

УДК. 615.03:616.1:616.12-008.331.1:615.225
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>



Оригинальная статья | Original article

Влияние аллеля D гена ACE (rs1799752) на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: пилотное исследование

О.В. Комарова , Б.И. Кантемирова , А.Н. Романова , Д.А. Горшков 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Российская Федерация

✉ Комарова Ольга Владимировна kaf_farm@astgmu.ru; olha437@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Артериальная гипертензия остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако данные о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) противоречивы и фрагментарны. Эффективность антигипертензивной терапии может также снижаться при курении, избыточной массе тела, избыточном потреблении соли, наличии сахарного диабета 2 типа (СД2). Комплексная оценка влияния полиморфизмов гена ACE и конфаундеров позволит корректно интерпретировать причины вариабельности эффективности терапии иАПФ и оптимизировать терапию.

ЦЕЛЬ. Оценка влияния аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)) и сопутствующих конфаундеров (возраст, пол, курение, избыточная масса тела, избыточное потребление соли, СД2) на эффективность применения иАПФ у пациентов с артериальной гипертензией в рамках пилотного исследования для прогнозирования достижения целевого значения артериального давления (АД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено пилотное фармакогенетическое исследование с участием 90 амбулаторных пациентов обоего пола с впервые установленным диагнозом «артериальная гипертензия» в период с февраля по май 2025 г. Результаты генотипирования образцов крови проверяли на корректность распределения генотипов по уравнению Харди–Вайнберга с учетом поправки на малые группы. Количественные данные подвергали проверке на нормальность распределения выборки. Корреляционную зависимость рассчитывали при помощи точного критерия Фишера (95% ДИ) с дополнительной оценкой силы связи параметров по V Крамеру. Построена AUC-ROC прогностическая модель с оценкой чувствительности и специфичности влияния генотипа на достижение пациентами целевых значений АД <140/90 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После проведения терапии иАПФ 39 пациентов достигли целевых значений АД (II – 34 (87,2%); ID – 5 (12,8%); DD – 0 (0%)), не достиг 51 пациент (II – 1 (0,7%); ID – 33 (67,4%); DD – 17 (33,3%)). Наличие полиморфного аллеля D гена ACE (rs1799752) было статистически значимо ассоциировано с недостижением целевых значений АД на фоне терапии иАПФ (точный критерий Фишера, $p < 0,001$; V Крамера 0,82); ROC-анализ числа аллелей D продемонстрировал высокую дискриминационную способность в прогнозировании недостижения целевого АД (AUC=0,947; 95% ДИ: 0,899–0,996). Среди анализируемых конфаундеров статистически значимая связь с недостижением целевого АД выявлена для избыточного потребления соли ($p < 0,05$), тогда как пол, возраст, наличие СД2, курение и избыточная масса тела не имели значимой ассоциации с частотой достижения целевых значений АД ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ. У пациентов в изученной выборке повышенный риск недостижения целевого АД на фоне терапии иАПФ был ассоциирован с носительством аллеля D гена ACE (rs1799752) и избыточным потреблением соли,

тогда как другие конфаундеры не продемонстрировали клинически значимой прогностической роли. Данные получены на однородной выборке небольшого объема, поэтому их следует рассматривать как предварительные. Необходимо подтверждение в более крупных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; полиморфизм генов; генотип; аллель D; фармакогенетика; фармакогенетическое тестирование; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; периндоприл; лизиноприл; эналаприл; фозиноприл; рамиприл; пилотное исследование

Для цитирования: Комарова О.В., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Горшков Д.А. Влияние аллеля D гена ACE (rs1799752) на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: пилотное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):225–236.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of ACE Gene D Allele (rs1799752) on Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Pilot Study

Olga V. Komarova , Bela I. Kantemirova , Alexandra N. Romanova , Dmitriy A. Gorshkov 

Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russian Federation

✉ Olga V. Komarova kaf_farm@astgmu.ru; olha437@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Arterial hypertension remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality, however, data on the effect of genetic polymorphisms on the efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are contradictory and fragmentary. The effectiveness of antihypertensive therapy may also decrease with smoking, overweight, excessive salt intake, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). A comprehensive assessment of the effect of ACE gene polymorphisms and confounders will allow correct interpretation of the causes of variability in the effectiveness of ACE inhibitors and optimization of therapy.

AIM. This study aimed to evaluate the effect of the ACE gene D allele (I/D rs1799752) and concomitant confounders (age, sex, smoking, overweight, excess salt intake, type 2 diabetes mellitus) on the efficacy of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension in a pilot study, and to determine the feasibility of genotyping for predicting achievement of target blood pressure.

MATERIALS AND METHODS. A pilot pharmacogenetic study was conducted with the participation of 90 ambulatory patients of both sexes with newly diagnosed arterial hypertension in the period from February to May 2025. Genotyping results of blood samples was tested for Hardy–Weinberg equilibrium with a correction for small groups. Quantitative data were tested for normality. The correlation was assessed using Fisher's exact test (95% CI) with Cramér's V for strength of association. An AUC-ROC prognostic model was built to assess the sensitivity and specificity of the effect of genotype on achieving target blood pressure (BP) <140/90 mmHg.

