

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ПІД ВПЛИВОМ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ

©Р. В. Гніздюх, В. В. Шманько

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

**РЕЗЮМЕ.** Вплив взаємозв'язку генетичних факторів і зовнішніх впливів на перебіг артеріальної гіпертензії залишається актуальною проблемою сьогодення.

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном у хворих на артеріальну гіпертензію із поліморфізмом генів на структурно-функціональний стан серця.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 86 пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Структурно-функціональний стан серця вивчали на апараті Acuson Sequoia 512 за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з ехокардіографії. Дослідження алельного поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу та Т786С – промотора гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів.

**Результати.** Після 6-місячного лікування із застосуванням фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном у хворих на артеріальну гіпертензію достовірно покращилися показники ТЗСЛШ, iММЛШ, розмір ЛП, а також зменшилася діастолічна дисфункція у хворих із генотипом АС гена AGTR1 у порівнянні з показниками до лікування. Також вірогідно зменшилися розміри ЛП та iММЛШ у пацієнтів з СС генотипом цього ж гена. Застосування фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном сприяло вірогідному зменшенню ТЗСЛШ, iММЛШ та розміру ЛП у носіїв СС генотипу обох досліджуваних генів. Достовірне зменшення ТМШП, iММЛШ та ЛП спостерігали у гетерозигот гена AGTR1. У пацієнтів з генотипом ТТ гена eNOS вірогідно зменшилась ТМШП, а у носіїв СТ генотипу цього ж гена достовірно зменшився розмір ЛП.

**Висновки.** Застосування фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном протягом 6 місяців у хворих на артеріальну гіпертензію сприяє достовірному покращенню структурно-функціонального стану серця у носіїв С алеля (АС+СС генотип) гена AGTR1, тоді як у хворих з поліморфізмом Т786С гена eNOS застосування цієї комбінації не приводить до вірогідних змін УЗД серця. Використання фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном сприяє достовірному покращенню показників структурно-функціонального стану серця у пацієнтів із наявністю С алеля гена AGTR1 та eNOS, а також зменшенню товщини задньої стінки лівого шлуночка у гомозигот за Т алелем гена eNOS.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія; генний поліморфізм; валсартан; олмесартан; амлодипін.

**Вступ.** На сьогодні серцево-судинні захворювання та їх ускладнення посідають перше місце у структурі смертності та інвалідизації населення. Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) – це найпоширеніше хронічне неінфекційне захворювання, яке є провідним фактором кардіоваскулярного ризику [1, 2]. Як свідчать дані статистики, близько 31 % дорослого населення планети страждає від проявів підвищеного артеріального тиску [3, 4].

Пандемічний характер АГ значною мірою зумовлений способом життя населення, однак прояв впливу факторів зовнішнього середовища залежить від геному окремого індивідуума. Важливу роль в ініціації розвитку АГ відіграють генетичні чинники, тому проблема впливу поліморфізму певних генів на рівень артеріального тиску залишається в фокусі уваги науковців протягом останніх років [5, 6]. Одним із ключових патогенетичних механізмів регуляції АТ є ренін-ангіотензин-альдостеронова система, при функціонуванні якої

утворюється потужний вазопресор, ангіотензин II. У подальшому цей поліпептид з'єднується з рецептором ангіотензину II 1-го та 2-го типів, що викликає звуження судин і підвищення АТ. Утворення рецепторів ангіотензину II 1-го типу є продуктом експресії гена рецептора ангіотензину II 1-го типу (AGTR1). На сьогодні відомо понад 16 поліморфізмів цього гена, одним з яких є А1166С [7]. Ще однією важливою складовою у регуляції тиску судин є оксид азоту (NO), який має виражені вазодилататорні властивості [8]. Його концентрація та активність у периферичній крові регулюється геном ендотеліальної NO синтази (eNOS) [9]. Численні наукові дослідження показали, що поліморфізм Т786С гена eNOS є предиктором несприятливого перебігу АГ та високого ризику серцево-судинних подій [10, 11].

Проблема лікування АГ все ще залишається до кінця не вирішеною. У більшості випадків призначення антигіпертензивної терапії має емпіричний характер, а при такому підході значна частина

пацієнтів не досягає цільового рівня АТ, а також існує ризик виникнення серйозних побічних реакцій. Тому очевидним є факт, що дослідження, які демонструють особливості перебігу АГ і чутливість до антигіпертензивної терапії з урахуванням поліморфізму певних генів, є актуальними і доцільними [12, 13].

