

Научная статья

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ *ACE I/D* КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К.Г. Старкова, О.В. Долгих, О.А. Казакова, Т.А. Легостаева

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Исследование генетических механизмов формирования артериальной гипертензии как одного из факторов кардиоваскулярного риска обеспечит решение задач мониторинга состояния здоровья населения с применением персонализированного подхода к ранней диагностике развития сердечно-сосудистой патологии, что повысит эффективность профилактических мероприятий по снижению смертности населения.*

*Изучены особенности полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* (rs4646994) как фактора риска развития эссенциальной гипертензии.*

*Исследование включало 35 человек с диагнозом эссенциальной гипертензии, группу сравнения составили 34 человека, относительно здоровые. Показатели липидного спектра оценивали на автоматическом или полуавтоматическом анализаторах или расчетным методом. Инсулин и цитокины определяли с помощью иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.*

*Результаты обследования пациентов с эссенциальной гипертензией выявили достоверные различия по ИМТ, показателям липидного спектра с повышением уровня ЛПОНП и триглицеридов в 1,3 раза, по инсулину – в 1,9 раза с возрастанием уровней цитокинов IL-6 в 2,2 раза и VEGF – в 1,4 раза – относительно группы сравнения. Генетический анализ выявил достоверно повышенную в 1,3 раза распространенность D-аллеля гена *ACE I/D* в группе с эссенциальной гипертензией (показана адекватность доминантной модели наследования,  $P = 0,041$ ), носительство которого ассоциировалось с развитием данного заболевания ( $OR = 3,16$ ; 95 %  $CI = 1,08–9,20$ ).*

*Показана ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* с развитием эссенциальной гипертензии в обследованной группе (относительный риск  $RR = 1,87$ ; 95 %  $CI = 1,07–3,61$ ), который может рассматриваться как потенциальный маркер чувствительности развития эссенциальной гипертензии.*

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, ангиотензин-превращающий фермент, *ACE I/D* полиморфизм, дислипидемия, провоспалительные цитокины.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной нарушений здоровья и смертности в настоящее время, при этом этиология этих расстройств включает как генетические особенности, так и факторы окружающей среды. Предполагается, что SNP-варианты компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая также действует как ключевой регулятор электролитного баланса, оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистый гомеостаз [1, 2]. Результаты изучения генов и трансгенных исследований на мышах выявили критическую роль гена *ACE* ангиотензин-

превращающего фермента (АПФ) в регуляции артериального давления. Это привело к гипотезе о том, что *ACE* является возможным геном-кандидатом при эссенциальной гипертензии у человека [3].

За последние десятилетия полиморфизмы гена *ACE*, расположенного в хромосоме 17q23, активно изучались в связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Инсерционно-делеционный (*I/D*) полиморфизм Alu-элемента размером 287 п.н. в интроне 16 гена *ACE* привлек значительное внимание в спектре сердечно-сосудистых фенотипов из-за его корреляции с активностью АПФ в сыворотке, одна-

© Старкова К.Г., Долгих О.В., Казакова О.А., Легостаева Т.А., 2022

**Старкова Ксения Геннадьевна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии (e-mail: skg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>).

**Долгих Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Казакова Ольга Алексеевна** – младший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>).

**Легостаева Татьяна Андреевна** – врач клинической лабораторной диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>).

ко связь между *ACE I/D* и артериальной гипертензией до сих пор остается спорной. Поскольку ассоциации, как правило, различаются в зависимости от пола или этнической группы или в разных социально-экологических условиях, важно учитывать потенциальные генные и генно-средовые взаимодействия [4, 5].

**Цель исследования** – проанализировать особенности полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* (rs4646994) как фактора риска развития эссенциальной гипертензии.

**Материалы и методы.** Выполнено обследование взрослого населения Пермского края с диагнозом в соответствии с МКБ-10 I10 «Эссенциальная [первичная] гипертензия», группу наблюдения составили 35 человек, средний возраст –  $50,31 \pm 1,39$  г. Группу сравнения составили 34 человека, относительно здоровые, средний возраст –  $48,5 \pm 1,36$  г. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, образу жизни ( $p > 0,05$ ).

Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Рассчитывали индекс массы тела по формуле:  $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) методом сфигмоманометрии.

Исследование биохимических показателей липидного спектра (липопротеины высокой плотности ЛПВП, липопротеины низкой плотности ЛПНП, триглицериды) выполнено с помощью автоматического и полуавтоматического биохимических анализаторов KeyLab (BPC+Biosed, Италия) и Humalyzer 2000 (Human GmbH, ФРГ). Показатель липопротеинов очень низкой плотности рассчитывали по формуле  $ЛПОНП = \text{триглицериды (ммоль/дм}^3) / 2,2$ . Инсулин исследовали методом иммуноферментного анализа в соответствии с методикой производителя тест-систем на анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле  $НОМА-IR = \text{инсулин (мкМЕ/см}^3) \cdot \text{глюкоза (ммоль/дм}^3) / 22,5$ . Маркеры иммунного механизма регуляции – интерлейкины (IL-1beta, IL-6, TNFalpha), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) – определяли с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе ELx808 (BioTek, США).

Полученные результаты анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). В случае отсутствия нормального распределения использовали нормализующую log-трансформацию. Достоверность различий оценивали при сравнении межгрупповых средних значений по *t*-критерию Стьюдента, различия считали значимыми при

уровне  $p < 0,05$ . Использовали логистический регрессионный анализ и метод максимального правдоподобия для оценки факторов риска эссенциальной гипертензии, рассчитывали отношение шансов *OR* (odds ratio) и 95%-ный доверительный интервал (95 % *CI*), а также относительный риск *RR* (relative risk) и 95%-ный доверительный интервал (95 % *CI*).

Для проведения генетического анализа использовали биоматериал со слизистой оболочки ротоглотки, ДНК выделяли сорбентным методом. Полиморфизм *ACE I/D* (rs4646994) определяли с использованием наборов «SNP-скрин» («Синтол», Россия). Использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США). Обработку данных проводили с помощью программы «Ген Эксперт», использовали логистический регрессионный анализ с построением кодоминантной, доминантной и рецессивной моделей наследования, частоты аллелей и генотипов рассчитывали в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга на основе диагностики однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Достоверность различий между группами определяли по точному критерию Фишера, данные по частотам генотипов и аллелей анализировали с расчетом отношения шансов *OR* (odds ratio) и 95%-ного доверительного интервала (95 % *CI*). Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Все проведенные исследования осуществлялись в аккредитованных лабораториях по стандартным методикам на сертифицированном оборудовании.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного обследования пациентов с эссенциальной гипертензией показали достоверные различия ( $p = 0,000$ ) с группой сравнения по ИМТ, уровню САД и ДАД (табл. 1). Показатели липидного спектра также достоверно изменялись по отношению к данным группы сравнения с повышением уровня ЛПОНП в 1,3 раза при одновременном снижении ЛПВП на 13 % ( $p = 0,032-0,037$ ). Содержание триглицеридов было выше в 1,3 раза ( $p = 0,036$ ). Показано возрастание уровня инсулина в 1,9 раза относительно данных группы сравнения и, соответственно, повышение индекса НОМА-IR ( $p = 0,022-0,035$ ).

Исследование особенностей иммунных механизмов регуляции показало изменение показателей «цитокинового шторма» с повышением IL-6 в 2,2 раза и VEGF в 1,4 раза относительно данных группы сравнения ( $p = 0,005-0,018$ ).

Генетическое исследование выявило повышенную в 1,3 раза распространенность *D*-аллеля гена *ACE I/D* в группе с эссенциальной гипертензией (табл. 2), носительство которого ассоциировалось с развитием заболевания ( $OR = 3,16$ ; 95 % *CI* = 1,08–9,20). Показана адекватность доминантной модели наследования ( $P = 0,041$ ), при этом доля гетерозигот *ID* и вариантных гомозигот *DD* в группе наблюдения составила 80 % против 55,9 % в группе сравнения. Особенности соотношения частот генотипов и алле-

лей у обследованных групп соответствовали равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 0,01-2,32$ ;  $p = 0,13-0,91$ ).