RESULTS. After receiving ACE inhibitor therapy, 39 patients achieved target blood pressure values (II – 34 (87.2%); ID – 5 (12.8%); DD – 0 (0%)), while 51 patients did not (II – 1 (0.7%); ID – 33 (67.4%); DD – 17 (33.3%)). The polymorphic ACE gene D allele (rs1799752) was significantly associated with failure to achieve target BP on ACE inhibitor therapy (Fisher's exact test, $p < 0.001$; Cramér's $V = 0.82$). ROC analysis of the number of D alleles showed high discriminatory ability for predicting target BP failure (AUC=0.947; 95% CI: 0.899–0.996). Among confounders, excess salt intake was significantly associated with target BP failure ($p < 0.05$), whereas sex, age, type 2 diabetes mellitus, smoking, and overweight showed no significant association ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS. Carriage of the ACE gene D allele (rs1799752) and excess salt intake were associated with an increased risk of failing to achieve target BP on ACE inhibitor therapy, while other confounders demonstrated

no clinically significant predictive role. Because of the small sample size and homogeneity, these findings should be considered preliminary and require confirmation in larger multicenter studies.

Keywords: arterial hypertension; blood pressure; genetic polymorphism; genotype; D allele; pharmacogenetics; pharmacogenetic testing; angiotensin-converting enzyme inhibitors; perindopril; lisinopril; enalapril; fosinopril; ramipril; pilot study

For citation: Komarova O.V., Kantemirova B.I., Romanova A.N., Gorshkov D.A. Effect of ACE gene D allele (rs1799752) on efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors: A pilot study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):225–236. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных неинфекционных мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводящих к инвалидизации и преждевременной смертности трудоспособного населения. По данным Всемирной организации здравоохранения¹ от ССЗ в мире ежегодно умирает более 20 млн человек, что подтверждает необходимость разработки инновационных подходов к их лечению. Одним из таких подходов является активное внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования, позволяющего не только прогнозировать эффективность медикаментозной терапии, но и определять предрасположенность пациентов к развитию ССЗ по их генотипу [1].

Полиморфизмы генов метаболизма липидов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы напрямую ассоциированы с предрасположенностью к развитию АГ [2], эссенциальной гипертензии [3–5], хронической болезни почек [6], ишемической болезни сердца [7] и ишемического инсульта [8]. К наиболее клинически значимым генам-кандидатам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы относят ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ACE (I/D (rs1799752)), однонуклеотидный полиморфизм которого ранее обозначали как rs4340, rs13447447 или rs4646994 [5]. Полиморфизм гена ACE (I/D (rs1799752)) у человека обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора в 16-м интроне, локализованном на длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23. Данный полиморфизм формирует три генотипических варианта: II, ID, DD, которые, несмотря на интронную локализацию, ассоциированы с различными уровнями экспрессии гена и активности циркулиру-

ющего АПФ в крови [9]. Носительство аллеля D у здоровых людей ассоциировано с повышенным уровнем АПФ в сыворотке крови, тогда как носительство аллеля I – со сниженным [9, 10].

Полиморфизм ACE (I/D (rs1799752)) рассматривается не только как маркер генетической предрасположенности к ССЗ, но и как потенциальный фармакогенетический фактор. В сочетании с изменяемыми факторами образа жизни генетические полиморфизмы влияют на фармакологический ответ при терапии антигипертензивными препаратами, в частности иАПФ [11]. Согласно клиническим рекомендациям² к основным факторам, ассоциированным с недостаточным контролем АД и прогрессированием ССЗ, относят: избыточное потребление соли, курение, наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа (СД2), избыточную массу тела. Оценка указанных конфаундеров необходима для более корректной интерпретации потенциального вклада полиморфизма гена ACE (I/D (rs1799752)) в варибельность эффективности терапии иАПФ.

Цель работы – оценка влияния аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)) и сопутствующих конфаундеров (возраст, пол, курение, избыточная масса тела, избыточное потребление соли, СД2) на эффективность применения иАПФ у пациентов с артериальной гипертензией в рамках пилотного исследования для прогнозирования достижения целевого значения артериального давления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание исследования. Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное фармакогенетическое когортное исследование, направленное на выявление генетических предикторов ответа на терапию иАПФ. Отбор пациентов для участия в исследовании про-

¹ Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). ВОЗ; 2021. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

водили на базе кардиологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань) с февраля по май 2025 г. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; впервые установленный диагноз АГ в структуре ССЗ, сопровождающегося патологическим повышением АД; впервые назначенная длительная антигипертензивная терапия препаратами группы иАПФ. Критерии невключения: наличие в анамнезе длительного приема альтернативной антигипертензивной терапии, в том числе комбинированной с иАПФ (иАПФ + блокатор кальциевых каналов, иАПФ + диуретик); клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, симпатомиметики и/или деконгестанты, гормональные контрацептивы, препараты эритропоэтина), недостаток массы тела (ИМТ $<18,6$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2024 № 11). Участие в исследовании носило добровольный информированный конфиденциальный характер.