**Мета.** З'ясувати вплив фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном у хворих на артеріальну гіпертензію із поліморфізмом А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу та Т786С-промотора гена ендотеліальної NO-синтази на структурно-функціональний стан серця.

**Матеріал і методи дослідження.** Ми обстежили 86 пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, які перебували на обстеженні і лікуванні у терапевтичному відділенні Козівської ЦРЛ. Хворі були віком від 45 до 76 років (47 (55 %) жінок і 39 (45 %) чоловіків). Середній вік становив  $(61,35 \pm 13,3)$  років. Група контролю складалась з 30 осіб без ознак АГ.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до наказів МОЗ України № 54 і 384 та Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ на підставі анамнестичних даних, скарг, даних фізикального та клініко-інструментального обстежень [10]. Критерієм включення в дослідження була наявність артеріальної гіпертензії 2–3 ступенів.

У дослідження не включали пацієнтів з інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, вторинною артеріальною гіпертензією, вродженими або набутими вадами серця, порушеннями ритму та провідності, серцевою недостатністю III–IV функціональних класів за NYHA, хронічним обструктивним захворюванням легень, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, онкологічними та психічними захворюваннями.

Залежно від призначеного комплексного медикаментозного лікування пацієнтів було поділено шляхом рандомізації на дві групи. До першої групи увійшли 43 особи, які приймали препарат з фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном. До другої групи – 43 пацієнти, у комплексну схему лікування яких був включений лікарський засіб на основі фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном.

Структурно-функціональний стан серця вивчали на апараті Acuson Sequoia 512 за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з ехокаріографії [10, 11]. За допомогою УЗД серця визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП), розмір лівого передсердя

(ЛП). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за допомогою лінійних розмірів, з подальшим розрахунком індексу ММ ЛШ (iMM ЛШ) за формулою Penn Convention. За показником фракції викиду (ФВ) оцінювали стан систолічної функції ЛШ. Діастолічну дисфункцію лівого шлуночка оцінювали в усіх хворих шляхом доплерехокардіографії, до уваги брали максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього (А, см/с) діастолічного наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А у.о.). Ознакою діастолічних порушень вважали значення відношення Е/А менше ніж 1 у.о.

Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали відповідно до вітчизняних та європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії [10, 11].

Методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів проводили дослідження алельного поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу та Т786С – промотора гена eNOS з використанням наборів реактивів SNP-ЕКСПРЕС (ТОВ НВФ «Літех», РФ). Частоту розподілу поліморфних генів у популяції перевіряли відповідно до закону генетичної рівноваги Харді–Вайнберга.

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та наказу МОЗ України «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. Від усіх пацієнтів отримана письмова інформована згода на проведення дослідження.

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою пакета програми Statistica 10 («Statsoft», США) та пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Визначали середнє арифметичне значення (М) та його похибку (m). Перевірку розподілу вибірок на нормальність здійснювали за критерієм Шапіро – Уїлка. Достовірність змін середніх величин результатів дослідження між групами розраховували за t-критерієм Стюдента при нормальному розподілі незалежних вибірок. Статистично значущими вважали відмінності при достовірності  $p < 0,05$  [12].

**Результати й обговорення.** Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ до та після лікування із застосуванням фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном залежно від поліморфізму досліджуваних генів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном залежно від поліморфізму генів AGTR1 (A1166C) та eNOS (T786C) (M±m)

