

## РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНОПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ЕНЗИМУ Й АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ У ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

### Марушак М.І.

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри функціональної та лабораторної діагностики  
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

### Максів Х.Я.

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри функціональної та лабораторної діагностики  
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

### Габор Г.Г.

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри функціональної та лабораторної діагностики  
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

### Мазур П.Є.

кандидат медичних наук, директор  
Кременецький медичний фаховий коледж імені Арсена Річинського

*Суперечливі дані про роль поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, у тому числі генів ангіотензиноперетворювального ферменту ензиму (ACE) й ангіотензиногену (AGT), у розвитку патології серцево-судинної системи в людей різних популяцій свідчать про необхідність подальших досліджень. Більшість досліджень у галузі генетики AG або ХОЗЛ сконцентровано на одному захворюванні, проте, ураховуючи існуючу схожість між патогенетичними молекулярними механізмами ХОЗЛ та АГ, актуальним є дослідження генетичних основ формування саме поєднаної патології.*

*Мета дослідження – проаналізувати наукові дані щодо ролі генів ангіотензиноперетворювального ензиму (ACE), ангіотензиногену (AGT) при гіпертензії та ХОЗЛ.*

*Сьогодні поліморфізм M235T гена AGT пов'язують зі сприйнятливістю до АГ та ішемічної хвороби серця. Результати декількох досліджень показують, що поліморфізм інсерції/делеції (I/D) у гені ACE пов'язаний із підвищенням рівня плазмового ACE. У багатьох дослідженнях описано зв'язок гена ACE з есенціальною гіпертензією.*

*60% ризику ХОЗЛ зумовлено спадковою генетичною сприйнятливістю. Результати досліджень, пов'язані з геномом, переконливо показали, що ХОЗЛ є багатофакторним полігенним захворюванням. Загально визнано, що ген, що кодує ACE, є кандидатом на сприйнятливість до ХОЗЛ. Визначено, що низька активність ACE відіграє значну роль у розвитку ХОЗЛ, зокрема I/D поліморфізм гена ACE є перспективним локусом у сприйнятливості до ХОЗЛ.*

*Ідентифікація специфічних генів та конкретних чинників, що, взаємодіючи, впливають на розвиток артеріальної гіпертензії, ХОЗЛ та їх поєданого перебігу, представляє великий інтерес для медицини. Незважаючи на величезний прогрес, досягнутий у вивченні патогенетичних особливостей хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії, викликом для науковців залишається прагнення дослідити генетичну основу коморбідного перебігу цих захворювань.*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, ангіотензиноперетворювальний ензим, ангіотензиноген, поліморфізм генів.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є гетерогенним хронічним запальним процесом дихальних шляхів, який впливає на перебіг та розвиток деяких супутніх захворювань, що відображають ХОЗЛ як системний розлад [1; 2]. Коморбідна патологія при ХОЗЛ істотно впливає

на якість і тривалість життя пацієнтів, а також на частоту загострень [3]. У дослідженні L.E. Vanfleteren et al. показано, що у 97,7% пацієнтів із ХОЗЛ було одне або більше супутніх захворювань, а в 53,5% осіб діагностували чотири або більше супутніх захворювань [4]. При цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями є тривожність/депресія, гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, діабет, остеопороз та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [5–7].

Суперечливі дані про роль поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), у тому числі генів ангіотензинопетворювального ферменту ензиму (АСЕ) й ангіотензиногену (АГТ), у розвитку патології серцево-судинної системи в людей різних популяцій свідчать про необхідність подальших досліджень [8]. Більшість досліджень у галузі генетики АГ або ХОЗЛ сконцентровано на одному захворюванні, проте, урахувавши існуючу схожість між патогенетичними молекулярними механізмами ХОЗЛ та АГ, актуальним є дослідження генетичних основ формування саме поєднаної патології.

**Мета дослідження** – проаналізувати наукові дані щодо ролі генів ангіотензинопетворювального ензиму (АСЕ), ангіотензиногену (АГТ) при гіпертензії та ХОЗЛ.

**Об'єкт і методи дослідження.** Під час дослідження використано дані літературних джерел та дані проведених наукових досліджень за останнє десятиліття, які доступні у мережі Internet, ключовими словами були «поліморфізм генів», «артеріальна гіпертензія» та «ХОЗЛ».

