

# Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олдесартаном у пациентов с гипертонической болезнью

В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе, Н.Е. Мишук, З.С. Вашакидзе

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, олдесартан, центральное аортальное давление, полиморфизм гена AT2R1

Возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере определяется наследственными факторами. В настоящее время активно изучают влияние полиморфизма генов, контролирующих ключевые нейрогуморальные системы регуляции артериального давления, на развитие и клинические особенности течения артериальной гипертензии (АГ). В результате проведенных исследований установлен ряд генов-кандидатов на участие в патогенезе АГ. Среди большого числа генов-кандидатов привлекает внимание ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (AT2R1). Через этот тип рецепторов опосредуется не только сосудосуживающее действие ангиотензина II, но также экспрессия факторов роста, пролиферация гладкой мускулатуры, выброс ингибитора тканевого активатора плазминогена и ряд других важных эффектов.

Ген AT2R1 расположен на 3-й хромосоме и содержит 5 полиморфных участков. Наиболее часто изучают связь с полигенными наследственными заболеваниями трех вариантов полиморфизма этого гена: динуклеотидный микро-сателлит в 3'-нетранслируемой области гена, а также точечные замены остатка Т на остаток С в положении 573 (T573C) и А (аденина) на С (цитидина) в положении 1166 (A1166C) нуклеотидной последовательности гена [2]. Важны полученные не так давно результаты, раскрывающие молекулярно-биологические аспекты значения нонсенс-мутации A1166C. Эта

мутация связана с функционированием малой интерферирующей РНК, регулирующей экспрессию гена AT2R1. В ряде работ обнаружена ассоциация между наличием аллеля С гена AT2R1 и признаками дисфункции эндотелия, развитием АГ, инфаркта миокарда, возникновением ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом возрасте. Открытие полиморфизма AT2R1 поставило вопрос о значении генотипа для вариабельности ответа на назначение блокаторов этих рецепторов (сартанов). Небольшие структурные и конформационные изменения рецептора могут существенно влиять на эффективность этой группы препаратов [3].

Цель работы – изучить полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT2R1) у пациентов с гипертонической болезнью и оценить его влияние на эффективность лечения с применением олдесартана.

## Материал и методы

В исследование включили 58 амбулаторных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ): 58,6 % женщин и 41,4 % мужчин в возрасте 25–73 лет (в среднем (54,4±9,6) года).

Уровень офисного брахиального артериального давления (АД), зарегистрированного при первичном осмотре, соответствовал АГ 1-й степени у 46,5 % больных, 2-й степени – у 39,7 % и 3-й степени – у 13,8 % пациентов. ГБ I стадии установлена у 17,2 % больных, II стадии –

у 56,9 %, III стадии – у 25,9 %. Продолжительность АГ по данным анамнеза в среднем составила  $(9,8 \pm 9,3)$  года. Сопутствующие заболевания сердца имелись у 26 % пациентов: ИБС – 17,2 %, аритмии – 10,3 %, в том числе непостоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) – 3,4 %. Сочетание ИБС с нарушениями ритма сердца регистрировали у 1,7 % больных. Сердечная недостаточность (СН) у обследованных пациентов соответствовала критериям IIA стадии в 15,5 % случаев, I стадии – у 12 % больных. Сахарный диабет 2-го типа был установлен у 13,8 % лиц, инсульт в анамнезе – у 6,9 %. Наследственность, отягощенная сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечена у 62 % пациентов. Среди других факторов риска часто регистрировали ожирение (у 46,6 % больных) и курение в анамнезе (у 10,3 %).

Среди обследованных выделили группу из 32 (55 %) пациентов, которым назначали препарат оламесартан, в дозе 20 мг/сут в качестве монотерапии (18 (56,25 %) больных) и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (14 (43,75 %) больных): дигидропиридиновыми антагонистами кальция – 4 (12,5 %),  $\beta$ -адреноблокаторами – 7 (21,9 %), диуретиками (гидрохлоротиазид в дозе 25 мг) – 13 (40,6 %). Пациенты до включения в исследование не принимали антигипертензивных средств не менее 1 мес. Период наблюдения составил 6 мес. В соответствии с организацией исследования, за это время было проведено 3 визита больных: 1-й визит – при включении пациентов в исследование, второй – через 1 мес для контроля АД и добавления второго препарата в случае недостижения целевого АД, третий – в конце 6-го месяца наблюдения.

