

SCI-CONF.COM.UA

TOPICAL ISSUES OF THE DEVELOPMENT OF MODERN SCIENCE



**ABSTRACTS OF IV INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
DECEMBER 11-13, 2019**

**SOFIA
2019**

TOPICAL ISSUES OF THE DEVELOPMENT OF MODERN SCIENCE

Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference

Sofia, Bulgaria

11-13 December 2019

Sofia, Bulgaria

2019

UDC 001.1
BBK 91

The 4th International scientific and practical conference “Topical issues of the development of modern science” (December 11-13, 2019) Publishing House “ACCENT”, Sofia, Bulgaria. 2019. 1064 p.

ISBN 978-619-93537-5-2

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Topical issues of the development of modern science. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference. Publishing House “ACCENT”. Sofia, Bulgaria. 2019. Pp. 21-27. URL: <http://sci-conf.com.ua>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Editorial board

Dessislava Iosifova, VUZF University, Bulgaria
Aleksander Aristovnik, University of Ljubljana, Slovenia
Efsthathios Dimitriadi, Kavala Institute of Technology, Greece
Eva Borszeki, Szent Istvan University, Hungary
Fran Galetic, University of Zagreb, Croatia
Goran Kutnjak, University of Rijeka, Croatia
Janusz Lyko, Wroclaw University of Economics, Poland
Ljerka Cerovic, University of Rijeka, Croatia

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia
Marian Siminica, University of Craiova, Romania
Mirela Cristea, University of Craiova, Romania
Olga Zaborovskaya, State Institute of Economics, Russia
Peter Joehnk, Helmholtz - Zentrum Dresden, Germany
Zhelio Hristozov, VUZF University, Bulgaria
Toma Sorin, University of Bucharest, Romania
Velizar Pavlov, University of Ruse, Bulgaria
Vladan Holcner, University of Defence, Czech Republic

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: sofia@sci-conf.com.ua

homepage: sci-conf.com.ua

©2019 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2019 Publishing House “ACCENT” ®

©2019 Authors of the articles

УДК 575.164:616.01

**ЗНАЧЕННЯ ГЕНУ ACE ТА ЙОГО ПОЛІМОРФІЗМІВ У РОЗВИТКУ
РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ**

Людкевич Галина Петрівна

зав. лаб. ННКД ПЛР

Сухань Дарина Сергіївна

ас. кафедри патологічної анатомії

судової медицини та права

Лисицька Єлизавета Вікторівна

Орленко Валерія Сергіївна

Гайдуков Нікіта Валерійович

Студенти

Вінницький національний

медичний університет

ім. М. І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

Анотація. У регуляції артеріального тиску людини бере участь ренін-ангіотензинова система, робота якої тісно пов'язана з електролітами. Ця система забезпечує регуляцію об'єму позаклітинної рідини, підтримуючи гомеостаз, який є необхідним для регуляції скорочувальної функції серця, балансу рідини і багатьох інших процесів [1, 2]. Одним з компонентів ренін-ангіотензинової системи є гормон ангіотензин II, який викликає звуження

судин, підвищення артеріального тиску і є основним регулятором синтезу альдостерону. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) каталізує перетворення ангіотензину-I в ангіотензин-II в печінці та інактивує брадикініни в багатьох тканинах [3, 4, 5, 6]. Також ренін-ангіотензинова система може впливати на експресію багатьох генів, які зі свого боку активують фактор росту, розростання сполучної тканини та запальні реакції організму. Вона може бути залучена до розвитку атеросклерозу та інсулінорезистентності, оскільки терапія інгібіторами АПФ знижує поширеність обох цих розладів [2, 4, 7, 8].

Також відомо, що ACE знаходиться в мембранах клітин майже усіх органів та має внутрішньо- та позаклітинні самостійно функціонуючі ділянки (домени), що і дозволяє цьому гену впливати на процеси, як внутрішньоклітинної так і позаклітинної речовини [9]. ACE локалізується в ендотелії кровоносних судин легень, мозку; серцевій тканині; сироватці крові (Т-лімфоцитах та фібробластах); епітеліальних клітинах нирок, плаценти, кишківника; тканині мозку, а саме в тілах та аксонах нервових клітин; сім'яній рідині [5, 10].

Ключові слова: ген, поліморфізм, ACE, цукровий діабет 2 типу, гіпертонія, інсульт, прееклампсія, нефропатія.

Результати та обговорення.

Наше розуміння захворювань генетики дає кращу перспективу біохімічного та молекулярного механізму захворювання в цілому. Ці дані можуть допомогти виявити пацієнтів із ризиком на ранніх стадіях і можуть забезпечити можливості для ранньої профілактики.

