

ВПЛИВ ВАЛСАРТАНУ І ОЛМЕСАРТАНУ НА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ NO-СИНТАЗИ

© С. Р. Підручна, М. А. Янчишина, Є. М. Мудра, О. А. Теренда

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України

РЕЗЮМЕ. Мета роботи – проаналізувати сучасні дані про вплив валсартану та олмесартану на поліморфізм генів NO-синтази та його наслідки для ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи. Матеріалом для роботи були дані літератури за останні 5–10 років, що стосуються артеріальної гіпертензії, NO-синтази, поліморфізму генів та дії антигіпертензивних препаратів.

Результати. Препарати валсартан та олмесартан, хоча й не впливають безпосередньо на активність NO-синтази, опосередковано збільшують виробництво оксиду азоту. Ефективність цих препаратів залежить від індивідуальних генетичних особливостей пацієнта, зокрема від поліморфізму генів NO-синтази. Вивчено, що генетичний тест може допомогти підібрати оптимальну дозу та комбінацію препаратів для кожного пацієнта з артеріальною гіпертензією. Це дозволяє підвищити ефективність лікування та знизити ризик розвитку небажаних побічних ефектів. Однак для широкого застосування генетичних тестів у клінічній практиці необхідні подальші дослідження та розробка стандартних протоколів. Таким чином, розуміння взаємодії між препаратами та генетичними факторами відкриває нові перспективи для персоналізованої терапії артеріальної гіпертензії.

Висновки. Валсартан та олмесартан непрямо стимулюють вироблення NO. Поліморфізм генів NO-синтази впливає на ефективність цих препаратів. Генетичний тест дозволяє підібрати індивідуальну терапію для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, підвищити її ефективність та знизити ризик побічних ефектів. Однак для широкого застосування генетичних тестів потрібні додаткові дослідження.

Ключові моменти:

- Валсартан та олмесартан впливають на NO через рецептори ангіотензину II.
- Поліморфізм генів NO-синтази впливає на реакцію організму на ці препарати.
- Генетичний тест допомагає підібрати оптимальне лікування для кожного пацієнта.
- Подальші дослідження необхідні для ширшого використання генетичних тестів у клінічній практиці.
- Цей підхід дозволяє персоналізувати лікування артеріальної гіпертензії та покращити прогноз для пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія; NO-синтаза; поліморфізм генів; персоналізована медицина; антигіпертензивні препарати.

Вступ. Артеріальна гіпертензія є глобальною проблемою охорони здоров'я, тому пошук ефективних стратегій лікування залишається актуальним завданням. Незважаючи на широкий спектр доступних антигіпертензивних препаратів, індивідуальна відповідь пацієнтів на терапію може значно варіювати. Розуміння генетичних факторів, які впливають на ефективність лікування, є ключовим для переходу до персоналізованої медицини. Оксид азоту, що синтезується NO-синтазою, відіграє важливу роль у регуляції судинного тонуусу та артеріального тиску. Вивчення взаємодії між поліморфними варіантами генів NO-синтази та ефективністю валсартану й олмесартану дозволить ідентифікувати підгрупи пацієнтів, які можуть отримати максимальну користь від цих препаратів, та розробити більш точні алгоритми підбору терапії, глибше зрозуміти механізми розвитку артеріальної гіпертензії та розкрити нові терапевтичні мішені.

Згідно зі статистичними даними, щорічно в Україні реєструється близько 100 тис. інсультів, 75 тис. із яких – у населення віком від 55 років. У зв'язку з високою смертністю та інвалідизацією пацієнтів, які перенесли порушення мозкового

кровообігу, ця проблема безсумнівно має важливе як медичне, так і соціально-економічне значення [1].

Мета – проаналізувати сучасні дані про вплив валсартану та олмесартану на поліморфізм генів NO-синтази та його наслідки для ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

NO-синтаза – це фермент, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) з L-аргініну. NO є потужним вазодилататором, що відіграє важливу роль у регуляції судинного тонуусу, нейротрансмісії, імунних реакціях та інших фізіологічних процесах. NO-синтаза виконує ряд функцій в організмі, серед яких відзначені такі: вазодилатація: NO розслабляє гладком'язові клітини судин, спричинюючи розширення судин і зниження артеріального тиску; нейротрансмісія: NO діє як нейромедіатор у центральній та периферичній нервових системах, регулюючи синаптичну пластичність та передачу нервових імпульсів; імунна відповідь: NO бере участь у регуляції імунної відповіді, знищуючи патогени та модулюючи запальні процеси; проліферація клітин: NO впливає на проліферацію та апоптоз клітин, відіграючи роль у процесах росту та загоєння тканин [2].