Обследование больных, наряду с общеклиническими методами, включало измерение офисного брахиального АД по методу Короткова, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), измерение показателей центрального аортального давления (ЦАД) с помощью аппланационной тонометрии лучевой артерии, а также определение полиморфизма гена AT2R1 из слюны и клеток буккального эпителия с помощью проведения полимеразной цепной реакции с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс» (мутация AGTR1 – A1166C: серия 03/131/11; производство ООО НПФ «Литех», Россия).

Показатели СМАД и ЦАД оценивали дважды – при включении больных и через 6 мес наблюдения. СМАД проводили в амбулаторных условиях с помощью монитора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Для анализа результатов использовали компьютерное программное обеспечение CardioVisions 1.13.0. Программирование монитора осуществляли с учетом дневного (с 6:00 до 22:00) и ночного (с 22:00 до 6:00) периодов. Измерения выполняли каждые 15 мин в дневной и 30 мин в ночной период. Анализировали следующие параметры: средние значения суточного, дневного и ночного АД: систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего гемодинамического и пульсового (ПАД), а также среднее значение частоты сокращений сердца (ЧСС).

ЦАД оценивали путем автоматизированного контурного анализа пульсовой волны с помощью прибора SphygmoCor (AtCor – «AtCor Медикал Пти. Лтд.», Австралия). Определяли следующие показатели: центральное аортальное систолическое давление (SPa), центральное аортальное пульсовое давление (PPa), индекс аугментации (Alx), индекс аугментации, нормализованный для ЧСС 75 в 1 мин (Alx75), давление аугментации (AP).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью статистической программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами выявляли путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия показателей считали достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В ходе изучения полиморфизма гена AT2R1 у больных с АГ выявлено три генотипа: 24 (41,4 %) пациента оказались нормальными гомозиготами (генотип AA), 32 (55,2 %) – гетерозиготами (генотип AC) и только 2 (3,4 %) – мутантными гомозиготами (генотип CC). Носителями генотипа CC в обоих случаях были женщины. У первой больной, женщины 53 лет, отмечали раннее начало заболевания (продолжительность АГ – 30 лет), отягощенную наследственность и ожирение 1-й степени с нормальным липидным профилем. Вторая пациентка – в возрасте 55 лет, страдала АГ на протяжении 20 лет, без наследственности, отягощенной сер-

Таблиця 1

Клінічна характеристика і данні лабораторних і інструментальних методів дослідження в групах нормальних гомозигот і носителів аллеля С (n=58)

Показатель	Величина показателя (M±σ)	
	у нормальных гомозигот (n=24)	у носителей аллеля С (n=34)
Возраст, годы	53,4±9,8	55,1±9,5
Длительность АГ, годы	10,6±10,1	9,2±8,7
Окружность талии, см	97,4±11,8	100,4±12,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1±5,2	31,1±6,3
Клиренс креатинина, мл/мин	78,5±19,3	76±19,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±0,98	5,9±1,3
Диаметр левого предсердия, см	3,8±0,4	4,0±0,4
Фракция выброса левого желудочка, %	61,5±2,5	61,5±6,0
Масса миокарда левого желудочка, г	198,7±46,3	191,5±35,7
	Частота выявления показателя	
Мужчины	12 (50 %)	12 (35 %)
Женщины	12 (50 %)	22 (65 %)
Степень АГ		
1-я	10 (41,7 %)	17 (50 %)
2-я	10 (41,7 %)	13 (38,2 %)
3-я	4 (16,7 %)	4 (11,8 %)
Стадия ГБ		
I	4 (16,7 %)	6 (18 %)
II	14 (58,3 %)	19 (56 %)
III	6 (25 %)	9 (26 %)
Сопутствующая ИБС	3 (12,5 %)	7 (20,6 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (8,3 %)	0 (0 %)
Инсульт в анамнезе	1 (4,2 %)	3 (8,8 %)
Сахарный диабет 2-го типа	3 (12,5 %)	5 (14,7 %)
Хроническая сердечная недостаточность	3 (12,5 %)	6 (17,6 %)
I функционального класса	2 (8,3 %)	3 (8,8 %)
II функционального класса	1 (4,2 %)	2 (5,9 %)
III функционального класса	0	1 (2,9 %)
Наследственность, отягощенная сердечно-сосудистыми заболеваниями, %	15 (62,5 %)	21 (61,8 %)
Курение	3 (12,5 %)	3 (8,8 %)

дечно-сосудистыми заболеваниями, с ожирением 1-й степени и дислипидемией.