Результаты логистического регрессионного анализа выявили факторы риска, независимо ассоциированные с развитием эссенциальной гипертензии в обследованной группе населения (табл. 3), среди которых высокий уровень значимости межгрупповых различий связан с ЛПОНП – в 6,4 раза,

носителем аллеля *D ACE I/D* – в 3,16 раза, уровнем IL-6 – в 2,37 раза, триглицеридов – в 2,35 раза ( $p = 0,007-0,030$ ). В то же время проведенная оценка риска формирования эссенциальной гипертензии в группе, ассоциированной с аллелем *D ACE I/D*, показала достоверную вероятность возникновения заболевания по критерию относительного риска:  $RR = 1,87$ ; 95 %  $CI = 1,07-3,61$ .

Таблица 1

Базовые, биохимические и иммунные показатели у обследованных пациентов с эссенциальной гипертензией

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Возраст, лет	-	50,31 ± 1,39	46,5 ± 1,36	0,060
Пол, мужчины/женщины	-	7/28	4/30	0,513
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5–24,9	33,34 ± 1,59	24,84 ± 1,04	0,000
САД, мм рт. ст.	120–130	139,41 ± 4,77	119,57 ± 4,06	0,000
ДАД, мм рт. ст.	80–85	87,79 ± 3,10	75,86 ± 2,48	0,000
Инсулин, мкМЕ/см <sup>3</sup>	2–25	9,61 ± 3,90	5,27 ± 0,80	0,028
Индекс НОМА-IR	0–2,7	2,23 ± 0,99	1,20 ± 0,19	0,041
ЛПВП, ммоль/дм <sup>3</sup>	1,42–10	1,63 ± 0,12	1,86 ± 0,15	0,024
ЛПНП, ммоль/дм <sup>3</sup>	0–3,9	3,17 ± 0,23	3,12 ± 0,31	0,783
ЛПОНП, ммоль/дм <sup>3</sup>	0,26–1,04	0,79 ± 0,14	0,57 ± 0,11	0,014
Триглицериды, ммоль/дм <sup>3</sup>	0,3–1,7	1,73 ± 0,30	1,24 ± 0,24	0,014
VEGF, пг/см <sup>3</sup>	10–700	327,74 ± 62,39	245,61 ± 45,66	0,039
IL-1beta, пг/см <sup>3</sup>	0–11	1,39 ± 0,31	1,41 ± 0,33	0,917
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	0–10	2,56 ± 0,76	1,21 ± 0,56	0,006
TNFalpha, пг/см <sup>3</sup>	0–6	3,14 ± 1,29	3,70 ± 1,09	0,509

Примечание: *p* – уровень значимости различий группы наблюдения относительно группы сравнения.

Таблица 2

Особенности генетического полиморфизма *ACE I/D* у обследованных пациентов с эссенциальной гипертензией

Генотип, аллель	Группа наблюдения, %	Группа сравнения, %	<i>P</i>	<i>OR</i> (95 % <i>CI</i> )
<i>Кодоминантная модель</i>				
<i>II</i>	20	44,1	0,076	0,32 (0,11–0,92)
<i>ID</i>	51,4	29,4		2,54 (0,94–6,85)
<i>DD</i>	28,6	26,5		1,11 (0,39–3,20)
<i>Частоты аллелей</i>				
<i>I</i>	45,7	58,8	0,416	0,59 (0,30–1,16)
<i>D</i>	54,3	41,2		1,70 (0,86–3,33)
<i>Доминантная модель</i>				
<i>II</i>	20	44,1	0,041	0,32 (0,11–0,92)
<i>ID+DD</i>	80	55,9		3,16 (1,08–9,20)
<i>Рецессивная модель</i>				
<i>II+ID</i>	71,4	73,5	1,0	0,90 (0,31–2,59)
<i>DD</i>	28,6	26,5		1,11 (0,39–3,20)

Примечание: *P* – точный критерий Фишера.