Характеристика пациентов и схема антигипертензивной терапии. Из 118 отобранных пациентов обоего пола в исследование включены 90 человек, которые были согласны на проведение генотипирования для определения полиморфизма гена ACE (I/D (rs1799752)). Из них часть пациентов ($n=22$) имели в анамнезе сопутствующий СД2 и принимали метформин (1000 мг 1 раз/сут). Пациенты получали следующие иАПФ в максимальной суточной дозе: периндоприл (8 мг 1 раз/сут), лизиноприл (20 мг 2 раза/сут), эналаприл (20 мг 2 раза/сут), фозиноприл (20 мг 2 раза/сут), рамиприл (10 мг 1 раз/сут). Максимальная суточная доза была назначена пациентам по медицинским показаниям, учитывая их жалобы, возраст, отсутствие раннего комплексного медикаментозного лечения АГ. У всех пациентов отсутствовали нежелательные реакции, прямо и косвенно повышающие показатели АД.

Длительность терапии у всех пациентов составляла 4 нед., в течение которых еженедель-

но проводили повторные осмотры и контроль АД в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) с фиксацией значений АД в амбулаторной карте пациентов. Измерение АД в ЛПУ проводил медицинский персонал с помощью механического тонометра B. Well MED-61 (№ РД-62688/24203 от 07.05.2024). Ежедневный контроль АД пациенты проводили самостоятельно при помощи автоматических тонометров разных производителей. Самостоятельные измерения АД, проводимые пациентами вне ЛПУ, в исследовании не учитывали. Согласно клиническим рекомендациям³ при измерении АД у взрослых пациентов в ЛПУ референсным значением достижения целевых показателей считали АД $<140/90$ мм рт. ст., а недостижение целевых показателей при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Генотипирование полиморфизма ACE I/D проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с дополнительной амплификацией на приборе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Материалом для исследования служило 3–5 мл венозной крови, отобранной с помощью вакуумной системы VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Забор крови проводил медицинский работник в условиях ЛПУ в рамках основного забора крови для определения клинических и биохимических показателей. Для выделения ДНК использовали набор реагентов «М-Сорб-Кровь» (на магнитных частицах) (кат. № HG-502-100). Для определения полиморфизмов в гене ACE использовали набор реагентов «Alu I/D гена ACE (rs4646994)» (кат. № NP-519-100). В результате исследования пациенты были распределены на три группы в зависимости от генотипа: дикий генотип (II), гетерозиготный (ID) и гомозиготный (DD) полиморфные генотипы.

Оценка влияния других факторов. В рамках анализа взаимосвязи между факторами риска ССЗ и эффективностью терапии иАПФ оценивали влияние на результаты исследования основных факторов риска⁴: возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), пол (мужчины $>$ женщины), курение, избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $>24,9$), избыточное потребление соли (>5 г/сут), наличие сопутствующего СД2. Дополнительно оценивали влияние полиморфного аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)). Избыточную

³ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁴ Там же.

массу тела определяли по ИМТ ($>24,9$ – избыточная масса тела; $<24,9$ – нормальное телосложение) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

Статистический анализ. Данные были разделены на два типа: категориальные, свидетельствующие об исходе терапии, наличии/отсутствии заболеваний, а также количественные: возраст, ИМТ, значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Для выбора наиболее эффективного метода сравнения групп пациентов согласно их генотипу количественные переменные были проверены на нормальность распределения в выборке. Полученный тип распределения определил выбор параметрических методов анализа для выявления взаимосвязи между возрастом пациентов и достижением целевых значений АД. Тест Ливиня позволил выявить статистически значимые различия изучаемых дисперсий ($p < 0,05$), что потребовало проведения расчета t -критерия Стьюдента для оценки возраста ($p = 0,278$), САД ($p = 0,38$), ДАД ($p = 0,84$) и использования дополнительной модификации Уэлча в расчете ИМТ ($p = 0,019$). Корректность распределения генотипов оценивали путем проверки соответствия наблюдаемых частот по уравнению Харди–Вайнберга с учетом поправки на малую выборку пациентов ($n = 90$).

Взаимосвязь категориальных переменных рассчитывали при помощи оценки точного критерия Фишера (95% доверительный интервал (ДИ)). Силу взаимосвязи изучаемых показателей анализировали при помощи оценки V Крамера. В рамках исследования проведен ROC-анализ, определяющий вероятность недостижения пациентами целевых значений АД при наличии полиморфного аллеля D в генотипе. Данные по представленным генотипам (II, ID, DD) имели дискретный характер: 0 – отсутствие аллеля D (генотип II); 1 – наличие одного аллеля D (генотип ID); 2 – наличие двух аллелей D (генотип DD), и их относили к количественным переменным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, принявшие участие в исследовании, в большинстве случаев входили в категорию пожилых ($65,8 \pm 10,1$ года, 95% ДИ: 63,6–67,9) и были преимущественно мужского пола (65,6%, 59 из 90 пациентов). ИМТ участников исследования составил $30,2 \pm 5,8$ (95% ДИ: 28,9–31,4). Распределение генотипов пациентов в исследуемой выборке соответствовало ожидаемым частотам

по уравнению Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) с учетом поправки на малую выборку ($n = 90$). В *таблице 1* представлена общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании.