Тому метою нашого дослідження стало вивчення молекулярно-генетичних та біохімічних основ гену ACE та його поліморфізмів. Оцінити роль гену ACE в різних патологіях та дослідити розбіжності літературних джерел з приводу присутності різних алелей цього гену в патогенезі конкретних нозологій та їх

ускладнень. Для вирішення цієї мети ми використали теоретичний аналіз та узагальнення даних науково-дослідницької літератури.

Ген ACE (rs 4646994) розташований на довгому плечі 17-ї хромосоми у положенні 23.3 (17q23.3). Він має довжину 21 кб та складається з 26 екзонів і 25 інтронів [2, 3, 5].

У гені ACE існує три типа поліморфізмів, які знаходяться в 16 інтроні, що ґрунтуються на наявності (insertion, I) або відсутності (deletion, D) вставки Alu-послідовності, розмір якого складає 289 пар основ. Тобто поліморфізми мають наступні варіанти: делеція-гомозиготи D/D, інсерція-гомозиготи I/I, а також гетерозиготи I/D [2, 5, 11].

Від наявності того чи іншого поліморфізму у генотипі людини залежить рівень АПФ у сироватці крові, таким чином в деяких дослідженнях виявлено, що у людини з генотипом D/D в два рази більший рівень, ніж у пацієнтів з генотипом I/I, а генотип I/D вважається проміжним [5, 8, 12, 13].

Експресію гену ACE пов'язують з розвитком декількох мультифакторіальних захворювань, таких як цукровий діабет, гіпертонія, ішемічна хвороба серця, діабетична нефропатія, преєклампсія та порушення головного мозку [11, 14].

В багатьох дослідженнях встановлювали вплив гену ACE на схильність до розвитку ускладнень при цукровому діабеті. В одному з яких Yau-Jiunn Lee та співавтори відзначили, що найбільш важкий перебіг нефропатії та більша поширеність альбумінурії спостерігається у суб'єктів з генотипом DD [8]. Як зазначають інші автори, такі хворі при цукровому діабеті мають значно вищу поширеність дисліпідемії та вищі рівні тригліцеридів у сироватці крові, ніж пацієнти з генотипом II [1, 3, 8, 15]. Таким чином можна зробити висновок, що у суб'єктів з поліморфізмом II не виникає діабетична та недіабетична нефропатія та не відбувається прогресування їх до хронічної хвороби нирок. Клінічно рівень АПФ у сироватці крові є корисним для оцінки активності

захворювання та наступного спостереження при цукровому діабеті 2 типу [3, 15].

У дослідженнях Merlo S. зі співавторами, а також Staessen J. A. зі співавторами повідомляється про швидше прогресування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет із алелем D [16, 17]. Згідно з даними проведеного мета-аналізу Lavinia Paternoster та співавторів було статистично підтверджено значну асоціацію швидшого прогресування атеросклерозу у осіб з генотипом I/D, незважаючи на розбіжності у попередніх дослідників [18].

Ряд досліджень повідомляють, що пацієнти, які страждають на проліферативну ретинопатію, мають підвищений рівень АПФ у сироватці крові, що може бути фактором ризику пошкодження судинного апарату сітківки у осіб хворих на цукровий діабет [19, 20]. У дослідженні Saba Saleem зі співавторами виявили значну асоціацію генотипів, а особливо генотипу I/D з розвитком діабетичної ретинопатії [19].

Також повідомляється, що гетерозигот I/D виявляється в будь-яких популяціях набагато більше, ніж гомозигот I/I та D/D, що скоріше за все і пояснює наявність патологій серцево-судинної системи та нирок в меншій кількості населення молодого віку [10, 13].

Нещодавнє дослідження, проведене Shobha Kumari зі співавторами, підкреслює, що гетерозиготи I/D менш схильні до розвитку захворювань серцево-судинної системи через знижений рівень АПФ [10, 13].

Тож, ряд досліджень вказують на те, що поліморфізм I/D гену ACE не пов'язаний із розвитком гіпертензії у суб'єктів з цукровим діабетом 2 типу [8]. Результат цього дослідження узгоджується з даними проведеного мета-аналізу Staessen та ін., в якому також не виявили асоціації між поліморфізмом I/D гену ACE та розвитком гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу [17].

Однак у дослідженнях Shanmuganathan зі співавторами, що повністю співпадає з даними Qingfang He зі співавторами, показано, що алель D гену ACE

пов'язаний з розвитком гіпертонічної хвороби, що самотійно або у генотипі DD вважається фактором ризику артеріальної гіпертензії [14, 21]. В цілому ряді робіт у випадках гіпертонічної хвороби відзначили, що люди із алелем D гену ACE (генотип DD або I/D) є приблизно в чотири рази більш схильними до розвитку гіпертонії [6, 14, 22]. Shanmuganathan зі співавторами виявили, що генотип DD гену ACE має високе прогностичне значення у розвитку хронічної хвороби нирок, у той час як генотип I/D є маркером розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на гіпертензію [14].