Роль NO-синтази в регуляції артеріального тиску

Оксид азоту (NO) відіграє ключову роль у регуляції артеріального тиску, виступаючи потужним вазодилататором та модулятором серцево-судинної системи. Його дія реалізується через кілька взаємопов'язаних механізмів, які забезпечують тонкий баланс судинного тону та кровотоку.

Основним механізмом впливу NO на артеріальний тиск є його здатність викликати розслаблення гладком'язових клітин судин. Цей процес ініціюється активацією гуанілатциклази, що призводить до утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Підвищення рівня цГМФ активує протеїнкіназу G, яка, в свою чергу, фосфорилує специфічні білки гладком'язових клітин. Результатом цього каскаду реакцій є розслаблення судин та їх розширення, що безпосередньо впливає на зниження артеріального тиску.

Крім прямого впливу на судинний тонус, NO виявляє потужну антитромботичну дію. Інгібуючи агрегацію тромбоцитів, NO запобігає обструкції судин та подальшому підвищенню артеріального тиску. Ця властивість є особливо важливою для підтримки нормального кровотоку та запобігання ускладненням гіпертензії.

Вплив NO на регуляцію артеріального тиску не обмежується лише судинними ефектами. Оксид азоту також модулює активність інших систем, що беруть участь у контролі артеріального тиску. Зокрема, NO впливає на симпатичну нервову систему, знижуючи її активність, та взаємодіє з ренін – ангіотензин – альдостероновою системою, сприяючи її балансуванню. Ці додаткові механізми підкреслюють комплексну роль NO в підтримці оптимального артеріального тиску.

Роль NO-синтази в патогенезі серцево-судинних захворювань

Важливо зазначити, що існують три ізоформи NO-синтази, кожна з яких відіграє специфічну роль у серцево-судинній системі. Ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), локалізована в ендотелії судин, є основним джерелом NO для регуляції судинного тону. Нейрональна NO-синтаза (nNOS), виявлена в нейронах, бере участь у нейротрансмісії та може впливати на серцево-судинну регуляцію через нервову систему. Індуцибельна NO-синтаза (iNOS) синтезується у відповідь на запальні стимули і відіграє важливу роль в імунних реакціях, які можуть бути пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань.

Розуміння механізмів регуляції активності NO-синтази та її ролі в патогенезі серцево-судинних захворювань відкриває нові перспективи для розробки інноваційних методів лікування. Ці дослідження можуть призвести до створення більш

ефективних стратегій профілактики та терапії серцево-судинних патологій, спрямованих на оптимізацію функції NO-синтази та відновлення нормального рівня оксиду азоту в організмі [3].

Що таке поліморфізм генів?

Поліморфізм генів є фундаментальним явищем генетичної варіабельності, що відіграє ключову роль у формуванні індивідуальних особливостей організму та його схильності до різних захворювань. Це явище характеризується наявністю в популяції двох і більше алельних варіантів одного гена, причому частота принаймні одного з них перевищує 1 %. Такі генетичні варіації не є патологічними, а представляють собою нормальну різноманітність у межах людської популяції.

Поліморфізми можуть проявлятися у різних формах, включаючи заміни окремих нуклеотидів (однонуклеотидні поліморфізми, або SNP), вставки або делеції нуклеотидних послідовностей. Ці зміни в ДНК можуть призводити до різноманітних функціональних наслідків, від незначних модифікацій до суттєвих змін у структурі та функції кодованих білків.

У контексті NO-синтази, ключового ферменту у синтезі оксиду азоту, поліморфізм гена, що кодує цей фермент, має особливе значення. Різні поліморфні варіанти гена NO-синтази можуть призводити до змін у структурі ферменту, його каталітичній активності та, як наслідок, до модифікації рівня оксиду азоту в організмі.