Таблица 3

Логистический анализ факторов риска эссенциальной гипертензии у обследованных пациентов

Показатель	<i>OR</i> (95 % <i>CI</i> )	$\chi^2$	<i>p</i>
Аллель <i>D ACE I/D</i>	3,16 (1,06–9,39)	4,70	0,030
ИМТ	1,29 (1,13–1,47)	28,93	0,000
ЛПВП	0,24 (0,07–0,85)	5,51	0,019
ЛПОНП	6,40 (1,27–32,33)	6,62	0,010
Триглицериды	2,35 (1,12–4,95)	6,60	0,010
IL-6	2,51 (1,17–5,39)	8,50	0,004

Примечание: *p* – уровень значимости межгрупповых различий;  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие.

Выполненное исследование показало, что носительство *D*-аллеля полиморфизма *ACE I/D* в обследованной группе населения ассоциировалось с эссенциальной гипертензией на фоне развития дислипидемии и «цитокинового шторма» как факторов риска формирования гипертонии. Полиморфизм *ACE I/D* связан с возрастанием уровня АПФ в плазме, что повышает концентрацию ангиотензина II, ключевого фактора регуляции периферического сопротивления сосудов, и снижает уровень брадикинина и может являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [2, 6].

АПФ является важнейшим ферментом РААС, который вместе с калликреин-кининовой системой обеспечивает поддержание физиологических функций сердца, сосудов и почек посредством регуляции артериального давления, кровотока, гомеостаза и вазомоторной системы. Ангиотензин II является мощным сосудосуживающим средством, который образуется из ангиотензина I с помощью АПФ, влияет на структуры артериальной стенки и потенцирует атеросклероз, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез внеклеточного матрикса. Средний уровень АПФ в плазме у носителей *DD*-генотипа примерно в два раза выше, чем у носителей *I*-генотипа. Таким образом, присутствие аллеля *D* указывает на высокую активность АПФ и наоборот. Хотя активность АПФ сильно различается у разных людей, в целом она остается постоянной в разных тканях / органах одного и того же человека, поскольку на нее практически не влияют внешние факторы [7, 8].

Накоплены доказательства ассоциации полиморфизма гена *ACE I/D* с развитием различных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции [1, 9]. Показано, что носительство *D*-аллеля ассоциировалось с более высокими уровнями артериального давления у пациентов, склонностью к кризовому течению гипертонической болезни и достоверно большей выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка, а генотип *DD* чаще встречался у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и их осложнениями и наличием таких факторов риска, как гиперлипидемия, курение или семейный анамнез [10, 11].

Гены, ассоциированные с гипертензией, сгруппированы вместе с генами, определяющими ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность, однако механизм влияния РААС на липидный метаболизм недостаточность ясен. Исследования показывают, что адипоциты способны секретировать АПФ, повышение уровня которого стимулирует продукцию ангиотензина II, выработку молекул адгезии и хемокинов, окисление ЛПНП и образование пенистых клеток из макрофагов. Существует связь между *ACE DD*-генотипом, развитием абдоминального ожирения и повышением риска атеросклероза [6, 12, 13]. Повышенная активность системных и жировых компонентов

РААС рассматривается как потенциальный путь, по которому ожирение может привести к гипертензии и резистентности к инсулину, и посредством которого полиморфизм *ACE I/D* может быть связан с этими расстройствами [14, 15].

Участие цитокинов в патогенезе артериальной гипертензии связано, прежде всего, с их функцией медиаторов воспаления. Исследования показывают повышение уровней IL-6, IL-1 и TNF $\alpha$  в плазме крови больных с артериальной гипертензией по сравнению с нормотензивными пациентами. Существует связь провоспалительных маркеров с регуляторными системами артериального давления, в том числе с РААС. Ангиотензин II способен усиливать синтез TNF $\alpha$  и IL-6 через активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B. Показано, что IL-6 принадлежит важная роль в развитии артериальной гипертензии, вызванной хроническим повышением ангиотензина II, в том числе и через индукцию экспрессии его рецепторов [16, 17]. IL-6 способен стимулировать продукцию белков острой фазы воспаления, увеличивать адгезию клеток эндотелия сосудов и концентрацию активных форм кислорода, способствовать атерогенезу через нарушение метаболизма липопротеинов [18].