В связи с небольшим числом гомозигот с мутантным аллелем их объединили с гетерозиготами в одну группу – носителей аллеля С (34 больных). Носители аллеля С по клиническим характеристикам, а также по данным лабораторных и инструментальных методов исследования достоверно не отличались от нормальных гомозигот (табл. 1).

При изучении генотипа у больных, принимавших олмесартан (n=32), генотип АА был выявлен у 12 (37,5 %), а 20 (62,5 %) пациентов оказались носителями аллеля С. Сравнительная оценка показателей офисного АД, СМАД и ЦАД исходно и в конце периода наблюдения у нор-

мальных гомозигот (генотип АА) и носителей аллеля С в группе терапии на основе олмесартана представлена в табл. 2.

В подгруппе больных с патологическим аллелем С основные гемодинамические характеристики исходно не отличались от показателей пациентов с генотипом АА, за исключением более высокого уровня среднесуточного пульсового АД и индекса аугментации АІх (P<0,05).

Независимо от генотипа, терапия на основе олмесартана привела к достоверному снижению брахиального офисного как САД, так и ДАД (соответственно на 14,3 и 8,2 мм рт. ст. (P<0,01) у больных с патологическим аллелем С; соответственно на 18,2 и 10 мм рт. ст. (P<0,05) у лиц с генотипом АА). В то же время оценка показате-

Таблиця 2

Динамика показателей офисного АД, СМАД и ЦАД у больных ГБ под влиянием лечения с применением олмесартана

Показатель	Величина показателя (M±σ) у пациентов			
	с генотипом АА (n=12)		с генотипом АС и СС (n=20)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Офисное САД на плече, мм рт. ст.	155,9±20,3	137,7±16,8*	156,1±16,8	141,8±19,9**
Офисное ДАД на плече, мм рт. ст.	98,2±11,7	88,2±11,2*	95,8±8,2	87,6±12,6**
Офисная ЧСС в 1 мин	68,6±11,0	73,5±13,6	66,8±9,8	68,2±10,3
САД сутки, мм рт. ст.	134,9±15,0	127,2±7,9	144,6±15,6	132,5±14,7***
ДАД сутки, мм рт. ст.	81,8±9,4	77,5±6,5	83,9±7,8	76,2±8,6**
ПАД сутки, мм рт. ст.	52,8±8,0	49,6±6,5	60,8±11,1±	56,3±10,4
ЧСС сутки в 1 мин	70,6±6,1	70,0±9,2	71,1±7,1	69,9±7,8
SD САД сутки, мм рт. ст.	14,7±2,9	15,1±2,6	17,4±4,7	16,7±3,1
SD ДАД сутки, мм рт. ст.	11,5±2,6	11,5±2,2	13,5±3,3	12,2±3
DI САД сутки, %	9,5±3,4	7,9±7,4	8,2±8,1	8,5±7,9
DI ДАД сутки, %	14,1±4,5	11,8±8,5	13,1±9,9	14,6±8,9
Нldx САД сутки, %	46,9±30,7	35,1±20,5	67,8±24,4	48,1±27,8**
Нldx ДАД сутки, %	52,5±26,5	41,5±19,6	58,1±22,4	38,9±22,9**
Нlpt САД сутки, мм рт. ст.×ч/24 ч	208,4±220,7	101,3±80,7	382±288,1	202,9±189,3***
Нlpt ДАД сутки, мм рт. ст.×ч/24 ч	166,6±137,6	100,2±81,7	199,1±120,5	97,2±76,2**
САД день, мм рт. ст.	139,3±14,4	130,8±9,4	149,1±16,5	136,5±15,3***
ДАД день, мм рт. ст.	86,1±9,0	80,8±7,0	87,9±8,0	80,2±8,2**
САД ночь, мм рт. ст.	126,2±15,1	120,0±8,6	136,5±17,0	124,8±16,3**
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,9±9,3	71,0±7,5	76,4±9,8	68,6±10,6**
Аlх, %	23,0±0,1	19,0±0,09	31,0±0,09°	27,0±0,09°
Аlх75, %	20,0±0,1	18,0±0,08	27,0±0,08	24,0±0,07
АР, мм рт. ст.	10,5±6,8	6,6±3,2	15,4±7,9	12,4±7,5°
SPa, мм рт. ст.	138,6±19,6	125,5±13,8	141,9±18,3	132,6±18,2*
PPa, мм рт. ст.	42,3±11,7	35,3±7,4	47,5±14,4	43,6±14

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными в группе: \* –  $P<0,05$ ; \*\* –  $P<0,01$ ; \*\*\* –  $P<0,001$ ; ° – по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с генотипом АА ( $P<0,05$ ). SD – вариабельность АД; DI – суточный индекс АД; Нldx – индекс времени нагрузки АД; Нlpt – индекс площади нагрузки АД.