Вплив поліморфізмів на активність NO-синтази може бути різноманітним. Деякі варіанти можуть призводити до зниження активності ферменту, що результує в дефіциті оксиду азоту. Це може мати серйозні наслідки для серцево-судинної системи, включаючи підвищений ризик розвитку гіпертензії та атеросклерозу. З іншого боку, існують поліморфізми, які можуть підвищувати активність ферменту, що потенційно призводить до надмірного виробництва оксиду азоту. Хоча NO є важливим регулятором судинного тону, його надлишок також може мати негативні наслідки, зокрема, сприяти розвитку запальних процесів.

Зміна рівня оксиду азоту, обумовлена поліморфізмами гена NO-синтази, може мати широкий спектр фізіологічних та патофізіологічних наслідків. Недостатність NO може призводити до порушення вазодилатації, підвищення артеріального тиску та збільшення ризику тромбоутворення. Надлишок NO, навпаки, може викликати надмірну вазодилатацію та потенційно сприяти розвитку запальних реакцій.

Розуміння впливу поліморфізмів гена NO-синтази на функцію серцево-судинної системи відкриває нові перспективи для персоналізованої медицини. Ідентифікація специфічних гене-

тичних варіантів може допомогти у прогнозуванні індивідуального ризику розвитку серцево-судинних захворювань та оптимізації терапевтичних стратегій. Це підкреслює важливість подальших досліджень у галузі генетики NO-синтази для розробки більш ефективних підходів до профілактики та лікування серцево-судинних патологій [4].

Зв'язок поліморфізму генів NO-синтази з патологіями

Поліморфізм генів NO-синтази тісно пов'язаний з розвитком багатьох захворювань, особливо серцево-судинних. Ось деякі з механізмів, за допомогою яких поліморфізм може впливати на розвиток патологій.

Атеросклероз. Дефіцит оксиду азоту, спричинений поліморфізмом гена NO-синтази, сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок. Оксид азоту має судинорозширювальну дію, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, а також знижує проникність судинної стінки для ліпідів. При недостатньому виробництві оксиду азоту ці захисні механізми порушуються, що створює умови для розвитку атеросклерозу [5].

Артеріальна гіпертензія. Як вже зазначалося, оксид азоту є потужним вазодилататором. Дефіцит оксиду азоту призводить до підвищення периферичного судинного опору і, як наслідок, до розвитку артеріальної гіпертензії.

Серцева недостатність. Оксид азоту відіграє важливу роль у регуляції скоротливості міокарда. Дефіцит оксиду азоту може призводити до порушення релаксації міокарда та розвитку серцевої недостатності [6].

Інсульт. Поліморфізм гена NO-синтази пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку інсульту. Оксид азоту відіграє важливу роль у регуляції церебрального кровотоку. Його дефіцит може призводити до ішемії мозку та розвитку інсульту [7].

Запальні захворювання. Оксид азоту бере участь у регуляції запальних процесів. Деякі поліморфні варіанти гена NO-синтази можуть призводити до посилення запальних реакцій і розвитку хронічних запальних захворювань.

Важливо зазначити, що поліморфізм генів NO-синтази є лише одним з багатьох факторів ризику розвитку захворювань. Спадковість взаємодіє з факторами середовища, такими як дієта, фізична активність, куріння, стрес, що може посилювати або послаблювати вплив генетичних факторів.

Фармакогенетика та поліморфізм NO-синтази

Поліморфізм генів NO-синтази має важливе значення для фармакогенетики. Різні поліморфні варіанти можуть впливати на ефективність лікарських препаратів, що використовуються для ліку-

вання серцево-судинних захворювань. Наприклад, пацієнти з певними поліморфними варіантами можуть бути більш чутливими або менш чутливими до дії антигіпертензивних препаратів.

Вивчення поліморфізму генів NO-синтази відкриває нові перспективи для персоналізованої медицини. Завдяки генетичним тестам можна визначити індивідуальний ризик розвитку захворювань і підібрати оптимальну схему лікування для кожного пацієнта [8].

Отож, поліморфізм генів NO-синтази відіграє важливу роль у розвитку багатьох захворювань, особливо серцево-судинних. Розуміння механізмів, за допомогою яких поліморфізм впливає на функцію NO-синтази, є ключовим для розробки нових методів діагностики та лікування.