Распределение показателей возраста, ИМТ, САД, ДАД пациентов, полученных из амбулаторных карт, соответствовало критериям нормальности (*табл. 2*), поэтому для дальнейшего изучения взаимосвязи показателей использовали методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента с учетом модификации Уэлча). Выбор метода для анализа об основывали результатами теста Ливиня для возраста ($p = 0,278$), САД ($p = 0,36$), ДАД ($p = 0,84$) и ИМТ ($p = 0,019$) пациентов. При $p < 0,05$ различия дисперсий были статистически значимыми, поэтому их равенство не предполагали и проводили дополнительную корректировку, учтенную модификацией Уэлча.

После проведения терапии иАПФ 39 пациентов достигли целевых значений АД (II – 34 (87,2%); ID – 5 (12,8%); DD – 0 (0%)), 51 пациент не достиг (II – 1 (0,7%); ID – 33 (67,4%); DD – 17 (33,3%)).

Прогностическую значимость полиморфизма ACE (rs1799752) в отношении недостижения целевых значений АД оценивали методом ROC-анализа (*рис. 1*), используя в качестве тестовой переменной число аллелей D (0 – II, 1 – ID, 2 – DD).

Площадь под ROC-кривой составила 0,947 с 95% ДИ: 0,899–0,996; $p < 0,001$. Оптимальное пороговое значение (cut-off) для числа аллелей D составило 0,5 (генотипы ID+DD), при котором чувствительность прогнозирования недостижения целевого АД была 98,0%, специфичность – 87,2%. При более жестком пороге (только генотип DD) наблюдали максимальную специфичность (100%) при снижении чувствительности до 33,3%.

Средний возраст пациентов, не достигших целевых значений АД ($n = 51$), составил $65,1 \pm 9,2$ года (95% ДИ: 62,5–67,6), достигших целевых значений АД ($n = 39$) – $66,7 \pm 11,1$ года (95% ДИ: 63,2–70,1). Ассоциации между возрастом исследуемых пациентов и частотой достижения целевых значений АД после приема иАПФ выявлено не было ($p > 0,05$). Анализ ИМТ не выявил взаимосвязи между показателем и частотой достижения пациентами целевых значений АД ($p > 0,05$). Показатели ИМТ пациентов, достигших целевых значений АД ($30,6 \pm 6,7$; 95% ДИ: 28,5–32,7), и пациентов, их не достигших ($29,8 \pm 5,07$; 95% ДИ: 28,4–31,2), были сходными.

Для анализа номинальных переменных (пол, курение, избыточная масса тела, нормальное/избыточное потребление соли, наличие/отсутствие

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1. General characteristics of the patients included in the study

Параметр <i>Parameter</i>	Показатель <i>Parameter value</i>		p-value
	Мужчины <i>Men (n=59)</i>	Женщины <i>Women (n=31)</i>	
Генетические показатели / <i>Genetic indicators</i>			
II, n=35 (38,9%)	23	12	0,881
ID, n=38 (42,3%)	24	14	
DD, n=17 (18,8%)	12	5	
I, n=108 (59,4%)	70	38	
D, n=72 (40,6%)	48	24	
DD+ID, n=55 (61,1%)	36	19	
Клинические показатели / <i>Clinical indicators</i>			
Возраст, лет (M±SD) <i>Age, years (M±SD)</i>	63,8±10,4 95% ДИ/СІ: 61,2–66,6	69,6±8,3 95% ДИ/СІ: 66,4–72,7	0,009*
Систолическое артериальное давление после иАПФ, мм. рт. ст. (M±SD) <i>Systolic blood pressure after ACE inhibitors, mm Hg (M±SD)</i>	147,1±20,8 95% ДИ/СІ: 141,8–152,4	145,5 ±19,4 95% ДИ/СІ: 138,7–152,3	0,71
Диастолическое артериальное давление после иАПФ, мм. рт. ст. (M±SD) <i>Diastolic blood pressure after ACE inhibitors, mm Hg (M±SD)</i>	84,6±5,5 95% ДИ/СІ: 83,2–86,0	86,1±5,4 95% ДИ/СІ: 84,2–88,0	0,22
Сахарный диабет 2 типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,80
Курение, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	29 (96,7%)	1 (3,3%)	<0,001*
ИМТ (M±SD) <i>BMI (M±SD)</i>	29,4±5,1 95% ДИ/СІ: 28,1–30,7	31,8±6,8 95% ДИ/СІ: 29,2–34,3	0,045*
Потребление соли (>5 г/сут), n (%) <i>Salt intake (>5 g/day), n (%)</i>	23 (63,9%)	13 (36,1%)	0,82
Избыточная масса тела (ИМТ>24,9), n (%) <i>Overweight (BMI>24.9), n (%)</i>	49 (65,3%)	26 (34,7%)	0,92

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; II – гомозиготный дикий (здоровый) генотип; ID – гетерозиготный генотип; DD – гомозиготный генотип по полиморфному аллелю D; I – суммарное количество аллелей I; D – суммарное количество полиморфных аллелей D; DD+ID – носители полиморфного аллеля D.