Гени	Генотипи, n=89		Величина показника (M±m) у пацієнтів залежно від поліморфізму генів					
			ФВ, %	ТЗС ЛШ, см	ТМШП, см	ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	ЛП, см	Е/А, ум. од.
Контроль (n=30)			66,2±2,4	0,8±0,1	0,9±0,1	113,4±8,3	3,2±0,1	1,3±0,1
1 група (валсартан/амлодипін)								
AGTR1	AA (n=9)	до лікування	66,7±1,9	1,1±0,03	1,16±0,07	135,6±6,7	3,8±0,09	1,14±0,07
		після лікування	69±3,5	0,95±0,07	1,06±0,05	120,8±7,4	3,5±0,13	1,27±0,06
	AC (n=19)	до лікування	62,1±3,8	1,2±0,02	1,23±0,07	156,9±7,7	4,2±0,09	0,9±0,06
		після лікування	65,7±4,3	1,1±0,03 (p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01)	1,1±0,09	133,5±7,3 (p <sub>1</sub> <0,03)	3,7±0,1 (p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001)	1,15±0,09 (p <sub>1</sub> <0,02)
	CC (n=15)	до лікування	58,3±4,1	1,3±0,08	1,2±0,06	160,9±7,6	4,6±0,15	0,88±0,06
		після лікування	61,7±4,3	1,1±0,07 (p<0,01)	1,12±0,08	135,8±6,6 (p<0,04; p <sub>1</sub> <0,01)	3,9±0,2 (p<0,003; p <sub>1</sub> <0,009)	0,94±0,1 (p<0,01)
eNOS	TT (n=13)	до лікування	64,6±3,8	1,18±0,08	1,16±0,06	152,7±15,7	4,1±0,34	1,0±0,13
		після лікування	65,5±4,1	1,05±0,09	1,07±0,07	127,85±9,4	3,7±0,16 (p<0,01)	1,14±0,14
	TC (n=16)	до лікування	62,8±2,9	1,2±0,07	1,2±0,07	151,9±11,4	4,3±0,3	0,92±0,12
		після лікування	65,7±4,3	1,05±0,07 (p<0,04)	1,1±0,07	133,9±7,9	3,7±0,22 (p<0,04)	1,13±0,16
	CC (n=14)	до лікування	57,8±4,7	1,2±0,09	1,2±0,06	157,1±9,1	4,4±0,3	0,92±0,08
		після лікування	63,7±6,1	1,1±0,06 (p<0,01)	1,1±0,09	132,6±9,2	3,8±0,2 (p<0,01)	1,04±0,16

Примітка. p – різниця показників достовірна у порівнянні з групою контролю; p<sub>1</sub> – різниця показників достовірна у порівнянні з показником до лікування.

Аналізуючи дані УЗД серця ми з'ясували, що у носіїв AC генотипу гена AGTR1 ТЗСЛШ після лікування фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном протягом 6 місяців вірогідно зменшилась і становила (1,1±0,03) см (p<0,01). У пацієнтів з генотипом CC ТЗСЛШ після лікування становила (1,1±0,07) см і достовірно відрізнялася, порівняно з групою контролю (p<0,01). У хворих-носіїв С-алеля (ТС+СС генотип) гена eNOS ТЗСЛШ після лікування достовірно зменшилась, порівняно з групою контролю, і становила (1,05±0,07) см (p<0,04) та (1,1±0,06) см (p<0,01) відповідно. Під впливом антигіпертензивної терапії із застосуванням фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном ми спостерігали зменшення ІММ ЛШ та розміру ЛП у носіїв С алеля гена AGTR1. Так, у хворих з генотипом AC ІММ ЛШ зменшився на 15 % і становив (133,5±7,3) г/м<sup>2</sup> (p<0,03), а розмір ЛП став меншим на 12 % і складав (3,7±0,1) см (p<0,001). У носіїв CC генотипу ІММ ЛШ після лікування становив (135,8±6,6) г/м<sup>2</sup> (p<0,01), що на 15,6 % менше, ніж до лікування, а розмір ЛП зменшився на 15,3 % і дорівнював (3,9±0,2) см (p<0,009). Достовірне зменшення діастолічної дисфункції, порівняно з показником до лікування, було зафіксовано у носіїв AC генотипу гена AGTR1 (p<0,02), а також у носіїв

CC генотипу співвідношення Е/А після лікування збільшилось і становило (0,94±0,1) ум. од. та достовірно відрізнялося у порівнянні з групою контролю (p<0,01).

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ до та після лікування із застосуванням фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном залежно від поліморфізму досліджуваних генів наведено у таблиці 2.