Abedin Do та співавтори висловлюють думку, що неналежне регулювання системи ренін-ангіотензину є фактором ризику розвитку гіпертонії під час вагітності, тобто сприяють розвитку гестозу [23]. Ці дані повністю співпадають з Procorcius L. M._та зі співавторами, які довели, що підвищений ризик розвитку преєклампсії при генотипі DD гену ACE сприяє початку гестозу [24].

Дані проведеного мета-аналізу Тао Н. М. зі співавторами свідчать про те, що генотип DD гену ACE може бути фактором ризику розвитку інфаркту головного мозку у населенні Китаю, однак для роз'яснення функціонального ефекту поліморфізму ACE на патогенез інфаркту головного мозку потрібне широкомасштабне контрольнo-практичне дослідження [25].

У дослідженні Amy Z Fan зі співавторами прослідковуються зворотні результати у порівнянні з попередньо розглянутими нами роботами. Науковці наголошують на тому, що у людей з генотипом D/D були знижені ризики розвитку інсульту [26].

У проведеному дослідженні Hajar Mazaheri та Mostafa Saadat відмічається, що ризик виникнення шизофренії у жінок з генотипом II гену ACE значно менший, ніж у жінок з генотипом DD цього ж гену. Науковці пов'язують це із самою алеллю I, проте це стосується лише жінок, так як серед чоловіків немає зв'язку між виникненням шизофренії та поліморфізмом у гені ACE [11]. Проте при зібранні літературних джерел було мало даних з приводу будь-якого зв'язку

АСЕ та шизофренії. Тому в майбутньому необхідно провести мета-аналіз щодо асоціації генотипу DD даного гену та шизофренії у жінок.

Висновки.

Загальна інформація про гени може стати основою для розробки нових медикаментозних методів лікування, таких як індивідуально специфічна або цільова фармакотерапія. Таким чином, розуміння загальних варіантів і генетичних, і негенетичних факторів, з якими вони взаємодіють, може покращити здоров'я населення, зосередившись на генетичній індивідуальності в діагностиці та лікуванні захворювання. Тому пізнання поліморфізмів гену АСЕ є недостатнім для визначення його в ролі предиктора захворювань або їх подальших ускладнень, необхідними є також вивчення взаємодії між генами, а також з навколишнім середовищем.

Більшість оригінальних досліджень, а також мета-аналізів, виявили зв'язок кореляції генотипу I/D та D/D з розвитком артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, розвитку хронічної хвороби нирок, ретинопатії, прееклампсії та порушеннях головного мозку. Проте ми зустріли дослідження, які протирічать цьому. Тому можна припустити, що різниця даних всіх досліджень полягає у вивченні результатів лише конкретних популяцій, що призводить до необхідності подальших міжпопуляційних досліджень для спростування або підтвердження цієї теорії. Зв'язок поліморфізмів гену АСЕ з іншими генами, які можуть впливати на розвиток досліджених патологій, потребують роз'яснення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arendse L. B., Danser J. A. H., Poglitsch M., et al. Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure // Pharmacological Reviews. – 2019. – №71 (4). – P. 539-570. doi: 10.1124/pr.118.017129

2. Simsek S., Tekes S., Turkyilmaz A., et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in Turkish patients // Journal of Endocrinological Investigation. – 2013. – Vol. 36, Is. 10. – P. 860-863. doi: 10.3275/8967
3. Abbas S., Raza S.T., Ahmed F., et al. Association of Genetic polymorphism of PPAR γ -2, ACE, MTHFR, FABP-2 and FTO genes in risk prediction of type 2 diabetes mellitus // J Biomed Sci. – 2013. – №80 (20). – P. 1-8. doi:10.1186/1423-0127-20-80
4. Raza S. T., Abbas S., Siddiqi Z., et al. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia // Int J Mol Cell Med. – 2017. – №6 (2). – P. 121-130. doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6
5. Tomita H., Ina Y., Sugiura Y., et al. Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene and Sarcoidosis // AJRCCM. – 1997. – Vol. 156, №1. – P. 255-259. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9612011
6. Ali A., Alghasham A., Ismail H., et al. ACE I/D and eNOS E298D gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2012. – Vol. 14, Is. 4. – P. 348-353. doi: 10.1177/1470320312459976
7. Kalita J., Misra U. K., Bindu I.S., et al. Angiotensin-converting enzyme (rs4646994) and α ADDUCIN (rs4961) gene polymorphisms' study in primary spontaneous intracerebral hemorrhage // Neurology India. – 2011. – Vol. 59, Is. 1. – P. 41-46. doi: 10.4103/0028-3886.76856
8. Lee Y-J., Tsai J. C.R. ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism Associated With 1998 World Health Organization Definition of Metabolic Syndrome in Chinese Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. – 2002. – №25 (6). P. 1002-1008. doi: 10.2337/diacare.25.6.1002
9. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта, – ОАО «Издательство «Советский спорт»», – 2009. – С.110-113.