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. M, mean; SD, standard deviation; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI, body mass index; II, number of patients with the wild-type genotype; ID, number of patients with the heterozygous genotype; DD, number of patients with the homozygous genotype for the polymorphic D allele; I, total number of I alleles in the study cohort; D, total number of polymorphic D alleles in the study cohort; DD+ID, number of patients carrying the polymorphic D allele.

* Statistically significant ($p < 0.05$).

СД2, полиморфный аллель D) относительно достижения/недостижения целевых значений АД использовали точный критерий Фишера (табл. 3).

В исследуемой когорте пол пациентов, статус курения, избыточная масса тела и наличие СД2 не имели статистически значимого влияния на частоту достижения пациентами целевых значений АД после применения иАПФ ($p > 0,05$ для всех сравнений). Расчет V Крамера для этих переменных показал незначительную

и слабую связь с исходом лечения, что позволило рассматривать представленные конфаундеры как возможные сопутствующие факторы, но не как определяющие детерминанты эффективности терапии иАПФ в рамках данной выборки ($n=90$). Для избыточного потребления соли (>5 г/сут) и наличия полиморфного аллеля D гена ACE выявлена статистически значимая связь с недостижением целевых значений АД ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Величина V Крамера (проанализированная согласно рекомендациям

Таблица 2. Результаты проверки на нормальность распределения исследуемых показателей у пациентов, генотипированных по ACE (rs1799752)

Table 2. Results of normality testing for the studied parameters in patients genotyped for ACE (rs1799752)

Параметр <i>Parameter</i>	Критерии нормальности распределения <i>Normality criteria</i>				Вывод о распределении <i>Distribution conclusion</i>
	Критерий Колмо- горова–Смирнова <i>Kolmogorov–Smirnov test (n>50)</i>	Асимметрия <i>Skewness (n<200)</i>	Экссесс <i>Kurtosis (n<200)</i>	Анализ гистограммы <i>Histogram analysis</i>	
Возраст <i>Age</i>	0,11*	Z= -0,80 <1,96*	Z=0,26<1,96*	Один холм с симметрич- ными склонами, график «коло- колообразной» формы <i>Unimodal, symmetric, bell- shaped histogram</i>	Распределение нормальное <i>Normal distribution</i>
Индекс массы тела <i>Body mass index</i>	0,20*	Z=2,28>1,96	Z= -0,48 <1,96*		
Систолическое артериальное давление <i>Systolic blood pressure</i>	0,15*	Z= -0,13 <1,96*	Z= -2,58 >1,96		
Диастолическое артериальное давление <i>Diastolic blood pressure</i>	0,24*	Z=0,46<1,96*	Z= -2,18 >1,96		

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

* Параметр отвечает критериям нормальности распределения.

* The parameter meets the normality criteria.

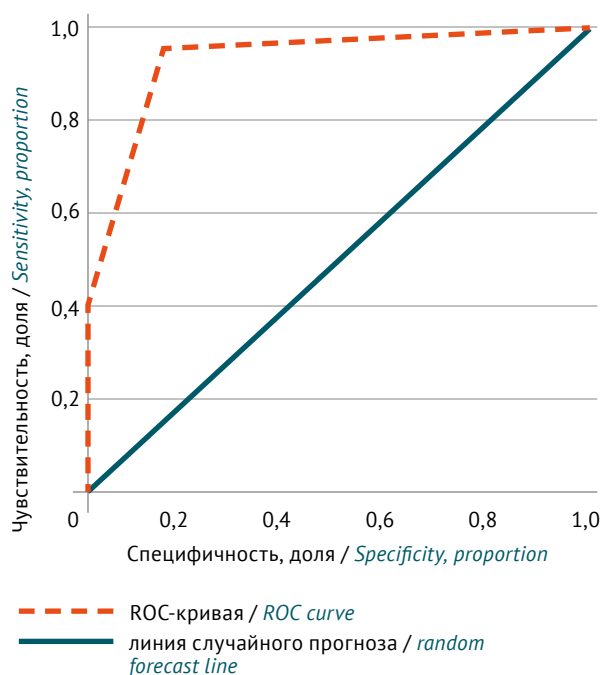


Рисунок 1. ROC-кривая оценки прогностической значимости количества полиморфных аллелей D в генотипе ACE при прогнозировании неэффективности снижения артериального давления ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

Figure 1. ROC curve for assessing the predictive significance of the number of polymorphic D alleles in the ACE genotype for nonresponse to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in lowering blood pressure

L.M. Rea и R.A. Parker⁵) указывает на заметную, хотя и не сильную, ассоциацию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой когорте пациентов с АГ, находящихся на амбулаторном лечении, носительство аллеля D гена ACE (rs1799752) было ассоциировано с повышенной вероятностью недостижения целевого АД (ОШ=10,7; 95% ДИ: 4,6–24,7; $p<0,001$). Биологической основой выявленной ассоциации может быть связь генотипа DD с повышенной экспрессией и активностью АПФ [9, 10], что, вероятно, требует более полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для достижения антигипертензивного эффекта. Полученные данные согласуются с результатами фармакогенетических исследований, в которых показано, что делеция гена ACE может модифицировать ответ на терапию иАПФ [12–14], а также с выводами систематического обзора [15], где отмечена потенциальная связь ACE I/D с вариабельностью ответа на применение иАПФ.