**Результати та обговорення.** У патогенезі АГ найбільше досліджень ренін-ангіотензинового каскаду стосуються одиничних генів, які контролюють окремі біохімічні ланки цього складного процесу. Дослідники зазначають, що суперечливість результатів проведених досліджень пояснюється складністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і множинністю фізіологічних ефектів на різні системи організму. Взаємовиключні дані про роль поліморфізму генів РААС у розвитку патології серцево-судинної системи у людей різних популяцій свідчать про необхідність подальших досліджень [9]. РААС – це система ферментів і гормонів, які регулюють артеріальний тиск, електролітний та водний баланс. Ренін-ангіотензиновий каскад починається із секреції реніну, ферменту аспартил-протеїнази, субстратом для якого є ангіотензиноген (angiotensinogen – АГТ) із подальшим відщепленням ангіотензину I. Далі під час гідролізу ангіотензину I під дією ангіотензинопетворюючого ферменту (angiotensin I-converting enzyme – АСЕ) утворюється ангіотензин II – октапептидний гормон, потужний вазоконстриктор і стимулятор клітинного росту. Біологічні функції ангіотензину II реалізуються під час зв'язування зі специфічними рецепторами. Установлено, що рецептори 1-го типу до ангіотензину II (angiotensin II receptor type 1 – АТ2R1) беруть участь у реалізації найбільшої кількості встановлених фізіологічних і патофізіологічних функцій ангіотензину II [10].

На основі попередніх знань про біологічні функції, поліморфізми в різних генах РААС були широко вивчені та спрямовані на дослідження впливу генетичної мінливості РААС на АГ [11; 12]. У різних етнічних групах вивчалася роль генів ангіотензинопетворюючого ферменту, ангіотензиногену (АГТ), рецепторів ангіотензину II типу 1 (АГТР1) та альдостеронсинтази (СУР11В2) при гіпертензії [13–15]. При цьому поліморфізми генів компонентів РААС були виявлені у різних популяціях, а також у декількох різних клінічних випадках [16]. Ген ангіотензиногену (АГТ) локалізований на довгому плечі хромосоми 1 в локусі 1q42–q43, містить 5 екзонів. У гені АГТ найбільш вивченими є поліморфні варіанти М235Т і Т174М. Поліморфізм Т174М (rs4762) характеризується заміною треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 на метіонін, що викликано точковою заміною цитозину на тимін у позиції 521 гена АГТ (С521Т). Поліморфізм М235Т (rs699) – це заміна метіоніну на треонін у позиції 235 пептидного ланцюга, яка зумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена АГТ (Т704С) [17]. Поліморфним варіантом, включеним у наше дослідження, була одонуклеотидна заміна тиміну на цитозин в 704 м положенні другого екзона гена ангіотензиногену, яка веде до заміни Мет → Тhr у положенні 235 кінцевого продукту (М235Т).

У носіїв аеля 235Т (при поліморфізмі М235Т) і носіїв аеля 174М (при поліморфізмі Т174М) рівень ангіотензиногену в крові підвищений щодо норми [18]. Л.Є. Фіщук проаналізував частоти гаплотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена АГТ (4 можливих гаплотипи) у вікових підгрупах жінок з АГ порівняно з контролем. Під час аналізу отриманих частот гаплотипів вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено [19]. Хоча, згідно з результатами, отриманими у дослідженні V.U. Mohana et al., наявність гаплотипу 235М/174М свідчить про підвищення ризику розвитку АГ у жінок [20]. Можливо, різниця в тому, що даний колектив авторів проводив дослідження в групах жінок з АГ та контролю без розподілу за віком дебюту захворювання.

У дослідженні M.J. Van Rijn et al. доведено зв'язок Т-алеля за М235Т-поліморфним сайтом гена АГТ із підвищеним артеріальним тиском, розвитком атеросклерозу та його ускладнень [21]. Зв'язок поліморфних варіантів гена АГТ із різними серцево-судинними захворюваннями обґрунтували ще в 1997 р. W. Walker et al. через прямий вплив АГТ на рівень кров'яного тиску [22].