Лікування фіксованою комбінацією олмесартану з амлодипіном сприяло достовірному зменшенню ТЗСЛШ у носіїв AC генотипу гена AGTR1 та TC генотипу гена eNOS на 10 % (p<0,02) і 11,7 % (p<0,04) відповідно, порівняно з групою контролю. У гомозигот за С алелем обох досліджуваних генів після лікування спостерігалось вірогідне зменшення ТЗСЛШ, порівняно з показником до лікування. Так, у пацієнтів-носіїв CC генотипу гена AGTR1 ТЗСЛШ зменшилась на 17,7 % і становила (1,07±0,04) см (p<0,001), а у носіїв CC генотипу гена eNOS – на 17 % і становила (1,08±0,06) см (p<0,001). Після проведеного лікування із застосуванням препарату з фіксованою комбінацією олмесартану з амлодипіном ми виявили достовірне зменшення ТМШП у носіїв AC генотипу гена AGTR1 на 13 % (p<0,03), а у носіїв TT генотипу гена eNOS – на

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування фіксованою комбінацією олмесартану з амлодипіном залежно від поліморфізму генів AGTR1 (A1166C) та eNOS (T786C) (M±m)

Гени	Генотипи, n=89		Величина показника (M±m) у пацієнтів залежно від поліморфізму генів					
			ФВ, %	ТЗС ЛШ, см	ТМШП, см	ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	ЛП, см	Е/А, ум. од.
Контроль (n=30)			66,2±2,4	0,8±0,1	0,9±0,1	113,4±8,3	3,2±0,1	1,3±0,1
2 група (олмесартан/амлодипін)								
AGTR1	AA (n=9)	до лікування	65,5±2,8	1,1±0,07	1,17±0,04	134,5±13	3,7±0,09	1,17±0,08
		після лікування	68±3,8	0,9±0,06	1,05±0,05	117,9±12,5	3,4±0,07	1,3±0,1
	AC (n=19)	до лікування	62,5±4,0	1,2±0,06	1,23±0,06	158,0±7,1	4,2±0,07	0,9±0,07
		після лікування	66,4±5,1	1,08±0,07 (p<0,02)	1,07±0,04 (p <sub>1</sub> <0,03)	131,5±8,6 (p <sub>1</sub> <0,02)	3,6±0,07 (p<0,002; p <sub>1</sub> <0,001)	1,1±0,08
	CC (n=15)	до лікування	58,0±2,7	1,3±0,07	1,22±0,06	162,0±6,7	4,6±0,2	0,88±0,07
		після лікування	62,1±3,4	1,07±0,04 (p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001)	1,12±0,07	132,8±5,7 (p <sub>1</sub> <0,002)	3,8±0,2 (p<0,01; p <sub>1</sub> <0,008)	0,95±0,09 (p<0,01)
eNOS	TT (n=11)	до лікування	64,2±3,3	1,2±0,1	1,2±0,04	141±15,6	3,9±0,4	1,1±0,2
		після лікування	67±3,9	0,96±0,09	1,05±0,05 (p <sub>1</sub> <0,03)	124,3±12,5	3,5±0,2	1,26±0,2
	TC (n=15)	до лікування	62,7±3,3	1,2±0,04	1,2±0,07	158,7±10,8	4,2±0,2	0,9±0,09
		після лікування	66,3±6,1	1,06±0,08 (p<0,04)	1,08±0,05	128,8±11,6	3,6±0,2 (p <sub>1</sub> <0,04)	1,1±0,1
	CC (n=17)	до лікування	58,9±4,5	1,3±0,06	1,2±0,05	159,5±6,9	4,9±0,3	0,9±0,07
		після лікування	63,1±3,4	1,08±0,06 (p<0,02; p <sub>1</sub> <0,01)	1,1±0,07	132,5±6,1 (p <sub>1</sub> <0,006)	3,7±0,2 (p<0,03; p <sub>1</sub> <0,002)	1,0±0,1 (p<0,03)

Примітка. p – різниця показників достовірна у порівнянні з групою контролю; p<sub>1</sub> – різниця показників достовірна у порівнянні з показником до лікування.

12,5 % (p<0,03). Установлено, що на фоні лікування відбулося достовірне зниження ІММ ЛШ у носіїв AC та CC генотипів гена AGTR1 на 16,8 % (p<0,02) і 18 % (p<0,002) відповідно. Також ІММ ЛШ зменшився на 16,9 % у гомозигот за C алелем гена eNOS у порівнянні з показником до лікування (p<0,006). Після лікування фіксованою комбінацією олмесартану з амлодипіном протягом 6 місяців ми спостерігали зменшення розмірів ЛП у носіїв AC та CC генотипів гена AGTR1 на 14,3 % (p<0,001) і 17,4 % (p<0,008) відповідно, а також у носіїв TC та CC генотипів гена eNOS на 14,3 % (p<0,04) і 24,5 % (0,002) відповідно. При аналізі діастолічної функції з'ясувалося, що співвідношення Е/А збільшилося у носіїв CC генотипу гена AGTR1 на 8 % (p<0,03), а у носіїв CC генотипу гена eNOS – на 11,1 % (p<0,03) у порівнянні з групою контролю.