В исследовании F. Heidari и соавт. (2015) на фоне 24-недельной терапии иАПФ было отмечено выраженное снижение САД (II – $3,0\pm 0,2$ мм рт. ст., ID – $4,1\pm 3,3$ мм рт. ст., DD – $18,5\pm 8,1$ мм рт. ст., $p=0,0001$) и ДАД (II – $0,11\pm 6,1$ мм рт. ст., ID – $9,1\pm 3,5$ мм рт. ст., DD – $15,29\pm 7,1$ мм рт. ст., $p=0,0001$) у пациентов

⁵ Rea LM, Parker RA. Designing and conducting survey research: a comprehensive guide. San Francisco: Jossey-Bass; 1992.

Таблица 3. Ассоциация потенциальных конфаундеров с достижением целевых значений артериального давления у пациентов после применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), оценка с использованием точного критерия Фишера

Table 3. Association of potential confounders with achievement of target blood pressure after treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), assessed by Fisher's exact test

Конфаундеры <i>Confounders</i>	Оценка связи V Крамера <i>Evaluation of Cramer's V association</i>	Пациенты после терапии иАПФ, чел. <i>Patients treated with ACE inhibitor, n</i>		Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
		Артериальное давление ≥140/90 мм рт. ст. <i>Blood pressure ≥140/90 mm Hg n=51</i>	Артериальное давление <140/90 мм рт. ст. <i>Blood pressure <140/90 mm Hg n=39</i>	
Женщины (n=31) <i>Women (n=31)</i>	0,02	18	13	0,85
Мужчины (n=59) <i>Men (n=59)</i>		33	26	
Курение (n=30) <i>Smoking (n=30)</i>	0,048	16	14	0,66
Избыточная масса тела (индекс массы тела >24,9) (n=75) <i>Overweight (body mass index >24.9) (n=75)</i>	0,03	42	33	0,77
Избыточное потребление соли (>5 г/сут) (n=36) <i>Excessive salt intake (>5 g/day) (n=36)</i>	0,26	26	10	0,018*
Сахарный диабет 2 типа (n=22) <i>Type 2 diabetes mellitus (n=22)</i>	0,08	14	8	0,47
Полиморфный аллель D (n=55) <i>Polymorphic D allele (n=55)</i>	0,86	50	5	<0,001*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * Различия статистически значимы (p<0,05).

Note. * Statistically significant (p<0.05).

с генотипом DD [14]. Данные популяционного исследования свидетельствуют о том, что наличие полиморфного генотипа DD ассоциировано с более выраженным ответом на терапию иАПФ и подтверждаются выводами систематического обзора [15]. В обзоре 25 исследований (2013–2023 гг.) [12] показано, что у пациентов с генотипом DD наиболее часто отмечали снижение эффективности терапии иАПФ в отличие от пациентов с генотипом II и ID. Результаты проспективного клинического исследования [13] показали, что при наличии полиморфного аллеля D в генотипе повышенная доза иАПФ позволяет нивелировать риски смертности и трансплантации сердца у пациентов с систолической дисфункцией сердца. Авторы отмечают, что при приеме низких доз иАПФ шансы выживаемости пациентов уменьшались в зависимости от количества полиморфных аллелей D (через 1 год – II→ID→DD: 86%→77%→71%; через 2 года: II→ID→DD: 79%→66%→59%, p=0,032).

По данным ряда исследований, частоты генотипов полиморфизма ACE I/D (rs1799752) значимо различаются между этническими группами в Российской Федерации [16]. Доля аллеля D у русских составляет 50–60%, тогда как у бурятов 38%, якутов 46,9%, шорцев 33% (ниже, что ближе к азиатскому типу) [17–19], что следует учитывать при терапии иАПФ.

Неоднородность данных (различия в частотах аллелей, клинической структуре выборок и популяционно-специфичных факторах среды) и отсутствие единой методологии оценки терапии иАПФ затрудняют интерпретацию и указывают на необходимость дальнейшего фармакогенетического изучения эффективности иАПФ [20].

ROC-анализ показал потенциальную прогностическую значимость числа полиморфных аллелей D при оценке вероятности недостижения целевых значений АД. Переменная «число аллелей D» имеет дискретный характер (три уровня). Также следует учитывать небольшое количество участников исследования (n=90), вместе это мо-

жет приводить к завышенной оценке площади под ROC-кривой и широкому 95% ДИ. В связи с этим полученные показатели AUC, чувствительности и специфичности требуют подтверждения на более крупных и разнородных выборках пациентов. Международная база данных фармакогенетических исследований ClinPGx⁶ относит полиморфизм (rs1799752) к уровню доказательности 2А и 3 (от умеренной подтвержденной до ограниченной/предварительной ассоциации «ген-препарат»), что свидетельствует о необходимости проведения проспективных многоцентровых фармакогенетических исследований.