Сьогодні поліморфізм M235T гена AGT пов'язують зі сприйнятливістю до АГ та ішемічної хвороби серця [23]. Необхідно відзначити, що науково доведено достовірний зв'язок Т/Т-генотипу за названим поліморфізмом із підвищеним ризиком розвитку різних підтипів ішемічного інсульту [24; 25]. Однак опубліковані висновки все ще є суперечливими, оскільки у дослідження були включені лише китайці. Дослідники також представили результати, згідно з якими поліморфізм гена AGT M235T є не лише варіацією гена-кандидата для фенотипів, пов'язаних із потужністю/силою, а й генетичним маркером для прогнозування відповіді на тренування [26]. З іншого боку, Вае et al. (2007) не виявили жодної залежності між поліморфізмом M235T та артеріальним тиском, максимальною швидкістю споживання кисню або зміною параметрів метаболізму у відповідь на тривалі тренування [27]. F. Raygan et al. показали, що заміна M235T в AGT може бути генетичним чинником ризику інфаркту міокарда, особливо для азіатської популяції. Така заміна може впливати на структуру та функції AGT [28].

У цілому, згідно з даними В.П. Пішака та М.І. Кривчанської, ген AGT досліджено на всіх рівнях: «організменному (доведено взаємозв'язок між експресією гена і рівнем АТ); органному (підвищена активність ангіотензиногену в тканині нирок посилює реабсорбцію іонів Na<sup>+</sup>); клітинному (базальний рівень експресії AGT визначається його активністю у клітинах печінки і проксимальних каналцях нирок); молекулярному (поліморфні варіанти промоторної ділянки A(-G) і C67, асоційовані з підвищенням базальної активності білка); генетичному (у близнюків, хворих на артеріальну гіпертензію, існує асоціація поліморфізму T235 (зчеплений із A(-G) з рівнем АТ і кількістю білка у плазмі крові); еволюційному (гіпотеза ощадливого, вигідного генотипу – *thrifty genotype*)» [10].

Ангіотензиноперетворюючий фермент є ендопептидазою, що складається з двох каталітичних доменів і зазвичай експресується ендотеліальними, епітеліальними і нейрональними клітинами [29]. Він існує як у мембранозв'язувальній (ACE), так і в розчинній (sACE) формі, причому остання виробляється під дією металопротеази цинку ('ACE секретаза'), яка розщеплює зрілий, мембранозв'язувальний ACE в юкстамембранному позаклітинному домені для вивільнення великої позаклітинної частини ферменту [30; 31]. Відома функція ACE пов'язана з ренін-ангіотензиною системою, у якій ACE каталізує утворення вазоконстриктора ангіотензину II (Ang II) із його невазоактивного попередника ангіотензину I (Ang I), а також відповідає за інактивацію вазодилатора брадикініну [32]. Ангіотензин II є потужним вазопресором, який регулює артеріальний тиск і водно-сольовий баланс, головним чином, через біосинтез альдостерону [33]. Зараз відомо, що майже всі органи організму мають власну локальну паракринну ренін-ангіотензинову систему з органоспецифічними діями [34].

Результати декількох досліджень показують, що поліморфізм інсерції/делеції (I/D) у гені ACE пов'язаний із підвищенням рівня плазмового ACE [35]. У багатьох дослідженнях описано зв'язок гена ACE з есенціальною гіпертензією [36]. З іншого боку, окремі дослідники не встановили суттєвих відмінностей у розподілі алелів та генотипів поліморфізму генів ACE між нормотензивним контролем та артеріальною гіпертензією [37–39].

ACE має широкий спектр ділянок інсерції/делеції [40]. Поліморфізм гена ACE відомий своєю наявністю або відсутністю елемента 287 bp в інтроні 16 на хромосомі 17. Риси та генетичні механізми, пов'язані з гіпертензією, можуть змінюватися в осіб різних расах та їх етнічних ознаках [41]. На відміну від населення Кавказу в азіатських популяціях є обмежена кількість досліджень щодо взаємозв'язку поліморфізмів ACE та гіпертензії. Незважаючи на те що між деякими китайськими [42; 43] та індійськими [44; 45] популяціями існують асоціації між I/D поліморфізмом гена ACE та АГ, в інших дослідженнях спостерігають відсутність таких асоціацій [46]. Інші гени в РААС, включаючи AGT, AGTR1 та CYP11B2, також широко вивчені [47]. Дослідження H.G. Mengesha et al. виявило, що I/D поліморфізмом гена ACE асоціюється з АГ у двох моделях, зокрема алельконтрастній моделі та рецесивній, домінантній та гомозиготній співдомінантній моделях [48]. У дослідженні S.M. Williams et al. описано, домінантний алель D, який важливий для посиленої експресії активності ACE [49]. Цей висновок узгоджується з метааналізом, проведеним у Китаї [50], але суперечить метааналізу, який нещодавно провели Y.Y. Yandiswa et al. [51].