На сьогодні дані щодо впливу поліморфізму A1166C гена AGTR1 на структурно-функціональний стан серця досить суперечливі. Так, за даними дослідження Y. Jin et al., у носіїв CC генотипу доведена вірогідна асоціація з розвитком структурних змін серця, порівняно з носіями А алеля [14], що узгоджується із результатами отримани-

ми, у нашій роботі. Проте в іншому дослідженні, яке було проведено у американській популяції, такого взаємозв'язку виявлено не було [15]. Можна припустити, що різні результати досліджень зумовлені тим, що вони проводились у різних популяціях. За даними літератури, із збільшенням поширеності поліморфізму A1166C гена AGTR1 пов'язана недостатня ефективність антигіпертензивної терапії, що слід враховувати при корекції лікування [16, 17].

У нашому дослідженні алель С гена eNOS асоціювався з більш вираженими структурно-функціональними змінами серця. Цей факт можна пов'язати із пригніченням експресії гена eNOS і, відповідно, зниженням продукції оксиду азоту. Зв'язок між поліморфізмом гена eNOS і структурними змінами міокарда був вивчений у різних популяціях, а результати таких досліджень мали суттєві відмінності. Вивчення поліморфізму eNOS у кавказькій популяції показало, що алель С асоціюється із зниженою ендотелійзалежною периферичною вазодилатацією, що може бути можливим механізмом розвитку гіпертрофії лівого шлуночка [18]. У дослідженні Zhu, Haidong, et al. оцінювали вплив трьох поліморфізмів гена eNOS на розвиток структурних

змін серця, проте жодного зв'язку виявлено не було [19]. Отримані нами результати узгоджуються з результатами, які були виявлені у бразильській популяції, де носійство С алеля асоціювалося з розвитком гіпертрофії та збільшенням маси міокарда лівого шлуночка [20].

**Висновки.** 1. Застосування фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном протягом 6 місяців у хворих на артеріальну гіпертензію жителів Тернопільської області з поліморфізмом А1166С гена AGTR1 сприяє достовірному покращенню структурно-функціонального стану серця у носіїв С алеля (АС+СС генотип), тоді як у хворих з поліморфізмом Т786С гена eNOS застосування цієї комбінації не приводить до вірогідного покращення структурно-функціонального стану серця.

2. Доведено, що застосування фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном у хворих на ар-

теріальну гіпертензію жителів Тернопільської області сприяє достовірному покращенню показників структурно-функціонального стану серця в пацієнтів, у яких виявлено генотип із наявністю С алеля гена AGTR1 та eNOS, а також зменшенню товщини задньої стінки лівого шлуночка у гомозигот за Т алелем гена eNOS.

3. За впливом на структурно-функціональний стан серця комбінація олмесартану з амлодипіном виявилась кращою, порівняно з комбінацією валсартану з амлодипіном, особливо у носіїв СС генотипу гена eNOS та подібною у носіїв АС та СС генотипу гена AGTR1.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження алельного поліморфізму у хворих на артеріальну гіпертензію дозволять індивідуалізувати підхід до лікування цієї патології з урахуванням індивідуальних особливостей індивідуума.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – No. 33. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3 edn, The European Society of Cardiology Series / A. J. Camm, T. F. Luscher, G. Maurer, P. W. Serruys. – Oxford University Press, 2018. DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.
3. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, A. Roth [et al.] // *JAMA*. – 2017. – No. 2. – P. 165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
4. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly [et al.] // *Circulation*. – 2016. – No. 6. – P. 441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
5. Aronow W. S. Association of obesity with hypertension / W. S. Aronow // *Annals of translational medicine*. – 2017. – No. 5. – P. 350. DOI: 10.21037/atm.2017.06.69.
6. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- $\gamma$ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis / L. J. Holmes, A. Lim, C. R. Comeaux [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – No. 23. – P. 4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829.
7. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension / N. Muñoz-Durango, C. A. Fuentes, A. E. Castillo [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – No. 7. – P. 797. DOI: 10.3390/ijms17070797.
8. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis / H. Li, S. Horke, U. Förstermann. // *Atherosclerosis*. – 2014. – No. 1. – P. 208–219. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001.
9. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis / J. Chen, Z. Ye, X. Wang [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – No. 97. – P. 423–428. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.122.
10. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis / X. Kong, Z. Zhang, L. Wei [et al.] // *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. – 2017. – No. 23. – P. 759–766. DOI: 10.12659/msm.899905.
11. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai [et al.] // *Gene*. – 2014. – No. 1. – P. 175–183. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.099.
12. 2019/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – No. 1. – P. 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
13. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9\*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan [Електронний ресурс] / Y. Liu, X. Kong, Y. Jiang [et al.] // *International journal of hypertension*. – 2022. DOI: 10.1155/2022/7677252.
14. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism / Y. Jin, T. Kuznetsova, L. Thijs [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2012. – No. 4. – P. 472–478.
15. Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth / X. Wang, H. Zhu, Y. Dong [et al.] // *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. – 2006. – No. 3. – P. 393–402. DOI: 10.1375/183242706777591335.

16. Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen: results from the study of optimal treatment in hypertensive patients with anti-AT1-receptor autoantibodies trial / Y. Sun, Y. Liao, Y. Yuan [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension : JASH.* – 2014. – No. 1. – P. 21–27.

17. Influence of AGTR1 and ABCB1 Gene Polymorphism on the Curative Effect of Irbesartan [Електронний ресурс] / Q. Wang, L. You, Z. Li [et al.] // *International journal of hypertension.* – 2022. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9668479/>.

18. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow

responses of Caucasian hypertensive patients / P. G. Rossi, S. Taddei, A. Viridis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2003. – No. 6. – P. 938–945.

19. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth / H. Zhu, X. Wang, Y. Dong [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics.* – 2005. – No. 9. – P. 669–675.

20. Genetic associations of bradykinin type 2 receptor, alpha-adrenoceptors and endothelial nitric oxide synthase with blood pressure and left ventricular mass in outpatients without overt heart disease / R. Nunes, L. Lima, N. Tanaka [et al.] // *International journal of cardiology. Heart & vasculature.* – 2018. – No. 2. – P. 45–49.

## REFERENCES

1. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., ... Lip, G.Y.H. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

2. Camm, A.J., Luscher, T.F., Maurer, G., & Seruys, P.W. (Eds) (2018). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. The European Society of Cardiology Series.* Oxford University Press: DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.

3. Forouzanfar, M.H., Liu, P., Roth, G.A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., ... Murray, C.J. (2017). Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*, 317(2), 165-182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.

4. Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., Reed, J.E., Kearney, P.M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134(6), 441-450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.

5. Aronow, W.S. (2017). Association of obesity with hypertension. *Annals of translational medicine*, 5(17), 350. DOI: 10.21037/atm.2017.06.69.

6. Holmes, L., Jr, Lim, A., Comeaux, C.R., Dabney, K.W., & Okundaye, O. (2019). DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- $\gamma$ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *International journal of environmental research and public health*, 16(23), 4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829.

7. Muñoz-Durango, N., Fuentes, C.A., Castillo, A.E., González-Gómez, L.M., Vecchiola, A., Fardella, C.E., & Kalerigis, A.M. (2016). Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *International journal of molecular sciences*, 17(7), 797. DOI: 10.3390/ijms17070797.

8. Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2014). Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237(1), 208-219. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001.

9. Chen, J.Y., Ye, Z.X., Wang, X.F., Chang, J., Yang, M.W.,

Zhong, H.H., Hong, F.F., & Yang, S.L. (2018). Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 97, 423-428. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.122.

10. Kong, X.Z., Zhang, Z.Y., Wei, L.H., Li, R., & Yu, J. (2017). The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 759-766. DOI: 10.12659/msm.899905.

11. Liu, D., Jiang, Z., Dai, L., Zhang, X., Yan, C., & Han, Y. (2014). Association between the -786T>C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*, 545(1), 175-183. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.099.

12. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M.J., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, 41(1), 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

13. Liu, Y., Kong, X., Jiang, Y., Zhao, M., Gao, P., Cong, X., Cao, Y., & Ma, L. (2022). Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9\*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *International journal of hypertension*, 2022, 7677252. DOI: 10.1155/2022/7677252.

14. Jin, Y., Kuznetsova, T., Thijs, L., Schmitz, B., Liu, Y., Asayama, K., Brand, S.M., ... Staessen, J.A. (2012). Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *American journal of hypertension*, 25(4), 472-478. DOI: 10.1038/ajh.2011.244.