Механізм дії валсартану та олмесартану

Валсартан і олмесартан належать до класу лікарських засобів, відомих як блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), які широко застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії. Їх ефективність базується на селективному блокуванні рецепторів ангіотензину II типу 1 (AT1 рецептори). Ангіотензин II – це потужний вазоконстриктор, який відіграє ключову роль у підвищенні артеріального тиску. Блокуючи його рецептори, валсартан і олмесартан запобігають звуженню судин, тим самим знижуючи артеріальний тиск.

Окрім прямого впливу на судини, ці препарати мають додаткові механізми дії. Вони зменшують секрецію альдостерону, гормону, що сприяє затримці натрію і води в організмі. Це приводить до виведення надлишку рідини та подальшого зниження артеріального тиску. БРА також опосередковано сприяють розширенню судин шляхом збільшення виробництва оксиду азоту, який має виражену судинорозширювальну дію.

Важливо відзначити органопротекторні властивості валсартану та олмесартану. Вони зменшують гіпертрофію лівого шлуночка, уповільнюють прогресування нефропатії та ретинопатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Ці ефекти роблять їх особливо цінними у лікуванні пацієнтів з супутніми захворюваннями та ускладненнями гіпертензії [9].

Місце валсартану та олмесартану в терапії артеріальної гіпертензії

Валсартан і олмесартан займають важливе місце в сучасній терапії артеріальної гіпертензії. Їх застосовують як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Широкий спектр дії цих препаратів виходить за межі простого зниження артеріального тиску. Їх органопротекторні властивості роблять їх цінними у профілактиці та лікуванні супутніх захворювань, пов'язаних з гіпертензією. Валсартан і олмесартан можуть застосовуватися у різних ка-

тегорій пацієнтів, включаючи тих, хто страждає на цукровий діабет, хронічну ниркову недостатність і серцеву недостатність [10].

Вплив валсартану та олмесартану на NO-синтазу

Хоча валсартан та олмесартан не мають прямого впливу на активність NO-синтази, їх дія на систему ренін – ангіотензин – альдостерон (РААС) опосередковано впливає на активність цього ферменту та рівень оксиду азоту (NO) в організмі. Цей непрямий вплив реалізується через кілька механізмів.

По-перше, блокуючи дію ангіотензину II, ці препарати призводять до розширення судин. Це збільшує зсув стінки судини, що, в свою чергу, стимулює ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) і підвищує вироблення NO. Крім того, валсартан та олмесартан зменшують продукцію супероксид-аніону, який інактивує NO. Це призводить до збільшення біодоступності NO в організмі. Важливим аспектом дії цих препаратів є їх протизапальний ефект. Зменшуючи запалення, вони створюють сприятливі умови для підвищення виробництва NO. Також варто відзначити, що валсартан та олмесартан покращують функцію ендотелію, який є основним джерелом NO в організмі.

Таким чином, хоча валсартан та олмесартан не є прямими модуляторами NO-синтази, їх вплив на РААС та судинну систему в цілому створює умови для оптимізації роботи NO-системи, що є важливим фактором у лікуванні артеріальної гіпертензії та профілактиці серцево-судинних захворювань.

Вплив на поліморфні варіанти

У сфері лікування артеріальної гіпертензії ефективність таких препаратів, як валсартан та олмесартан, не є універсальним сценарієм. Натомість, це складна взаємодія між цими препаратами та унікальною генетичною структурою кожного пацієнта, особливо поліморфними варіантами генів NO-синтази. Ця генетична мінливість вносить захоплюючий вимір у лікування гіпертензії, який є ключем до відкриття справді персоналізованої медицини.

В основі цієї генетичної головоломки лежить ген ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Цей ген, відповідальний за вироблення ферменту, який синтезує оксид азоту в кровоносних судинах, не є однорідним у всій популяції. Натомість він існує в різних поліморфних формах, кожна з яких потенційно змінює активність ферменту і, отже, рівень оксиду азоту в організмі. Ці варіації можуть мати глибокі наслідки для того, як людина реагує на антигіпертензивні препарати.

Розглянемо, наприклад, поліморфізм T-786C в промоторній області гена eNOS. Ця зміна одного

нуклеотиду може значно знизити активність промотора гена, що потенційно може призвести до зниження виробництва оксиду азоту. У пацієнтів, які є носіями цього варіанту, ефективність блокувальних рецепторів ангіотензину II (БРА), таких як валсартан та олмесартан, може бути підвищена. Ці ліки, опосередковано підвищуючи доступність оксиду азоту, потенційно можуть компенсувати знижену активність eNOS, що призводить до більш вираженого антигіпертензивного ефекту.