У 2017 р. Ji et al. також повідомили про систематичний пошук у каталозі GWAS щодо асоціації між низкою поліморфізмів у РААС та АГ. Багато поліморфізмів вірогідно не асоціювалися у дослідженнях, тоді як інші поліморфізми корелювали з ознаками, що не мають прямого зв'язку з гіпертензією [52]. Тим не менше аналіз дуже великого біобанку Великобританії, який нещодавно став доступним, виявив зв'язок між поліморфізмом генів РААС та ознаками, пов'язаними з гіпертензією на пороговому рівні [53]. Це вказує на необхідність адекватної статистичної обробки даних для виявлення асоціацій серед ознак, пов'язаних з АГ, у тому числі кореляцій із поліморфізмом генів AGT та ACE.

60% ризику ХОЗЛ зумовлено спадковою генетичною сприйнятливістю [54]. Результати досліджень, пов'язані з геномом, переконливо показали, що ХОЗЛ є багатофакторним полігенним захворюванням [55]. Загальновизнано, що ген, що кодує ACE, є кандидатом на сприйнятливість до ХОЗЛ

[56–58]. Визначено, що низька активність ACE відіграє значну роль у розвитку ХОЗЛ, зокрема I/D поліморфізм гена ACE є перспективним локусом у сприйнятливості до ХОЗЛ [59]. Результати метааналізу Y. Ma et al. показали, що поліморфізм генів ACE не асоціювався зі сприйнятливістю до ХОЗЛ у загальних генетичних моделях, проте результати підгрупового аналізу показали, що поліморфізм гена ACE, особливо генотип D/D, збільшував ризик сприйнятливості до ХОЗЛ у азіатців, але не у кавказців [60]. X. Busquets et al. у своїх дослідженнях показують, що наявність D/D генотипу гена ACE може підвищити ризик розвитку ХОЗЛ у курців [61]. Результати метааналізу, проведеного G. Xu et al., свідчать про відсутність асоціації I/D поліморфізму гена ACE з ризиком ХОЗЛ [62]. Варто відзначити, що I/D поліморфізм гена ACE бере участь у роботі м'язів у хворих на ХОЗЛ 4 [63]. Результати іншого дослідження показали, що наявність I-алеля ACE може спричинити стабільний перебіг ХОЗЛ [58]. Досліджень, що стосуються взаємозв'язку M235T AGT з ХОЗЛ, у доступній літературі є надзвичайно мало. С. Ayada et al. не спостерігали жодної кореляції між поліморфізмом АГТ M235T та ХОЗЛ, проте розподіл генотипів АГТ суттєво відрізнявся між ХОЗЛ та контролем, хоча частота генотипу для поліморфізму гена АГТ M235T у групі з ХОЗЛ показала значне відхилення від рівноваги Харді – Вайнберга, що є наслідком генетичного дрейфу [64].

**Заключення.** Ідентифікація специфічних генів та конкретних чинників, що, взаємодіючи, впливають на розвиток артеріальної гіпертензії, ХОЗЛ та їх поєданого перебігу, представляє великий інтерес для медицини. Незважаючи на величезний прогрес, досягнутий у вивченні патогенетичних особливостей хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії, викликом для науковців залишається прагнення дослідити генетичну основу коморбідного перебігу цих захворювань.

#### Література

1. Lowe K.E., Regan E.A., Anzueto A., et al. (2019) COPDGene 2019: redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 6(5): 384–399. DOI: 10.15326/jcopdf.6.5.2019.0149.
2. Smith M., Wrobel J. (2014) Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*, 9(1): 871–888. DOI: 10.2147/COPD.S49621.
3. Putcha N., Puhan M.A., Hansel N.N., et al. (2013) Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD*, 10 (3): 324–332. DOI: 10.3109/15412555.2012.744963.
4. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., et al. (2013) Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 187 (7): 728–735. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
5. Kim J., Lee J.H., Kim Y., et al. (2013) Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC PulmMed*, 13(1): 51.
6. Hanania N.A., Mullerova H., Locantore N.W., et al. (2011) Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 183(5): 604–611. DOI: 10.1164/rccm.201003-0472OC. Epub 2010 Oct 1.
7. de Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M., et al. (2012) Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*, 7: 679–686. DOI: 10.2147/COPD.S36222.
8. Левитский С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Вестник САФУ. Серия «Медико-биологические науки»*. 2016. № 4. С. 30–39.
9. Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Вестник САФУ. Серия «Медико-биологические науки»*. 2016. № 4. С. 30–39.
10. Пішак В.П., Кривчанська М.І. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції і поліморфізм генів при патології. *Біологічні системи*. 2013. № 5(3). С. 305–310.
11. Brugs J.J., Isaacs A., Voersma E., et al. (2010) Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 31(15): 1854–1864. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq169. Epub 2010 Jun 10.
12. Brugs J.J., Isaacs A., de Maat M.P., et al. (2011) A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals. *Journal of Hypertension*, 29(3): 509–519. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328341d117.
13. Yang Y.L., Mo Y.P., He Y.S., et al. (2015) Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(4): 975–981. DOI: 10.1177/1470320315598697.
14. Tchelougou D., Kologo J.K., Karou S.D., et al. (2015) Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. *International Journal of Hypertension*, 2015. DOI: 10.1155/2015/979631.