15. Wang, X., Zhu, H., Dong, Y., Treiber, F.A., & Snieder, H. (2006). Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 9(3), 393-402. DOI: 10.1375/183242706777591335.

16. Sun, Y., Liao, Y., Yuan, Y., Feng, L., Ma, S., Wei, F., Wang, M., & Zhu, F. (2014). Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen: results from the

study of optimal treatment in hypertensive patients with anti-AT1-receptor autoantibodies trial. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*, 8(1), 21-27. DOI: 10.1016/j.jash.2013.08.002.

17. Wang, Q., You, L., Li, Z., Zhang, L., Li, X., & Yang, X. (2022). Influence of AGTR1 and ABCB1 Gene Polymorphism on the Curative Effect of Irbesartan. *International journal of hypertension*, 2022, 4278675. DOI: 10.1155/2022/4278675.

18. Rossi, G.P., Taddei, S., Virdis, A., Cavallin, M., Ghiadoni, L., Favilla, S., Versari, D., Sudano, I., Pessina, A. C., & Salvetti, A. (2003). The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(6), 938-945. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)03011-5.

19. Zhu, H., Wang, X., Dong, Y., Treiber, F. A., & Snieder, H. (2005). Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth. *Pharmacogenetics and genomics*, 15(9), 669-675. DOI: 10.1097/01.fpc.0000172244.65417.7a.

20. Nunes, R.A.B., Lima, L.B., Tanaka, N.I., da Costa Pereira, A., Krieger, J.E., & Mansur, A.J. (2018). Genetic associations of bradykinin type 2 receptor, alpha-adrenoceptors and endothelial nitric oxide synthase with blood pressure and left ventricular mass in outpatients without overt heart disease. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 21, 45-49. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.09.002.

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF GENES UNDER THE INFLUENCE OF FIXED COMBINATIONS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

©R. V. Hnizdiukh, V. V. Shmanko

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

**SUMMARY.** The influence of the interrelationship of genetic factors and external influences on the course of arterial hypertension remains an urgent problem today.

**The aim** – to find out the effect of fixed combinations of valsartan with amlodipine and olmesartan with amlodipine in patients with arterial hypertension with gene polymorphism on the structural and functional state of the heart.

**Material and Methods.** 86 patients with arterial hypertension took part in the study. The control group consisted of 30 practically healthy people. Structural and functional state of the heart was studied on the Acuson Sequoia 512 device according to the standard method according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Echocardiography. The study of the allelic polymorphism A1166C of the angiotensin II receptor gene of the first type and T786C – the promoter of the eNOS gene was carried out by the method of polymerase chain reaction with electrophoretic detection of the results.

**Results.** After 6 months of treatment with the use of a fixed combination of valsartan and amlodipine in patients with arterial hypertension, the parameters of TPWL, LVMMi, and the size of the LA significantly improved, and diastolic dysfunction decreased in patients with the AC genotype of the AGTR1 gene compared to the values before treatment. Also, the size of the LA and LVMMi in patients with the CC genotype of the same gene probably decreased. The use of a fixed combination of olmesartan and amlodipine contributed to a probable reduction of TPWL, LVMMi and the size of the LA in carriers of the CC genotype of both studied genes. A significant decrease in IVS, LVMMi, and LA was observed in heterozygotes of the AGTR1 gene. In patients with the TT genotype of the eNOS gene, the IVS was probably reduced, and in carriers of the TC genotype of the same gene, the size of the LA was reliably reduced.

**Conclusions.** The use of a fixed combination of valsartan with amlodipine for 6 months in patients with arterial hypertension significantly improves the structural and functional state of the heart in carriers of the C allele (AC+CC genotype) of the AGTR1 gene, while in patients with the T786C polymorphism of the eNOS gene, the use of this combination does not lead to probable changes in ultrasound of the heart. The use of a fixed combination of olmesartan with amlodipine contributes to a reliable improvement of the indicators of the structural and functional state of the heart in patients with the presence of the C allele of the AGTR1 gene and eNOS, as well as a decrease in the thickness of the posterior wall of the left ventricle in homozygotes for the T allele of the eNOS gene.

**KEY WORDS:** arterial hypertension; gene polymorphism; valsartan; olmesartan; amlodipine.

Отримано 11.01.2024

Електронна адреса для листування: shmanko@tdmu.edu.ua