І навпаки, поліморфізм G894T в екзоні 7 гена eNOS призводить до заміни амінокислот (Glu298Asp), що може вплинути на стабільність або активність ферменту. Пацієнти з цим варіантом можуть мати різну відповідь на терапію БРА. Деякі дослідження показують, що особи з алелем T цього поліморфізму можуть мати кращу відповідь на терапію БРА, порівняно з особами з алелем G, хоча докази ще не є переконливими.

Складність не закінчується на гені eNOS. Інші гени, що беруть участь у регуляції артеріального тиску, також відіграють вирішальну роль у визначенні ефективності БРА. Наприклад, ген рецептора ангіотензину II типу 1 (AGTR1) безпосередньо впливає на те, наскільки добре БРА можуть зв'язуватися зі своїми рецепторами-мішенями. Поліморфізм цього гена потенційно може змінити ефективність ліків, створюючи ще один рівень варіабельності у відповіді пацієнта.

Аналогічним чином, варіанти гена альдостеронсинтази (CYP11B2) можуть впливати на вироблення альдостерону, опосередковано модулюючи ефективність БРА. Взаємодія між цими генетичними варіаціями та ренін-ангіотензин-альдостеронову системою, на яку націлені БРА, створює складну мережу взаємодій, які можуть суттєво вплинути на результати лікування.

Важливо відзначити, що зв'язок між цими генетичними поліморфізмами та ефективністю БРА не є однозначним. Людський організм – це не проста машина, де зміна одного компонента призводить до передбачуваного результату. Натомість це складна система, де численні генетичні фактори та фактори навколишнього середовища взаємодіють таким чином, що ми лише починаємо розуміти. Ця складність підкреслює необхідність продовження досліджень для повного з'ясування цих взаємозв'язків та їх клінічних наслідків [11].

Клінічні наслідки

Розуміння складного зв'язку між БРА та системою NO відкриває новий рубіж у клінічній практиці, який обіцяє революціонізувати наш підхід до лікування гіпертензії. Потенціал адаптації вибору ліків і дозування на основі генетичного профілю пацієнта більше не є далекою мрією, а реальною метою, досяжною для нас.

Уявіть собі майбутнє, в якому простий генетичний тест може керувати процесом прийняття рішень клініцистом, дозволяючи йому з самого початку вибрати найефективніші антигіпертензивні препарати та оптимальне дозування для кожного пацієнта. Це генетичне розуміння може бути особливо цінним у випадках резистентної гіпертензії, коли багато препаратів не змогли досягти адекватного контролю артеріального тиску. Більше того, наслідки виходять за рамки простого вибору правильних ліків. Розуміння генетичного профілю пацієнта також може впливати на прийняття рішень щодо дозування, потенційно дозволяючи проводити більш точне титрування ліків. Пацієнти з генетичними варіантами, пов'язаними з посиленою відповіддю на лікарські засоби, можуть потребувати нижчих доз, що потенційно знижує ризик побічних ефектів при збереженні ефективності.

Потенційні переваги такого підходу різноманітні. Оптимізуючи ефективність лікування та мінімізуючи побічні ефекти за допомогою генетичного зіставлення, ми потенційно можемо покращити прихильність пацієнтів до схем прийому ліків. Це, у свою чергу, може призвести до кращого контролю артеріального тиску та зниження частоти ускладнень, пов'язаних із гіпертензією, таких як хвороби серця та інсульт.

Крім того, розуміння молекулярних механізмів взаємодії БРА з системою NO може відкрити нові шляхи для розробки ліків. Ці знання можуть стати основою для створення нових антигіпертензивних препаратів, які більш ефективно націлені на шлях NO або розроблені для оптимальної роботи з конкретними генетичними варіантами.

Однак важливо визнати, що ми все ще перебуваємо на ранніх етапах цього шляху. Хоча потенціал фармакогеноміки в лікуванні гіпертонії є захоплюючим, впровадження цих генетичних уявлень у рутинну клінічну практику є складним завданням. Це вимагає не тільки подальших досліджень для підтвердження зв'язків між конкретними поліморфізмами та результатами лікування, але й розробки стандартизованих протоколів генетичного тестування та інструментів підтримки прийняття рішень, які допоможуть клініцистам інтерпретувати генетичну інформацію та діяти на її основі.