лей СМАД и ЦАД в динамике лечения показала достоверное их снижение только у носителей аллеля С. Так, у пациентов с АГ с патологическим аллелем С регистрировали высокодостоверное снижение среднесуточного САД (на 12,1 мм рт. ст.;  $P<0,001$ ) и ДАД (на 7,7 мм рт. ст.;  $P<0,01$ ), индекса времени нагрузки САД и ДАД (соответственно на 19,7 и 19,2 мм рт. ст.;  $P<0,01$ ), индекса площади нагрузки как САД (на 179,1 мм рт. ст.;  $P<0,001$ ), так и ДАД (на 101,9 мм рт. ст.;  $P<0,01$ ), среднего САД днем (на 12,6 мм рт. ст.;  $P<0,001$ ) и в ночное время (на 11,7 мм рт. ст.;  $P<0,01$ ), среднего ДАД днем и ночью (соответственно на 7,7 и 7,8 мм рт. ст.;  $P<0,01$ ). По данным оценки ЦАД, у больных с патологическим аллелем С достоверно снижался индекс аугментации (на 4 %;  $P<0,05$ ) и центральное САД

(на 9,3 мм рт. ст.;  $P<0,05$ ). Напротив, в группе нормальных гомозигот достоверной динамики изученных показателей не наблюдали (см. табл. 2), хотя это может быть результатом малой величины выборки.

По окончании периода наблюдения у носителей патологического аллеля С индекс и давление аугментации достоверно превышали соответствующие значения в группе пациентов с нормальным генотипом ( $P<0,05$  в обоих случаях).

Определение полиморфизма А1166С гена АТ2R1 у обследованных нами больных ГБ показало частоту выявления генотипов (АА – 41,4 %, АС – 55,2 %, СС – 3,4 %), близкую к полученной в исследовании А.В. Lapiere и соавторов [10]. Изучая полиморфизм гена А1166С рецептора АТ2R1 у здоровых лиц и пациентов с ГБ в арген-

тинской популяции (г. Сан-Луис), авторы обнаружили следующее распределение генотипов: АА – 65 %, АС – 32 % и СС – 3 %. Частота выявления патологического аллеля С у больных ГБ (0,19 %) в этом исследовании была значительно выше, чем в контрольной группе лиц с нормальным АД (0,06 %). В исследовании A.V. Lapiere и соавторов генотип СС встретился только в одном случае (1,6 %) – у 40-летней женщины с ранним развитием АГ и небольшим количеством факторов риска [10]. Распределение генотипов в обследованной популяции в целом (пациенты с АГ и контрольная группа, всего n=62) составило: АА – 74,2 %, АС – 24,2 % и СС – 1,6 %, что близко к соответствующим значениям в европейской популяции [6, 4].

Изучение распределения генотипа АТ1R в разных регионах мира продемонстрировало существенные отличия в разных этнических группах. Сопоставляя эти данные, Y. Liu и соавторы отметили меньшую частоту аллеля С в азиатской популяции (0–1,4 %) по сравнению с европейской (1,7–13,0 %) [11]. Встречаемость аллеля С у афроамериканцев ниже по сравнению с европейцами [9].

Патологический характер полиморфизма А1166С подтверждает, по данным разных авторов, его связь с распространенностью АГ, жесткостью аорты и степенью повышения АД [5–7], гипертрофией левого желудочка [13], гестационной гипертензией, ранним развитием ИБС и усиленной вазоконстрикцией [4, 14, 15], уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, индексом массы тела [10]. Установлена существенная связь между гипертензией и полиморфизмом А1166С у мужчин, но не у женщин [12].

По нашим данным, полиморфизм А1166С не оказывал существенного влияния на исходные клиничко-гемодинамические характеристики больных с эссенциальной АГ, но в существенной мере определял эффективность антигипертензивной терапии по данным измерения брахиального офисного АД, и особенно показателей СМАД и ЦАД. Лечение на основе олмесартана оказалось особенно эффективным у носителей аллеля С, что проявилось высокодостоверным снижением основных показателей СМАД, а также существенным уменьшением таких параметров ЦАД, как индекс аугментации и центральное систолическое аортальное давление. У носителей генотипа АА лечение на основе

олмесартана не сопровождалось достоверным изменением показателей СМАД и ЦАД.