15. Han C., Han X.K., Liu F.C., et al. (2017) Ethnic differences in the association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 3(4): 230–241. DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.07.002.
16. Turgut S., Akın F., R. Akcılar R., et al. (2011) Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen M235T and AT1-R A/C1166 gene polymorphisms in patients with acromegaly. *Mol. Biol. Rep.* 38(1): 569–576. DOI: 10.1007/s11033-010-0142-y. Epub 2010 Apr 2.
17. Tsymbalyuk V.I., Vasilyeva I.G., Kostiuk M.R., et al. (2016) Investigation of the association between ace, agt and fgb gene polymorphisms and risk of early onset of atherothrombotic ischemic stroke in ukrainian caucasian population. *International Neurological Journal*, 8(86): 20–26. URL: <https://doi.org/10.22141/224-0713.8.86.2016.90907>.
18. Basak, A.A., Sipahi T., Ustundag S., et al. (2008) Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in turkish subjects of Trakya Region. *Biotechnology & biotechnological equipment*, 22(4): 984–989. URL: <https://doi.org/10.1080/13102818.2008.10817593>.
19. Фіщук Л.Є. Вплив поліморфізму генів ренін ангіотензинової системи на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 5(139). С. 26–30.
20. Mohana V.U., Swapna N., Surender R.S., et al. (2012) Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension – a case-control study. *Clinical and experimental hypertension*, 34(1): 38–44. DOI: 10.3109/10641963.2011.618207.
21. van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., et al. (2007) Polymorphisms of the renin-angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosur.* 78(10): 1083–1087. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109819.
22. Walker W., Whelton P., Saito H. (1979) Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *J. Hypertension*, 1(3): 287–291. DOI: 10.1161/01.hyp.1.3.287.
23. Wang Y.J., Pan Y. (2012) Angiotensinogen gene M235T poly-morphism and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. *Mol. Med. Rep*, 6(4): 884–888. DOI: 10.3892/mmr.2012.1011.
24. Wang S., Zeng R., Lei L., et al. (2013) Angiotensinogen gene polymorphism and ischemic stroke in East Asians: A meta-analysis. *Neural. Regen. Res*, 8(13): 1228–1235. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.13.008.
25. Bao H., Hao J.J., Yang Y.M., et al. (2015) Angiotensinogen polymorphism and ischemic stroke risk. *Int. J. Clin. Exp. Med*, 8(8): 12914–12920.
26. Aleksandra Z., Zbigniew J., Waldemar M., et al. (2016) The AGT Gene M235T Polymorphism and Response of Power-Related Variables to Aerobic Training. *J. Sports Sci. Med*, 15(4): 616–624.
27. Bae J.S., Kang B.Y., Lee K.O., et al. (2007) Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training. *Medical Principles and Practice*, 16(2): 142–146. DOI: 10.1159/000098368.
28. Raygan F., Karimian M., Rezaeian A., et al. (2016) Angiotensinogen-M235T as a risk factor for myocardial infarction in Asian populations: a genetic association study and a bioinformatics approach. *Croat Med. J*, 57(4): 351–362. DOI: 10.3325/cmj.2016.57.351.
29. Turner A.J., Hooper N.M. (2002) The angiotensin converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci*, 23(4): 177–183. DOI: 10.1016/s0165-6147(00)01994-5.
30. Pang S., Chubb A.J., Schwager S.L., et al. (2001) Roles of the juxtamembrane and extracellular domains of the ngiotensin-converting enzyme in ectodomain shedding. *Biochem. J*, 358(1): 185–192. DOI: 10.1042/0264-6021:3580185.
31. Parkin E.T., Turner A.J., Hooper N.M. (2004) Secretase-mediated cell surface shedding of the angiotensin converting enzyme. *Protein Pept. Lett*, 11(5): 423–432. DOI: 10.2174/0929866043406544.
32. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., et al. (2006) ACE polymorphisms. *Circ. Res*, 98(9): 1123–1133. DOI: 10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7.
33. Valdez-Haro A., Valle Y, Valdes-Alvarado E., et al. (2017) Assessment of the rs4340 ACE gene polymorphism in acute coronary syndrome in a Western Mexican population. *Genetics and Molecular Research*, 16(3). DOI: 10.4238/gmr16039779.
34. Kehoe P.G., Miners S., Love S. (2009) Angiotensin in Alzheimer’s disease – friend or foe? *Trends Neurosci*, 32(12): 619–628. DOI: [org/10.1016/j.tins.2009.07.006](https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.07.006).
35. Cox R., Bouzekri N., Martin S., et al. (2002) Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) plasma concentration is influ-enced by multiple ACE-linked quantitative trait nucleotides. *Hum. Mol. Genet*, 11(23): 2969–2977. DOI: 10.1093/hmg/11.23.2969.
36. Chandel S., Doza B., Digvijay K. (2017) Association of High Altitude Hypertension with Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/ Deletion Polymorphism. *Urol. Nephrol. Open Access J*, 5(1): 212–217. DOI: 10.15406/unoaj.2017.05.00155.
37. Sivakova D., Lajdova A., Basistova Z., et al. (2008) Relationships between blood pressure, polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), body composition and biochemical characteristics in elderly Slovaks. *Anthropol. Anz*, 66(2): 199–209. PMID: 18712159.