У міру того, як ми заглиблюємося в сферу генетичної терапії, ми також повинні мати справу з важливими етичними міркуваннями. Як ми забезпечуємо конфіденційність пацієнтів і запобігаємо генетичній дискримінації? Як ми можемо зробити ці передові стратегії лікування доступними для всіх пацієнтів, незалежно від соціально-економічного статусу? Це критично важливі питання, які медична спільнота повинна вирішити в міру того, як ми рухаємося вперед [12].

Висновки. Валсартан та олмесартан не мають прямого впливу на активність NO-синтази. Однак, вони опосередковано збільшують виробництво NO шляхом блокування рецепторів ангіотензину II. Поліморфізм генів NO-синтази може впливати на ефективність цих препаратів. Розуміння цих взаємодій має важливе значення для розробки персоналізованих стратегій лікування артеріальної гіпертензії.

Знання про поліморфізм генів NO-синтази дозволяє підібрати оптимальну терапію для кожного пацієнта з артеріальною гіпертензією. Це особливо важливо для пацієнтів, які не досягають достатнього контролю артеріального тиску на стандартній терапії. Для пацієнтів з певними поліморфними варіантами може знадобитися інша доза препарату або комбінація з іншими антигіпертензивними засобами. Завдяки знанню про генетичні особливості пацієнта можна мінімізувати ризик розвитку небажаних реакцій на лікування.

Перед початком лікування можна провести генетичний тест для визначення поліморфних варіантів генів NO-синтази. На основі результатів генетичного тесту можна спрогнозувати, наскільки ефективним буде лікування валсартаном або олмесартаном у конкретного пацієнта. Якщо прогноз щодо ефективності БРА несприятливий, можна розглянути інші класи антигіпертензивних препаратів.

Поліморфізм генів NO-синтази відіграє важливу роль у фармакогенетиці антигіпертензивних препаратів. Знання про генетичні особливості пацієнтів дозволяє підібрати оптимальну терапію, підвищити ефективність лікування і знизити ризик розвитку побічних ефектів. Однак, для широкого застосування генетичних тестів у клінічній практиці необхідні додаткові дослідження і розробка стандартних протоколів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tseluyko V. I. Prognostic value of systolic blood pressure increase and its correction in Ukrainian patients with arterial hypertension: the results of cohort study Sistema-2 // Ukrainian Journal of Cardiology. – 2019. – No 26 (3). – P. 9–16. DOI: 10.31928/1608-635x-2019.3.916

2. Ivanochko R. Features of the Functional State of the L-arginine / NO-synthase / Arginase System and Oxidative Processes in Patients with end-stage Renal Disease due to Chronic Glomerulonephritis Before and After a Hemodialysis Session / R. Ivanochko, O. Abrahamovych,