Одними из механизмов участия воспаления в развитии артериальной гипертензии также считаются эндотелиальная дисфункция и повышение сосудистой реактивности. Воспаление может приводить к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации через ослабление экспрессии NO-синтаз и снижение продукции NO посредством таких медиаторов, как TNF $\alpha$  и С-реактивный белок. Кроме того, активированные звенья иммунной системы могут повреждать эндотелиальные клетки, запускать процессы ремоделирования в сосудистой стенке, ускоряя развитие атеросклероза и ишемического поражения при артериальной гипертензии [17, 19]. Процессы патологического ангиогенеза реализуются в том числе и при участии VEGF, который рассматривают как потенциальный маркер нарушений, опосредованных гипертонией. Его продукция инициируется ангиотензином II и коррелирует с величиной артериального давления, сердечно-сосудистым риском и ранними микрососудистыми поражениями. Однако повышение уровня VEGF у пациентов с артериальной гипертензией является, скорее, защитным механизмом снижения артериального давления и ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией и стимуляцией процессов ангиогенеза при повреждении сосудистой стенки [20].

Следует отметить, что накопленные данные о связи полиморфизма гена *ACE I/D* с развитием артериальной гипертензии достаточно неоднозначны. Многие исследования показывают существенные различия в распределении полиморфизма гена *ACE D/I* между разными этническими группами и даже внутри одной этнической группы. В то же время необходимо также учитывать возможность генных взаимодействий и роль эпигенетической изменчиво-

сти, в том числе в условиях влияния факторов среды обитания, в формировании наследственной предрасположенности [3, 7, 21–25].

**Выводы.** Результаты проведенного обследования пациентов с эссенциальной гипертензией позволили установить, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE I/D* ассоциирован с риском развития эссенциальной гипертензии в обследованной группе ( $RR = 1,87$ ; 95 %  $CI = 1,07–3,61$ ), при этом показана высокая значимость факторов, сопряженных с развитием дислипидемии и иммунного воспаления (в частности ИМП:  $OR = 1,29$ , 95 %  $CI = 1,13–1,47$ ; ИЛ-6:  $OR = 2,51$ , 95 %  $CI = 1,17–5,39$ ; аллель *D* гена *ACE I/D*:  $OR = 3,16$ , 95 %  $CI = 1,09–9,39$ ). Таким об-