38. Dankova Z., Sivakova D., Luptakova L., et al. (2009) Association of ACE(I/D) polymorphism with metabolic syndrome and hypertension in two ethnic groups in Slovakia. *Anthropol Anz*, 67(3): 305–316. DOI: 10.1127/0003-5548/2009/0035.
39. Badaruddoza K.R., Kumar R. (2009) Cardiovascular risk factor and familial aggregation of blood pressure with respect to anthropometric variables in a scheduled caste population in Punjab, a North Indian state. *Anthropol Anz*, 67(2): 111–119. DOI: 10.1127/0003-5548/2009/0014.
40. Charoen P., Eu-ahsunthornwattana J., Thongmung N., et al. (2019) Contribution of Four Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone-Related Genes to Hypertension in a Thai Population. *International Journal of Hypertension*, 2019: 4861081. DOI: 10.1155/2019/4861081.
41. Kato N. (2012) Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. *Hypertension Research*, 35(6): 574–581.
42. He Q., Fan C., Yu M., et al. (2013) Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *PLoS One*, 8(10): e75870. DOI: 10.1371/journal.pone.0075870.
43. Sun F., He N., Zhang K., et al. (2018) Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clinical and Experimental Hypertension*, 40(1): 32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.
44. Das M., Pal S., Ghosh A. (2008) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and hypertension in adult Asian Indians: a population-based study from Calcutta, India. *Human Biology*, 80(3): 303–312. DOI: 10.3378/1534-6617-80.3.303.
45. Srivastava K., Sundriyal R., Meena P.C., et al. (2012) Association of angiotensin converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism with essential hypertension in Northern Indian subjects. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(3): 174–177. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0155.
46. Badaruddoza, Sudhir N. (2012) No evidence for association between ACE gene insertion (I)/deletion (D) polymorphism and hypertension in North Indian Punjabi population. *International Journal of Human Genetic*, 12(3): 179–185. DOI: org/10.1080/09723757.2012.11886180.
47. Zhao O., Kelly T.N., Li C., et al. (2013) Progress and future aspects in genetics of human hypertension. *Current Hypertension Reports*, 15(6): 676–686. DOI: 10.1007/s11906-013-0388-6.
48. Mengesha H.G., Petrucka P., Spence C., et al. (2019) Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*, 14(2): e211054. DOI: 10.1371/journal.pone.0211054.
49. Williams S.M., Ritchie M.D., Phillips J.A. et al. (2004) Multilocus analysis of hypertension: a hierarchical approach. *Hum. Hered*, 57(1): 28–38. DOI: 10.1159/000077387.
50. Jing-Ren J., Horng-Jyh H., J. Chii-Yuan J., et al. (1997) Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with hypertension. *Amer. J. Hypertensi*, 10(5): 558–561.
51. Yandiswa Y.Y., Eric V.B., Tandi E.M., et al. (2018) Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens*, 20(3): 485–495. DOI: 10.1111/jch.13225.
52. Tamiozzo S.R., Lassen O.C., Herrera J., et al. (2017) Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 34(2): 78–84.
53. Warren H.R., Evangelou E., Cabrera C.P., et al. (2017) Erratum: corrigendum: genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics*, 49(10): 1558. DOI: 10.1038/ng.3768.
54. Qasim A.N., Metkus T.S., Tadesse M. (2009) Resistin gene variation is associated with systemic inflammation but not plasma adipokine levels, metabolic syndrome or coronary atherosclerosis in nondiabetic Caucasians. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 70(5): 698–705. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03375.x.
55. Marsland A.L., McCaffery J.M., Muldoon M.F. (2010) Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism*, 59(12): 1801–1808. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.05.015.
56. Kon S.S., Jolley C.J., Shrikrishna D. (2017) ACE and response to pulmonary rehabilitation in COPD: two observational studies. *BMJ Open Respir. Res*, 4(1): e000165. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000165.
57. Simsek S., Tekes S., Oral D. The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Genet. Mol. Res*. 2013. Vol. 12. № 2. P. 1392–1398.
58. Pabst S., Theis B., Gillissen A. (2009) Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res*, 14(4): 177–181. DOI: 10.1186/2047-783X-14-S4-177.
59. Teramoto S., Yamamoto H., Yamaguchi Y. (2005) Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Chest*. 127(3): 1074–1075. DOI: 10.1378/chest.127.3.1074.
60. Ma Y., Tong X., Liu Y., et al. (2018) ACE gene polymorphism is associated with COPD and COPD with pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*, 13: 2435–2446. DOI: 10.2147/COPD.S168772.