Зависимость эффективности лечения АГ блокаторами рецепторов ангиотензина II от полиморфизма АТ2R1 (А1166С) изучали ранее на примере кандесартана в исследовании S. Denus [8]. Авторы оценивали влияние этого гена-кандидата на гемодинамическое, нейрогуморальное и противовоспалительное действие кандесартана у пациентов с сердечной недостаточностью, уже принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В результате было выявлено, что у нормальных гомозигот АА по сравнению с носителями аллеля С наблюдали более значимое снижение как САД, так и ДАД в течение 2 нед лечения, а через 6 мес лечения у носителей аллеля С в большей степени снижались уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка по сравнению с пациентами с генотипом АА. В этом исследовании впервые были получены доказательства того, что ответ пациентов с сердечной недостаточностью, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, на кандесартан может зависеть от полиморфизма АGTR1 и А1166С.

Результаты другого исследования показали, что применение кандесартана в виде монотерапии позволило достичь целевых значений АД у всех больных АГ с генотипами АС и СС. Кандесартан у пациентов с генотипами АС и СС был эффективен в дозе 4–8 мг, в то время как доза 12–24 мг требовалась больным с генотипом АА [2]. Статистически достоверное снижение САД наблюдали в группе пациентов с генотипом АС и у больных с аллелем А. В группах с генотипами АА и АС отмечено достоверное снижение ДАД. Проведенные исследования фармакогенетических эффектов кандесартана показали полное соответствие глубинным молекулярно-генетическим основам регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2]. Полученные данные указывают на перспективность изучения индивидуальных сочетаний генов-кандидатов для целей прогнозирования и выбора индивидуальных методов терапии. Определение полиморфизма гена АТ2R1, в частности, мутации А1166С, можно использовать для индивидуального подбора блокаторов АТ2R1.

Представленные результаты позволяют заключить, что применение олмесартана для

лечения АГ обеспечивает значительное снижение показателей офисного и суточного АД, а также оказывает выраженное положительное влияние на показатели ЦАД у больных, имеющих в гене AT2R1 патологический мутантный аллель С. Можно предположить, что ответ на препарат олмесартан является ген-специфичным и зависит от полиморфизма AT2R1, хотя исследований, посвященных этому вопросу, недостаточно и он нуждается в дальнейшем изучении.

## Выводы

1. У пациентов с гипертонической болезнью полиморфизм (A1166C) гена AT2R1 оказывает существенное влияние на эффективность антигипертензивной терапии.

2. Лечение артериальной гипертензии с применением олмесартана у носителей патологического аллеля С, в отличие от нормальных гомозигот, обеспечивает выраженную положительную динамику показателей суточного мониторинга артериального давления и центрального аортального давления.

## Литература

1. Кайдашев И.П., Ждан В.М., Расин М.С. и др. Молекулярно-биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин-ангиотензиновой системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Додаток 1.
2. Кайдашев И.П., Савченко Л.Г., Расин М.С. и др. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина первого типа в связи с развитием эссенциальной артериальной гипертензии // XV съезд терапевтов Украины. – К., 2004. – С. 171–175.
3. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов

рецепторов ангиотензина II // Фарматека. – 2003. – № 12. – С. 42–46.

4. Alvarez R., Reguero J.R., Batalla A. et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms-association with early coronary disease // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 40. – P. 375–379.
5. Benetos A., Gautier S., Ricard S. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 698–703.
6. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.
7. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 410. – P. 303–316.
8. De Denus S., Zakrzewski-Jakubiak M., Dubé M.P. et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan // Ann. Pharmacother. – 2008. – Vol. 42 (7). – P. 925–932.
9. Gainer J.V., Hunley T.E., Kon V. et al. Angiotensin II type I receptor polymorphism in African Americans lower frequency of the C-1166 variant // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1997. – Vol. 43. – P. 227–231.
10. Lapiere A.V., Arce M.E., Lopez J.R. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis // Biocell v.30 n.3 Mendoza ago./dic. 2006.
11. Liu Y., Zhuoma C., Shan G. et al. A1166C Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in han, tibetan and Yi populations // Hypertens. Res. – 2002. – Vol. 25. – P. 515–521.
12. Stankovic A., Zivkovic M., Djuric T., Alavantic D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 327. – P. 181–185.
13. Takami S., Katsuya T., Rakugi H. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension // Amer. J. Hypertension. – 1998. – Vol. 2. – P. 316–321.
14. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Buikema H., van Gilst W.H. Is the A1166C gene polymorphism of the Angiotensin II type 1 receptor involved in cardiovascular disease? // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. G13–G17.
15. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries // Hypertension. – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 717–721.