разом, носительство аллеля *D* гена *ACE* может рассматриваться в качестве генетического предиктора эссенциальной гипертензии, однако небольшой размер выборки определяет необходимость дополнительных исследований и, возможно, изучение роли других полиморфизмов РААС и их взаимодействий, которые могут использоваться для решения задач профилактики и мониторинга формирования эссенциальной гипертензии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Елькина А.Ю., Акимов Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертонии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 724–728.
2. Implications of *ACE (I/D)* gene variants to the genetic susceptibility of coronary artery disease in Asian Indians / G.K. Bhatti, J.S. Bhatti, R. Vijayvergiya, B. Singh // Indian J. Clin. Biochem. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 163–170. DOI: 10.1007/s12291-016-0588-3
3. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population / R. Krishnan, D. Sekar, S. Karunanithy, S. Subramaniam // Genes Dis. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 159–163. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
4. Predisposition of angiotensin-converting enzyme deletion/deletion genotype to coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus in South India / D. Mani, R. Chinniah, P. Ravi, K. Swaminathan, R.A. Janarthanan, M. Vijayan, K. Raju, B. Karuppiiah // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 882–885. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_215\_17
5. The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and hypertension, as well as environmental, biochemical and anthropometric factors / L. Pachocka, M. Włodarczyk, L. Kłosiewicz-Latoszek, I. Stolarska // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. – 2020. – Vol. 71, № 2. – P. 207–214. DOI: 10.32394/rpzh.2020.0119
6. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.А. Акопян, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, А.П. Есакова, Я.А. Орлова // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 4. – С. 333–338. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338
7. Liu M., Yi J., Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 1470320321995074. DOI: 10.1177/1470320321995074
8. Angiotensin-converting enzyme gene *D/I* polymorphism in relation to endothelial function and endothelial-released factors in Chinese women / Y. Lv, W. Zhao, L. Yu, J.-G. Yu, L. Zhao // Front. Physiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 951. DOI: 10.3389/fphys.2020.00951
9. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents / S. Simonyte, R. Kuciene, J. Medzioniene, V. Dulskiene, V. Lesauskaite // BMC Med. Genet. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z
10. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Электронный ресурс] / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимов, Э.А. Федотов, Е.Н. Корсунова, И.М. Соколов // Современные проблемы науки и образования: сетевое издание. – 2015. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (дата обращения: 02.08.2022).
11. The Effect of *ACE I/D* polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease / A. Amara, M. Mrad, A. Sayeh, D. Lahideb, S. Layouni, A. Haggui, N. Fekih-Mrissa, H. Haouala, B. Nsiri // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 157–163. DOI: 10.1177/1076029616679505
12. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы / А.Т. Шаханова, Н.Е. Аукунов, А.У. Нуртазина, Т.Е. Шаханов, Д.К. Кожахметова // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 50–59.
13. Study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, enzyme activity and oxidized low density lipoprotein in Western Iranians with atherosclerosis: a case-control study / N. Nouryazdan, G. Adibhesami, M. Birjandi, R. Heydari, B. Yalameha, G. Shahsavari // BMC Cardiovasc. Disord. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 184. DOI: 10.1186/s12872-019-1158-4
14. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism association with obesity and some related disorders in Egyptian females: a case-control observational study / T.K. Motawi, O.G. Shaker, N.N. Shahin, N.M. Ahmed // Nutr. Metab. (Lond). – 2016. – Vol. 13. – P. 68. DOI: 10.1186/s12986-016-0127-5
15. Влияние полиморфизма гена *ACE* на течение артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома / А.П. Кубанова, Т.Ю. Зотова, М.М. Азова, А. Аит Аисса // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 66–70. DOI: 10.12737/23852
16. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension / R. Carnagarin, V. Matthews, M.T.K. Zaldivia, K. Peter, M.P. Schlaich // British Journal of Pharmacology. – 2019. – Vol. 176, № 12. – P. 1839–1852. DOI: 10.1111/bph.14481

17. Цитокины и артериальная гипертензия / Л.Е. Шинетова, А. Омар, Л. Елубаева, А.Ю. Акпарова, Р.И. Берсимбаев // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 264–268.
18. Didion S.P. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 2563. DOI: 10.3390/ijms18122563
19. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 221–230. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926
20. Губарева Е.Ю., Губарева И.В. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 40–44. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44
21. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension disease / B. Hadian, A. Zafarmohhtashami, Z. Chaghervand, N. Nouryazdan // Arch. Physiol. Biochem. – 2020. – Vol. 128, № 5. – P. 1165–1169. DOI: 10.1080/13813455.2020.1762225
22. Роль полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензиновой системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у жителей Республики Адыгея / Д.В. Муженя, А.Р. Тугуз, С.П. Лысенков, Р.А. Тхакушинов., Р.Ш. Ожева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 344–354. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.402
23. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 6–12. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12
24. Никоношина Н.А., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Анализ особенностей иммунной регуляции, ассоциированных с полиморфизмом кандидатных генов, у мужчин с диагнозом атеросклероз (на примере Пермского края) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 11. – С. 608–612. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-11-608-612
25. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.П. Чашин, А.Б. Гудков // Экология человека. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14

*Генетический полиморфизм ACE I/D как фактор риска развития эссенциальной гипертензии / К.Г. Старкова, О.В. Долгих, О.А. Казакова, Т.А. Легостаева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 169–175. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.16*