61. Busquets X., Macfarlane N.G., Heinesuñer D., et al. (2007) Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*, 2(3): 329. PMID: PMC2695206.
62. Xu G., Fan G., Sun Y., et al. (2018) Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 19(2): 1470320318770546. DOI: 10.1177/1470320318770546.
63. Zhang X., Wang C., Dai H., et al. (2008) Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology*, 13(5): e 683–638. DOI: org/10.1111/j.1440-1843.2008.01325.x.
64. Ayada C., Toru Ü., Genç O., et al. (2015) Angiotensinogen gene M235T and angiotensin II-type 1 receptor gene A/C1166 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Exp. Med*, 8(3): 4521–4526. PMID: PMC4443212.

## THE ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND ANGIOTENSINOGEN GENES POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Marushchak M.I.**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**Maksiv K.Y.**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**Habor H.H.**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**Mazur P.Ye.**

Kremenets Medical College named after Arsen Richynsky

*Contradictory data on the role of renin-angiotensin-aldosterone gene polymorphisms, including angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes in the development of cardiovascular pathology in people of different populations suggest further research. Most research in the field of genetics of hypertension or COPD focuses on one disease, however, given the similarities between the pathogenetic molecular mechanisms of COPD and hypertension, it is important to study the genetic basis of the formation of combined pathology.*

*The aim of the study was to analyze scientific data on the role of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (AGT) genes in hypertension and COPD.*

*Currently, the M235T polymorphism of the AGT gene is associated with susceptibility to hypertension and coronary heart disease. Several studies have shown that insertion / deletion polymorphism in the ACE gene is associated with increased plasma ACE levels. Many studies have linked the ACE gene to essential hypertension.*

*60% of the risk of COPD is due to hereditary genetic susceptibility. Genome-related studies have convincingly shown that COPD is a multifactorial polygenic disease. It is generally accepted that the gene encoding ACE is a candidate for susceptibility to COPD. Low ACE activity has been shown to play a significant role in the development of COPD, in particular the insertion / deletion polymorphism of the ACE gene is a promising locus in COPD susceptibility.*

*Identification of specific genes and specific factors that interact to influence the development of hypertension, COPD and their combined course is of great interest to medicine. Despite the enormous progress made in studying the pathogenetic features of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, the challenge for scientists remains the desire to investigate the genetic basis of the comorbid course of these diseases.*

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, gene polymorphism.