- I. Kravchuk // *Lviv clinical bulletin*. – 2020. No. 3(31). – P. 37–45. DOI: 10.25040/lkv2020.03.037
3. Chan S. H. H. Brain Stem NOS and ROS in Neural Mechanisms of Hypertension / Samuel H. H. Chan, Julie Y. H. Chan // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20, No. 1. – P. 146–163. DOI: 10.1089/ars.2013.5230
4. Tseluyko V. I. Echocardiography indicators in patients with atherosclerosis of peripheral arteries of the lower extremities dependent on T(–786)C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter / V. I. Tseluyko, O. D. Yarova // *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. – 2018. – No. 1. – P. 25–31. DOI: 10.31928/2305-3127-2018.1.2531
5. Kotiuzhynska S. H. Atherosclerosis and inflammation: general pathogenetic mechanisms / S. H. Kotiuzhynska, D. O. Umansky // *Precarpathian bulletin of the Shevchenko Scientific Society Pulse*. – 2019. – No. 6 (58). – P. 31–37. DOI: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-31-37
6. Ovcharenko L. K. Chronic heart failure: cause or result? / L. K. Ovcharenko, I. V. Tsiganenko, Y. B. Zaiats // *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2022. – № 22(1). – С. 169–202. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.196
7. Dependence of the cerebral apoplexy morbidity rate of the productive age population on the performance of the waste incineration plant / O. V. Bereziuk et al. // *Scientific Works of Vinnytsia National Technical University*. – 2021. – No. 4. DOI:10.31649/2307-5376-2021-4-7-12
8. Gehani A. A. Association of risk factors with acute myocardial infarction in Middle Eastern countries: the INTERHEART Middle East study / A. A. Gehani, A. T. Al-Hinai, M. Zubaid // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2012. – No. 21(4). – P. 400–410. DOI: 10.1177/2047487312465525
9. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлоротіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців / Ж. М. Кравчук [та ін.] // *Український медичний журнал*. – 2019. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.132.162000
10. Склярів Є. Я. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенційною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином / Є. Я. Склярів, О. М. Бочар // *Буковинський медичний вісник*. – 2016. – № 2 (78). – С. 162–165. DOI: 10.24061/2413-0737.xx.2.78.2016.98
11. Шоріков Є. І. Впровадження донаторів оксиду азоту в умовах гіпертонічної хвороби за поєднаного перебігу з цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням агрегаційних властивостей тромбоцитів // *Буковинський медичний вісник*. – №1 (77). DOI: 10.24061/2413-0737.xx.1.77.2016.41
12. Целуйко В. Й. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T-786C промотору гена ендотеліальної NO-синтази / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, А. Б. Лучков // *Медицина невідкладних станів*. – 2013. – № 8(55) – С. 99–104. DOI: 10.22141/2224-0586.8.55.2013.88576

REFERENCES

1. Tseluyko, V. I. (2019). Prognostic value of systolic blood pressure increase and its correction in Ukrainian patients with arterial hypertension: the results of cohort study Systema-2. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 26(3), 9-16. DOI: 10.31928/1608-635x-2019.3.916
2. Ivanochko, R., Abrahamovych, O., & Kravchuk, I. (2020). Features of the Functional State of the L-arginine / NO-synthase / Arginase System and Oxidative Processes in Patients with end-stage Renal Disease due to Chronic Glomerulonephritis Before and After a Hemodialysis Session. *Lviv clinical bulletin*, 3(31), 37-45. DOI: 10.25040/lkv2020.03.037
3. Chan, S. H. H., & Chan, J. Y. H. (2014). Brain Stem NOS and ROS in Neural Mechanisms of Hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(1), 146-163. DOI: 10.1089/ars.2013.5230
4. Tseluyko, V. I., & Yarova, O. D. (2018). Echocardiography indicators in patients with atherosclerosis of peripheral arteries of the lower extremities dependent on T(–786)C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*, (1), 25-31. DOI: 10.31928/2305-3127-2018.1.2531
5. Kotiuzhynska, S. H., & Umansky, D. O. (2019). Atherosclerosis and inflammation: general pathogenetic mechanisms. *Precarpathian bulletin of the Shevchenko scientific society Pulse*, 6(58), 31-37. DOI: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-31-37
6. Ovcharenko, L. K., Tsiganenko, I. V., & Zaiats, Y. B. (2022). Chronic heart failure: cause or result? *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 22(1), 196-202. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.196
7. Bereziuk, O. V., Gorbatiuk, S. M., Klymchuk, I. M., & Shevchuk, T. I. (2021). Dependence of the cerebral apoplexy morbidity rate of the productive age population on the performance of the waste incineration plant. *Scientific Works of Vinnytsia National Technical University*, (4). DOI: 10.31649/2307-5376-2021-4-7-12
8. Gehani, A. A., Al-Hinai, A. T., Zubaid, M., Almahmeed, W., Hasani, M. R. M., Yusufali, A. H., ... Yusuf, S. (2012). Association of risk factors with acute myocardial infarction in Middle Eastern countries: the INTERHEART Middle East study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(4), 400-410. DOI: 10.1177/2047487312465525
9. Kravchuk, Zh. M., Artysh, B. I., Kubeš, V., Sotnychenko, N. M., & Doroshenko, A. M. (2019). Bioekvivalentnist henerychnoho likarskoho zasobu fiksovanoi kombi-natsii amlodypinu, hidrokhlortiazidu i valsartanu (Tiara Trio®) referentnomu likarskomu zasobu Exforge NST®: rezultaty randomizovanoho perekhresnogo klinichnogo doslidzhennia u zdorovykh dobrovoltsiv [Bioequivalence of amlodipine, hydrochlorothiazide and valsartan fixed-dose combination generic medicinal product (Tiara Trio®) to the reference medicinal product Exforge HCT®: results

of a randomized crossover clinical trial in healthy volunteers]. *Ukrayin'skyi medychnyi zhurnal - Ukrainian Medical Journal*. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.132.162000 [in Ukrainian]