UDC 577: 575: 614.8.086 (470.54)  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.16.eng



Research article

## ACE I/D GENETIC POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF ESSENTIAL HYPERTENSION

**K.G. Starkova, O.V. Dolgikh, O.A. Kazakova, T.A. Legostaeva**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

*Examining genetic mechanisms of essential hypertension as a cardiovascular risk factor will make it possible to provide monitoring of public health using a personified approach to early diagnostics of cardiovascular pathologies. This will raise effectiveness of preventive activities aimed at reducing population mortality.*

© Starkova K.G., Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Legostaeva T.A., 2022

**Ksenia G. Starkova** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Immunology and Allergology (e-mail: skg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>).

**Oleg V. Dolgikh** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Olga A. Kazakova** – Junior Researcher at the Laboratory of Immunogenetics (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>).

**Tatyana A. Legostaeva** – doctor of the Laboratory for Clinical Diagnostics (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>).

Our research goal was to examine features of ACE (the angiotensin-converting enzyme) I/D gene polymorphism (rs4646994) as a risk factor of essential hypertension.

Our test group included 35 people with diagnosed essential hypertension; the reference group was made of 34 relatively healthy people. Lipid spectrum indicators were estimated with an automated or semi-automated analyzer or by calculation. Insulin and cytokines were determined by using the enzyme immunoassay. Genotyping was performed by using the polymerase chain reaction in real time mode.

The research results revealed that the examined patients with essential hypertension had authentic differences from the reference group regarding BMI, lipid spectrum indicators with very low density lipoproteins and triglycerides contents being by 1.3 times higher; insulin contents, by 1.9 times higher; IL-6 contents, by 2.2 times higher; and VEGF, by 1.4 times higher. Genetic analysis revealed 1.3-time higher prevalence of the D-allele of the ACE I/D gene in the patients with essential hypertension (we showed that the dominant inheritance was adequate,  $P = 0.041$ ). The carriage of this allele was associated with the analyzed disease ( $OR = 3.16$ ; 95 %  $CI = 1.08-9.20$ ).

We showed an association between insertion-deletion polymorphisms of the ACE (the angiotensin-converting enzyme) I/D gene and developing essential hypertension in the examined test group (the relative risk was  $RR = 1.87$ ; 95 %  $CI = 1.07-3.61$ ). This polymorphism can be considered a potential marker of sensitivity to developing essential hypertension

**Keywords:** essential hypertension, angiotensin-converting enzyme, ACE I/D polymorphism, dyslipidemia, pro-inflammatory cytokines.