В исследуемой выборке пациентов единственным модифицируемым фактором риска, показавшим значимую связь с эффективностью терапии иАПФ, оказалось избыточное потребление соли. Высокое потребление соли может снижать эффективность иАПФ за счет увеличения объема циркулирующей крови и сердечного выброса; смещения баланса натрий-зависимых механизмов регуляции АД в сторону сохранения гипертензии, а также активации альтернативных прессорных путей, включая симпатoadrenalовую систему и эндотелиальные механизмы [21, 22]. Обнаруженная в исследовании умеренная сила связи (V Крамера 0,26) свидетельствует о том, что влияние соли клинически значимо, но не является единственным фактором, определяющим эффективность лечения.

Не было выявлено статистически значимой ассоциации между частотой достижения целевых значений АД на фоне 4-недельного приема иАПФ и такими факторами риска, как возраст, пол пациентов, курение, избыточная масса тела и наличие СД2. Полученные результаты во многом противоречат данным ранее опубликованных исследований, в которых данные параметры рассматривались как значимые предикторы ответа на антигипертензивную терапию. Так, в исследовании G. Тосси и соавт. (2020), проведенном в условиях реальной клинической практики, пациенты, получавшие антигипертензивную монотерапию иАПФ, редко (12,7%) достигали целевых значений АД [23]. При этом добавление других классов антигипертензивных средств к терапии статистически значимо увеличивало шансы достижения целевого значения АД (18,2% при двойной комбинации, т.е. применении двух антигипертензивных препаратов разных классов; 22,2% при тройной комбинации). В исследованиях А. Kiselev и соавт. [24] и В. Hitij и соавт.

[25] показана связь возраста, пола и избыточной массы тела с более низкой частотой контроля АД. Следует отметить, что в большинстве исследований анализировались более длительные и комбинированные схемы антигипертензивной терапии, а также более клинически разнородные выборки пациентов, чем в данном исследовании, что ограничивает прямое сопоставление результатов.

В настоящем исследовании наличие СД2 не было ассоциировано с частотой достижения целевых значений АД на фоне терапии иАПФ. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом особенностей исследуемой выборки. У пациентов с СД2 иАПФ являются препаратами выбора благодаря нефро- и кардиопротективным эффектам блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом часть пациентов ($n=22$) дополнительно получала терапию метформином, способную косвенно влиять на сосудистые и метаболические параметры [26]. Ограниченная продолжительность наблюдения, отсутствие длительного предшествующего антигипертензивного лечения и сопутствующих осложнений СД2 могли снижать выраженность различий между исследуемыми группами и, как следствие, привести к отсутствию связи с недостижением целевого АД.

Полученные данные требуют многоцентровой проверки перед имплементацией на группы пациентов с ССЗ. Проведенные в разных странах исследования свидетельствуют о разнородности данных.

Ограничения исследования

Исследование проведено в формате нерандомизированного пилотного проекта без группы сравнения, что ограничивает возможность полного контроля систематических ошибок. В связи с небольшим объемом выборки ($n=90$) результаты представлены в абсолютных числах, процентное соотношение рассчитано не было. К дополнительному ограничению следует отнести объединение в одну аналитическую группу пациентов, принимающих разные препараты группы иАПФ, фармакокинетические и фармакодинамические особенности которых могут по-разному влиять на выраженность антигипертензивного эффекта. Оценка достижения целевых значений АД основана на данных амбулаторных измерений, зафиксированных в ЛПУ, при этом не учитывали данные самостоятельно-

⁶ <https://www.clinpgx.org/>

го мониторинга, проведенного пациентами вне медицинской организации, что могло повлиять на точность оценки исхода. Длительность наблюдения составила 4 недели, что позволяет судить преимущественно о начальном гипотензивном эффекте, но является недостаточным для оценки устойчивости контроля АД и долгосрочной эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном пилотном исследовании недостижение целевых значений АД ($p < 0,001$) на фоне 4-недельной терапии иАПФ у пациентов с диагностированной впервые АГ было статистически значимо связано с носительством аллеля D гена ACE (I/D, rs1799752). Результаты ROC-анализа показали потенциальную прогностическую значимость увеличения количества аллелей D в отношении недостижения целевого АД в исследуемой выборке, однако полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая пилотный характер исследования и ограниченный объем выборки пациентов.

Среди проанализированных сопутствующих факторов значимая ассоциация с недостижени-

ем целевых значений АД выявлена для избыточного потребления соли (>5 г/сут). Пол, курение, избыточная масса тела и наличие СД2 в рамках данного пилотного исследования не показали статистически значимой связи ($p < 0,05$) с эффективностью терапии иАПФ, что может быть обусловлено ограниченным объемом выборки и ее однородностью.

Результаты исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена ACE (I/D, rs1799752) в качестве потенциального дополнительного маркера недостаточного ответа на терапию иАПФ в сочетании с оценкой модифицируемых факторов риска. Отсутствие валидированных механизмов титрования дозы и выбора альтернативного препарата на основе генотипа не позволяет в настоящее время рекомендовать его для рутинной клинической практики. Полученные данные следует рассматривать как предварительные. Для подтверждения выявленных ассоциаций и уточнения прогностической ценности аллеля D необходимы более крупные многоцентровые исследования с включением разнородных групп пациентов и стандартизованными критериями оценки ответа на терапию иАПФ.