10. Kumari S., Sharma N., Thakur S., et al. Beneficial role of D allele in controlling ACE levels: a study among Brahmins of north India // *Journal of Genetics*. – 2016. – Vol. 95, №2. – P. 291-295.
11. Mazaheri H., Saadat M. Association between Insertion/Deletion Polymorphism in Angiotensin Converting Enzyme and Susceptibility to Schizophrenia // *Iran J Public Health*. – 2015. – №44 (3). – P. 369-373.
12. Кумыкова З. Ю., Аджиева А. Х., Биттуева М. М., и др. Изучение функционально-значимого полиморфизма гена ACE и социо-физиологическая характеристика долгожителей КБР // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 4. – С. 1-9.
13. Bordoni L., Marchegiani F., Piangerelli M., et al. Obesity related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population // *IUBMB Life*. – 2017. – Vol. 69, Is. 2. – P. 98-105. doi: 10.1002/iub.1596
14. Shanmuganathan R., Kumaresan R., Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease // *J Postgrad Med*. – 2015. – №61 (4). – P. 230-234. doi: 10.4103/0022-3859.166510
15. Fathi M., Nikzamir A. R., Esteghamati A. Combination of Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion (I/D) (rs4646994) and VEGF Polymorphism (+405G/C; rs2010963) Synergistically Associated With the Development, of Albuminuria in Iranian Patients With Type 2 Diabetes // *Iran Red Crescent Med J*. – 2015. – №17 (2). – P. 1-6. doi:10.5812/ircmj.19469
16. Merlo S., Novák J., Tkáčová N., et al. Association of the ACE rs4646994 and rs4341 polymorphisms with the progression of carotid atherosclerosis in slovenian patients with type 2 diabetes mellitus // *Balkan J Med Genet*. – 2015. – №18 (2). – P. 37-42. doi: 10.1515/bjmg-2015-0084
17. Staessen J. A., Wang J. G., Ginocchio G., et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J Hypertens*. – 1997. – №15 (12). – P. 1579-1592. doi: 10.1097/00004872-199715120-00059

18. Paternoster L., Martinez-Gonzalez N. A., Charleton R., et al. Genetic Effects on Carotid Intima-Media Thickness // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2010. – Vol. 3, Is. 1. – P. 15-21. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.834366
19. Saleem S., Azam A., Maqsood S. I., et al. Role of ACE and PAI-1 Polymorphisms in the Development and Progression of Diabetic Retinopathy // *PLoS One*. – 2015. – №10 (12). – P. 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0144557
20. Migdalis I. N., Iliopoulou V., Kalogeropoulou K., et al. Elevated serum levels of angiotensin-converting enzyme in patients with diabetic retinopathy // *South Med J*. – 1990. – №83 (4). – P.425-427.
21. He Q., Fan C., Yu M., et al. Associations of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism, ACE Activity, and ACE mRNA Expression with Hypertension in a Chinese Population // *PLoS One*. – 2013. – №8 (10). – P. 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0075870
22. Zarouk W. A., Hussein I. R., Esmaeil N. N., et al. Association of angiotensin converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension and type 2 diabetes // *Bratislava Medical Journal*. – 2012. – Vol. 113, Is. 1. – P.14-18. doi: 10.4149/BLL_2012_003
23. Abedin Do A., Esmaeilzadeh E., Amin-Beidokhti M., et al. ACE gene rs4343 polymorphism elevates the risk of preeclampsia in pregnant women. // *J Hum Hypertens*. – 2018. – №32 (12). – P. 825-830. doi: 10.1038/s41371-018-0096-4
24. Procopciuc L. M., Nemeti G., Buzdugan E., et al. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single center case-control study. // *Pregnancy Hypertens*. – 2019. – №18. – P.1-8. doi: 10.1016/j.preghy.2019.08.006
25. Tao H. M., Shao B., Chen G. Z. Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction // *Can J Neurol Sci*. – 2009. – №36 (1). – P. 20-25. doi: 10.1017/s0317167100006259
26. Fan A. Z., Fang J., Yesupriya A., et al. Gene polymorphisms in association with self-reported stroke in US adults // *The Application of Clinical Genetics*. – 2010. – Vol. 3. – P. 23-28. doi: 10.2147/TACG.S8574