10. Sklyarov, E. YA., & Bochar, O. M. (2016). Riven interleukinu-6 u patsientiv z esentsiinoiu hipertenziiu u poiednanni z ozhyrinniam pry pryznachenni telmisartanu abo olmesartanu v kompleksnii terapii z atorvastatynom [Level of interleukin-6 in patients with essential hypertension combined with obesity at administration of olmesartan or telmisartan in complex therapy with atorvastatin]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk - Bukovinian Medical Herald*, 2(78), 162-165. DOI: 10.24061/2413-0737.xx.2.78.2016.98 [in Ukrainian]

11. Shorikov, E.I. (2016). Vprovadzhennia donatoriv oksydu azotu v umovakh hipertoničnoi khvorozy za poiednanoho perebihu z tsukrovym diabetom 2-ho typu z

urakhuvanniam ahrehatsiinykh vlastyvostei trombotsytiv [Application of nitric oxide donors in patients with hypertension combined with diabetes mellitus type 2 by assessing parameters of the platelet aggregation]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk - Bukovinian Medical Herald*, 1(77), 184-187. DOI: 10.24061/2413-0737.xx.1.77.2016.41 [in Ukrainian]

12. Tseluyko, V. Y., Yakovleva, L. M., & Luchkov, A. B. (2013). Pokaznyky vnutrishnosertsevoi hemodynamiky u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia zalezno vid polymorfizmu T-786C promotoru hena endotelialnoi NO-syntazy [Intracardiac Hemodynamics Indicators in Patients with Coronary Artery Disease Depending on T-786C Polymorphism of Endothelial NO-Synthase Gene Promoter]. *Medytsyna Nevidkladnykh Staniv - Emergency medicine*, 8(55), 99-104. DOI: 10.22141/2224-0586.8.55.2013.88576 [in Ukrainian]

EFFECT OF VALSARTAN AND OLMESARTAN ON POLYMORPHISM OF NO-SYNTHASE GENES

© S. R. Pidruchna, M. A. Yanchyshyna, Ye. M. Mudra, O. A. Terenda

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. The aim – to analyze current data on the impact of valsartan and olmesartan on nitric oxide synthase gene polymorphisms and its consequences for the effectiveness of arterial hypertension treatment.

Material and Methods. The study material comprised data from the literature of the past 5-10 years related to arterial hypertension, nitric oxide synthase, gene polymorphism, and the effects of antihypertensive drugs.

Results. While valsartan and olmesartan do not directly affect nitric oxide synthase activity, they indirectly increase nitric oxide production. The effectiveness of these drugs depends on the individual genetic characteristics of the patient, particularly on nitric oxide synthase gene polymorphisms. It has been shown that a genetic test can help select the optimal dose and combination of drugs for each patient with arterial hypertension. This allows for increased treatment efficacy and reduced risk of adverse side effects. However, further research and the development of standard protocols are necessary for the widespread use of genetic tests in clinical practice. Thus, understanding the interaction between drugs and genetic factors opens new perspectives for personalized therapy of arterial hypertension.

Conclusions: Valsartan and olmesartan indirectly stimulate NO production. Nitric oxide synthase gene polymorphism affects the effectiveness of these drugs. A genetic test allows for individualized therapy for patients with arterial hypertension, increasing its efficacy and reducing the risk of side effects. However, additional research is needed for the widespread use of genetic tests.

Key Points:

- Valsartan and olmesartan affect NO through angiotensin II receptors.
- Nitric oxide synthase gene polymorphism affects the body's response to these drugs.
- A genetic test helps select the optimal treatment for each patient.
- Further research is necessary for the wider use of genetic tests in clinical practice.

This approach allows for the personalization of arterial hypertension treatment and improves the prognosis for patients.

KEY WORDS: arterial hypertension; nitric oxide synthase; gene polymorphism; personalized medicine; antihypertensive drugs.

Отримано 11.09.2024

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