**Кіріспе.** Осы жұмыс жаңа ғылыми проблеманы – жеке адамның генетикалық ерекшеліктері негізінде дәрі-дәрмекпен емдеудің сараналған әдістерін ендіре отырып, препараттардың әсерлерін, олардың жанама және уыттылық қасиеттерін болжамдауға септігін тигізетін артериалдық гипертензияның (АГ) фармакогенетикасын қозғайды. Біздің зерттеуіміздің мақсаты өзбек ұлтынан АГ-мен ауратын науқастарда  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфизмін есепке ала отырып, индапамидтің гипертензияға қарсы және органопротективтік тиімділігін зерттеу болып табылады.

**Материал және әдістер.** Зерттеуге 30-дан 60 жасқа дейінгі өзбек ұлтынан I-II дәрежелі 101 науқас (ДСҰ, 2007) және 58 сау адам енгізілді. Өрі қарай 37 науқасқа үш ай бойына тәуліктік мөлшерлемесі 2,5 мг-нан индапамид (Индап, Pro.Med.CS, Чех Республикасы) берілген. Эхокардиографиялық (ЭхоКГ) зерттеу Американдық ЭхоКГ қауымдастығының M- және B-режимдеріндегі ұсынымдарына сәйкес жүргізілді. Ортақ ұйқы артериясының интима/медиа кешенінің (ИМК) қалыңдығы дуплексті сканерлеу әдісімен бағаланды. Эндотелиальдік функция (ЭФ) реактивтік гиперемия әдісімен зерттелген. Тәуліктік зәрдегі микроальбуминурияның (МАУ) деңгейі ферментативтік талдау әдісімен анықталды. Геномдық ДНК перифериялық қан лимфоциттерінен бөлінген.  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфизмінің полиморфизмін зерттеу ПЦР әдісін амплификациялау жолымен жүргізілді. Нәтижелері  $M \pm SD$ -де ұсынылған.

**Нәтижелері және талқылау.** Ұлты өзбек АГ-мен ауыратын науқастар және сау адмдар арасында  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфтық маркерінің генотиптері мен аллелейлерінің таралуын зерттеу G-аллеляның көп жиілікпен GG- және GT-генотиптердің жинақталуының рас екенін көрсетті. Науқастарды зерттелген геннің генотиптері мен аллелялары бойынша бөлгенде клиникалық-гемодинамикалық көрсеткіштерінде айырмашылықтар байқалмаған. Тұтастай алғанда топ бойынша АҚ деңгейінің нысаналы деңгейіне жеткен науқастардың 78,4%-нда индапамидтің гипертензияға қарсы жоғары тиімділігі көрсетілген. Бұл ретте тек қана GG-генотипті және G-аллеляны иеленушілерде ғана гипертрофияның анық регресі мен сол қарыншаның диастолалық функциясының жақсаруы, иық артериясының диаметрінің өсуімен ЭФ-ның қалыпқа түсуі байқалады: GT+TT топ үшін  $\Delta D$  10,84 $\pm$ 4,62% қарағанда 9,93 $\pm$ 3,52%. Аллелдік талдау ортақ ұйқы артериясының КИМ қалыңдығының анық жұқаруы мен МАУ деңгейінің азаюымен G-аллельді иеленушілерде индапамидтің вазопротективтік тиімділігінің басымдығын көрсеткен.

**Қорытындылар:** Өзбек ұлтынан АГ-мен ауыратын науқастардың да, сау адамдардың да арасында  $\alpha$ -аддуцин генінің

G460T полиморфтық маркерінің G-аллелінің көп жинақталуы айқын анықталған. Индапамидтің гипертензияға қарсы тиімділігі  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфтық маркерінің иеленушісіне байланысты болмаған. ГЛЖ анық регресімен және анық вазопротекциямен білінген индапамидтің органопротективтік тиімділігі  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфтық маркерінің GG-генотипінің және G-аллелінің иеленушілерімен ұқсастырылған.

**Негізгі сөздер:** артериалдық гипертензия, сол қарынша миокардының салмағы, эндотелиалдық функция,  $\alpha$ -аддуцин генінің G460T полиморфизмі, индапамид.

#### SUMMARY

**G.Zh. ABDULLAYEVA, G.A. HAMIDULLAYEVA, A.V. NAGAY**

*Republican Specialized Center of Cardiology.*

*Tashkent c., the Republic of Uzbekistan*

#### **EFFECTIVENESS OF INDAPAMIDUM ASSOCIATED WITH G460T POLYMORPHISM OF $\alpha$ -ADDUCIN GENE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF UZBEK NATIONALITY**

**Introduction.** This work touches a new scientific problem – pharmacogenetics of arterial hypertension (AH) allowing predicting effects of medications, their side and toxic properties with implementation of differentiated pharmacotherapy methods on the basis of individual genetic traits. The aim of our study is investigation of antihypertensive and organ protective effectiveness of Indapamidum taking into account G460T polymorphism of  $\alpha$ - adducin gene in patients with AH of Uzbek nationality.

**Material and Methods.** The study involves 101 AH patients of I-II stage (WHO, 2007) and 58 healthy persons of Uzbek nationality at the age of 30 to 60 years old. Henceforth Indapamidum (Indap, Pro.Med. CS, the Czech Republic) was prescribed to 37 patients in a daily dose of 2.5 mg during three months. Echocardiographic (EchoCG) test was conducted in accordance with the recommendations of the American association of EchoCG in M- and B-modes. Intima-media complex (IMC) thickness of common carotid artery was estimated with duplex scanning method. Endothelial function (EF) was studied with reactive hyperemia method. Microalbuminuria (MAU) level in 24-hour urine was determined with enzymic analysis method. Genomic DNA was separated from peripheral blood lymphocytes. The study of G460T polymorphism of  $\alpha$ - adducin gene was conducted by amplification with PCR method. The results are presented in  $M \pm SD$ .

**Results and Discussion.** The study of distribution of genotypes and alleles of G460T polymorphous marker of  $\alpha$ -adducin gene among AG patients and healthy persons of Uzbek nationality showed accurate accumulation of GG- and GT-genotypes with a greater frequency of G-allele. Distributing the patients according to genotypes and alleles of the studied gene significant differences in clinical and hemodynamic parameters were not observed. In general in the group high antihypertensive effectiveness of Indapamidum was shown with achievement of AP target level in 78.4% of patients. Therewith only in GG-genotype and G-allele carriers, accurate hypertrophy regress and improving of left ventricular diastolic function, EF normalization with brachial artery diameter growth:  $\Delta D$  10.84 $\pm$ 4.62% against 9.93 $\pm$ 3.52% for GT+TT group was noticed. Allele analysis showed predominance of vasoprotective effectiveness of Indapamidum in G-allele carriers with accurate decrease of IMC thickness of common carotid artery and MAU level.

**Conclusions:** accurately greater accumulation of G-allele of G460T polymorphous marker of  $\alpha$ - adducin gene was detected both among AH patients and among healthy persons of Uzbek nationality. Antihypertensive effectiveness of Indapamidum did not depend on carriership of G460T polymorphous marker of  $\alpha$ - adducin gene. Organ protective effectiveness of Indapamidum expressed in accurate LVH regress and accurate vasoprotection was associated with GG-genotype and G-allele carriership of G460T polymorphous marker of  $\alpha$ - adducin gene.

**Key words:** arterial hypertension, Left Ventricular Mass, Endothelial function, G460T polymorphism of  $\alpha$ -adducin gene, Indapamidum.