## References

1. Elkina A.Yu., Akimova N.S., Shvartz Yu.G. Polymorphic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system genes associated with the risk of hypertension development (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 724–728 (in Russian).
2. Bhatti G.K., Bhatti J.S., Vijayvergiya R., Singh B. Implications of ACE (I/D) gene variants to the genetic susceptibility of coronary artery disease in Asian Indians. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2017, vol. 32, no. 2, pp. 163–170. DOI: 10.1007/s12291-016-0588-3
3. Krishnan R., Sekar D., Karunanithy S., Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis.*, 2016, vol. 3, no. 2, pp. 159–163. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
4. Mani D., Chinniah R., Ravi P., Swaminathan K., Janarthanan R.A., Vijayan M., Raju K., Karupiah B. Predisposition of angiotensin-converting enzyme deletion/deletion genotype to coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus in South India. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2017, vol. 21, no. 6, pp. 882–885. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_215\_17
5. Pachocka L., Włodarczyk M., Kłosiewicz-Latoszek L., Stolarska I. The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and hypertension, as well as environmental, biochemical and anthropometric factors. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 2020, vol. 71, no. 2, pp. 207–214. DOI: 10.32394/rpzh.2020.0119
6. Akopyan A.A., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Yesakova A.P., Orlova I.A. Review of polymorphisms, associated with cardiovascular diseases. *Rossiyskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*, 2020, no. 4, pp. 333–338. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338 (in Russian).
7. Liu M., Yi J., Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 1470320321995074. DOI: 10.1177/1470320321995074
8. Lv Y., Zhao W., Yu L., Yu J.-G., Zhao L. Angiotensin-converting enzyme gene D/I polymorphism in relation to endothelial function and endothelial-released factors in Chinese women. *Front. Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 951. DOI: 10.3389/fphys.2020.00951
9. Simonyte S., Kuciene R., Medzioniene J., Dulskiene V., Lesauskaite V. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Med. Genet.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z
10. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A., Korsunova E.N., Sokolov I.M. Analysis of polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cardiovascular diseases. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 3. Available at: <https://science-education.ru/en/article/view?id=17392> (02.08.2022) (in Russian).
11. Amara A., Mrad M., Sayeh A., Lahideb D., Layouni S., Haggui A., Fekih-Mrissa N., Haouala H., Nsiri B. The Effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 157–163. DOI: 10.1177/1076029616679505
12. Shakhanova A.T., Aukenov N.E., Nurtazina A.U., Shakhonov T.E., Kozhakhmetova D.K. Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. *Nauka i zdravookhranenie*, 2019, vol. 21, no. 4, pp. 50–59 (in Russian).
13. Nouryazdan N., Adibhesami G., Birjandi M., Heydari R., Yalameha B., Shahsavari G. Study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, enzyme activity and oxidized low density lipoprotein in Western Iranians with atherosclerosis: a case-control study. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 184. DOI: 10.1186/s12872-019-1158-4
14. Motawi T.K., Shaker O.G., Shahin N.N., Ahmed N.M. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism association with obesity and some related disorders in Egyptian females: a case-control observational study. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2016, vol. 13, pp. 68. DOI: 10.1186/s12986-016-0127-5

15. Kubatova A.P., Zotova T.Yu., Azova M.M., Aissa A. Ait. The *ACE* gene polymorphism influence on the course of hypertension in the Caucasians as part of the metabolic syndrome. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 66–70. DOI: 10.12737/23852 (in Russian).
16. Carnagarin R., Matthews V., Zaldivia M.T.K., Peter K., Schlaich M.P. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *British Journal of Pharmacology*, 2019, vol. 176, no. 12, pp. 1839–1852. DOI: 10.1111/bph.14481
17. Shinetova L.E., Omar A., Elubaeva L., Akparova A.Y., Bersimbay R.I. Cytokines and hypertension. *Vestnik KazNMU*, 2017, no. 1, pp. 264–268 (in Russian).
18. Didion S.P. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 12, pp. 2563. DOI: 10.3390/ijms18122563
19. Polozova E.I., Puzanova E.V., Seskina A.A. Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Meditsinskaya immunologiya*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 221–230. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926 (in Russian).
20. Gubareva E.Yu., Gubareva I.V. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2019, vol. 34, no. 3, pp. 40–44. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44 (in Russian).
21. Hadian B., Zafarmohashami A., Chaghervand Z., Nouryazdan N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension disease. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2020, vol. 128, no. 5, pp. 1165–1169. DOI: 10.1080/13813455.2020.1762252
22. Muzhenya D.V., Tuguz A.R., Lysenkov S.P., Thakushinov R.A., Ozheva R.S. Role of gene polymorphism of the renin-angiotensin system components in development of cardiovascular diseases, excess body weight and obesity in inhabitants of the Adygea Republic. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. 344–354. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.402 (in Russian).
23. Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for health disorders diagnostics, associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 6–12. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12 (in Russian).
24. Nikonoshina N.A., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Analysis of the features of immune regulation in men with a diagnosis of atherosclerosis associated with candidate gene polymorphism (by the example of Perm region). *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2020, vol. 170, no. 11, pp. 608–612. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-11-608-612 (in Russian).
25. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*, 2019, vol. 26, no. 9, pp. 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14 (in Russian).

Starkova K.G., Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Legostaeva T.A. *Ace I/D* genetic polymorphism as a risk factor of essential hypertension. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 3, pp. 169–175. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.16.eng

Получена: 19.06.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к публикации: 26.09.2022