Литература / References

1. Kohli S, Kumar R, Gupta M, et al. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension. *Heart Asia*. 2016;8(1):83–9. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010723>
2. Krishnan R, Sekhar P, Srinivasan AR, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis*. 2016;3(2):159–63. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.03.001>
3. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, Parchwani T. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752 (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(1):18–28. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00927-0>
4. Dhanachandra Singh K, Raman KV, Devi TR, et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: A case-control study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:538053. <https://doi.org/10.1155/2014/538053>
5. Smallwood A, Akam E, Hunter DJ, et al. Association between ACE (I/D) polymorphism and essential hypertension (EH): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2026;23(3):397. <https://doi.org/10.3390/ijerph23030397>
6. Shanmuganathan R, Kumaresan R, Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *J Postgrad Med*. 2015;61(4):230–4. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.166510>
7. Yousif A, Ahmed E, Shafik NM, et al. Clinical utility of amplification refractory mutation system-based PCR and mutation-specific PCR for precise and rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1-rs4646996 D>I) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2-rs4240157T>C) gene variations in coronary artery disease and their strong association with its disease susceptibility and progression. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1321. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061321>
8. Melake, A, Berhane, N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population. *Frontiers Neurol*. 2023;14:1093993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1093993>
9. Gard PR. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: A snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(2):145–57. PMID: 21537387
10. Kutumova E, Kovaleva A, Sharipov R, et al. Mathematical modelling of the influence of ACE I/D polymorphism on blood pressure and antihypertensive therapy. *Heliyon*. 2024;10(9):e29988. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29988>
11. Petkeviciene J, Klumbiene J, Kriaucioniene V, et al. Physical, behavioural and genetic predictors of adult hypertension: the findings of the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109974>
12. Handani DAS, Ikawati Z, Hermawan A. The role of angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism in hypertension and ACE inhibitor therapy: A narrative review. *IJPTher*. 2023;4(3). <https://doi.org/10.22146/ijpther.8281>
13. McNamara D, 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;44(10):2019–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.048>
14. Heidari F, Vasudevan R, Ali S, et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):872–9. <https://doi.org/10.1177/1470320314538878>
15. Scharplatz M, Puhan M, Steurer J, et al. Does the Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism mod-

- ify the response to ACE inhibitor therapy? – A systematic review. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005;6(1):16. <https://doi.org/10.1186/1468-6708-6-16>
16. Тимашева ЯР, Герасимова КА, Туктарова ИА и др. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(1):33–45. Timasheva YR, Gerasimova KA, Tuktarova IA, et al. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial Hypertension.* 2022;28(1):33–45 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45>
 17. Хитринская ИЮ, Степанов ВА, Пузырев ВП. Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях. *Генетика.* 2001;37(11):1553–8. Khitrinskaya IYu, Stepanov VA, Puzyrev VP. Analysis of the Alu polymorphism in the Buryat populations. *Russ J Genet.* 2001;37(11):1306–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.1023/A:1012517427627>
 18. Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, et al. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01464-7>
 19. Soloveva DS, Balanovskaia EV, Kuznetsova MA, et al. The Russian gene pool: The gene geography of Alu-insertions (ACE, APOA1, B65, PV92 TRA25). *Mol Biol (Mosk).* 2010;44(3):447–55. <https://doi.org/10.1134/S0026893310030064>
 20. Schelleman H, Stricker BH, De Boer A, et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs.* 2004;64(16):1801–16. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464160-00006>
 21. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, et al. Sodium intake and hypertension. *Nutrients.* 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>
 22. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension.* 2016;68(3):e7–e46. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000047>
 23. Tocci G, Presta V, Citoni B, et al. Blood pressure target achievement under monotherapy: A real-life appraisal. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2020;27:587–96. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00420-y>
 24. Kiselev A, Posnenkova O, Belova O, et al. Impact of Clinical factors on the achievement of target blood pressure in hypertensive patients from Ivanovo region of Russia. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2017;24:425–35. <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0227-y>
 25. Hitij B, Gaciong Z, Simić D, et al. Differences in sex and age response to single pill combination based antihypertensive therapy reflecting in blood pressure and arterial stiffness. *Journal of Hypertension.* 2024;43:387–96. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003901>
 26. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Комарова О.В.* – концепция исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Кантемирова Б.И.* – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Романова А.Н.* – написание текста рукописи; *Горшков Д.А.* – сбор и анализ данных литературы.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2024 № 11).

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Komarova* conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Bela I. Kantemirova* formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Alexandra N. Romanova* drafted the manuscript. *Dmitriy A. Gorshkov* collected and analyzed literature data.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Astrakhan State Medical University (meeting minutes No. 11 dated December 25, 2024).

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Комарова Ольга Владимировна / Olga V. Komarova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-0932>

Кантемирова Бэла Исмаиловна, д-р мед. наук, профессор / **Bela I. Kantemirova**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Романова Александра Николаевна / Alexandra N. Romanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Горшков Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, доцент / **Dmitriy A. Gorshkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6263-4467>

Поступила 04.12.2025

После доработки 17.04.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received December 4, 2025

Revised April 17, 2026

Accepted June 9, 2026