Поступила 06.05.2013 г.

## Поліморфізм гена рецептора ангиотензину II 1-го типу та його вплив на ефективність терапії олмесартаном у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

В.Й. Целуйко, Т.Р. Бреговдзе, Н.Є. Міщук, З.С. Вашакідзе

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*Мета роботи – вивчити поліморфізм A1166C гена рецептора ангиотензину II (AT2R1) 1-го типу в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та оцінити його вплив на ефективність лікування із застосуванням олмесартану. Обстежили 58 хворих на ГХ: 58,6 % жінок і 41,4 % чоловіків віком у середньому (54,4±9,6) року. Олмесартан у дозі 20 мг/добу отримували 32 (55 %) пацієнти: 18 (56,25 %) – як монотерапію, 14 (43,75 %) – у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Період спостереження становив 6 міс. Комплекс обстеження передбачав проведення електрокардіографії, ехокардіографії, добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), вимірювання показників центрального аортального тиску (ЦАТ) за допомогою апplanationної тонометрії променевої артерії, біохімічне визначення показників ліпідного обміну, розрахунок кліренсу креатиніну, а також визначення поліморфізму гена AT2R1 із слини і клітин букального епітелію за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. При вивченні поліморфізму*

гена AT2R1 було виявлено три генотипи: 24 (41,4 %) пацієнти виявилися нормальними гомозиготами (генотип AA), 32 (55,2 %) – гетерозиготами (генотип AC) і 2 (3,4 %) – мутантними гомозиготами (генотип CC). Незалежно від генотипу, терапія на основі олмесартану привела до достовірного зниження брахіального офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску. Водночас оцінка показників ДМАТ і ЦАТ у динаміці лікування показала достовірне зниження основних характеристик артеріальної гіпертензії за даними цих методів тільки в групі хворих – носіїв алеля С. Таким чином, у хворих на ГХ поліморфізм (A1166C) гена AT2R1 має значний вплив на ефективність антигіпертензивної терапії за даними ДМАТ і показниками ЦАТ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, олмесартан, центральний аортальний тиск, поліморфізм гена AT2R1.

### Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and its influence upon efficiency of olmesartan treatment in patients with essential hypertension

V.J. Tseluyko, T.R. Bregvadze, N.E. Mishchuk, Z.S. Vashakidze

*Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education, Ukraine*

*We have investigated angiotensin II type 1 receptor (AT2R1) gene polymorphism (A1166C) and its influence upon efficiency of olmesartan treatment in patients with essential hypertension. A total of 58 hypertensive patients, mean age (54.4±9.6) years, were examined, 58.6 % were women and 41.4 % – men. Among them 32 (55 %) patients received olmesartan 20 mg daily: 18 (56.25 %) patients as monotherapy, 14 (43.75 %) patients – olmesartan in combination with other antihypertensive agents (AHA). Duration of follow-up was 6 months. Patients were examined with electrocardiography, echocardiography, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), registration of central aortic pressure (CAP) with applanation tonometry of radial artery using SphygmoCor device, determination of serum lipids and creatinine and the genetic analysis of AT2R1 gene polymorphism in buccal epithelial cells using the polymerase chain reaction. Genetic testing of AT2R1 gene polymorphism revealed following distribution of genotypes: AA genotype – 24 (41.4 %) patients, AC – 32 (55.2 %) and CC – 2 (3.4 %) patients. Irrespective of the genotype, olmesartan provided significant reduction of the office brachial systolic and diastolic blood pressure. At the same time, evaluation of ABPM indexes and parameters of CAP after treatment with olmesartan demonstrated significant decrease of main characteristics according to these methods only in patients – carriers of abnormal allele C. Thus, in patients with essential hypertension AT2R1 gene polymorphism (A1166C) has a significant impact upon efficiency of antihypertensive therapy as measured by ABPM and CAP.*

**Key words:** arterial hypertension, olmesartan, central aortic pressure, AT2R1 gene polymorphism.