Ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн полиморфизм ба артерийн гипертензийн хамаарлыг судалсан нь

Б.Золзаяа[1,2], О.Баатархүү[1], М.Наранхажид[3], Б.Болортуул[1], Ө.Цолмон[1]*

[1]АШУҮИС, АУС, Зүрх судлалын тэнхим
[2]ҮХТЭ, Зүрх судасны төв
[3]АШУҮИС, Био-АС*
Цахим шуудан: tsolmon@mnums.edu.mn, Утас: 88094072

Түлхүүр үг:
Ген
Полиморфизм
Аллель
Удмын эрсдэлт хүчин зүйл
Артерийн гипертензи

Товч утга:

Үндэслэл: Манай оронд артерийн гипертензийн уламжлалт эрсдэлт хүчин зүйлийн судалгаа олон байдаг боловч удмын эрсдэлт хүчин зүйл өнөөг хүртэл судлагдаагүй байна. **Зорилго:** Ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн I/D полиморфизмыг тодорхойлж, генотип ба артерийн гипертензийн эрсдэлт хүчин зүйлс хоорондын хамаарлыг судлах. **Арга, аргачлал:** Энэхүү тохиолдол хяналтын судалгааг 2018 оны 10-р сараас 2019 оны 8-р сарын хооронд хийж гүйцэтгэв. Тохиолдлын бүлэгт артерийн гипертензитэй 100 үйлчлүүлэгч, хяналтын бүлэгт артерийн гипертензигүй 50, нийт 150 хүнийг хамруулав. Асуулгын ба үзлэгийн аргаар зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлов. Артерийн даралт ≥130/80 мм.МУБ эсхүл цусны даралт бууруулах эм ууж байгаа үйлчлүүлэгчдийг артерийн гипертензитэй гэж үзэв. Генетикийн шинжилгээг Шинжлэх Ухааны Академийн Биологийн хүрээлэнгийн генетикийн лабораторид хийв. Эхлээд геномын ДНХ-г захын цусны лимфоцитоос (QIAamp Blood DNA mini kit (Qiagen) ашиглан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу ялгав. Дараа нь ангиотензин хувиргагч ферментийн гений 16-р интрон дахь устгалын генотипийг дараах праймеруудыг ашигласан хоёр үе шаттай PCR урвалаар полиморфизмыг тодорхойлов: урд праймер 5’CTGTAAGCCACTGCTGGAGAGC-CACT 3’,хойд праймер 5’GGCGCACGTAGGCATGCAGGTTGAG3’. Судалгааны ёс зүйн зөвшөөрлийг Эрүүл Мэндийн Яамны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос авсан (тогтоол №62, 2018.06.19) авсан. Ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн аллелийн давтамжийг Hardy–Weinberg-ийн тэнцвэрийг ашиглан тодорхойлов. P утга < 0.05 тохиолдолд статистикийн үнэн магадлалтай гэж тооцов. **Үр дүн:** Нийт 150 оролцогчийн 64 (42.7%) нь эрэгтэй, 86 (57.3%) нь эмэгтэй байсан. Дундаж нас 44.2±11.7 жил байв. Нийт оролцогчдын 44.0% нь II, 39.3% нь ID, 16.7% нь DD генотиптэй байв. Ангиотензин хувиргагч ферментийн генотипийн тархалтын хувьд эрэгтэй, эмэгтэй хүмүүсийн хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй. Тохиолдлын ба хяналтын бүлэгт ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн I аллель 0.54 ба 0.49 байсан бол D аллель 0.33 ба 0.42% байв. **Дүгнэлт:** Судалгаанд хамрагдсан Монгол хүмүүсийн дунд ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн I аллель давамгайлсан ба ID, DD генотип нь артерийн гипертензитэй хамааралгүй болох нь тогтоогдов.

Үндэслэл: Артерийн гипертензи (АГ) нь дэлхий дахинд зүрх-судасны өвчлөл болон нас баралтын тэргүүлэх эрсдэлт хүчин зүйл бөгөөд 30–79 насны насанд хүрэгчдийн ойролцоогоор 1.28 тэрбум нь гипертензитэй амьдарч байна.[1] АГ нь тархины харвалт, зүрхний шигдээс, зүрхний дутагдал зэрэг ноцтой хүндрэлүүдийн гол шалтгаан болдог тул эрт илрүүлэлт, шалтгааныг тодорхойлох нь нэн чухал асуудал хэвээр

байна.

АГ-ийн шалтгаан нь олон хүчин зүйлийн шинжтэй бөгөөд удмын болон орчны хүчин зүйлсийн харилцан үйлчлэлээр тодорхойлогддог. Генетикийн шалтгаан нь нийт эрсдэлийн 30–50%-ийг эзэлдэг гэж үздэг.[2] Энэ хүрээнд ренин–ангиотензин–альдостероны систем (РААС) нь артерийн даралтыг зохицуулахад төв үүрэгтэй бөгөөд уг системийн гол фермент болох ангиотензин хувиргагч фермент (АХФ) нь ангиотензин I-ийг хүчтэй судас агшаагч ангиотензин II болгон хувиргах замаар цусны даралтыг нэмэгдүүлдэг.[3]

Ангиотензин хувиргагч ферментийн ген нь 17-р хромосом дээр байрлах бөгөөд уг генд орших insertion/deletion (I/D) полиморфизм нь хамгийн өргөн судлагдсан генетик хувилбаруудын нэг юм. Тус полиморфизм нь 287 суурийн хос (bp)-ын урттай Alu дарааллын оруулга(insertion,I) эсвэл устгал (deletion, D) хэлбэрээр илэрдэг.[4] Ангиотензин хувиргагч ферментийн гений DD генотип нь сийвэн дэх АСЕ ферментийн идэвх хамгийн өндөртэй, харин II генотип хамгийн бага, ID генотип дунд түвшинд байдаг нь тогтоогдсон.[5]

АХФ гений I/D полиморфизм ба артерийн гипертензийн хамаарлыг судалсан олон судалгааны үр дүн харилцан адилгүй байдаг боловч ихэнх тохиолдолд D аллель болон DD генотип нь гипертензийн эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг гэж мэдээлсэн байдаг.[6] Гэсэн хэдий ч энэхүү хамаарал нь хүн амын угсаа гарал, орчны нөлөө (давсны хэрэглээ, амьдралын хэв маяг) зэргээс хамааран ялгаатай илэрдэг бөгөөд Азийн болон нүүдэлчин гаралтай хүн амд тусгайлан судлах шаардлага байсаар байна.

Монгол хүн амын дунд гипертензийн тархалт сүүлийн жилүүдэд нэмэгдэж байгаа бөгөөд генетикийн хүчин зүйлийн судалгаа харьцангуй хомс байна. Иймээс ангиотензин хувиргагч ферментийн гений I/D полиморфизм ба артерийн гипертензийн хамаарлыг судлах нь тухайн хүн амын онцлогт тохирсон эрсдэлийн үнэлгээ, урьдчилан сэргийлэлт болон эмчилгээний стратегийг боловсронгуй болгоход чухал ач холбогдолтой байгаа нь уг судалгааг хийх үндэслэл болов.

Зорилго: Судалгаанд оролцогсдын АХФ-ийн генийн полиморфизмийг тодорхойлон артерийн гипертензийн уламжлалт эрсдэлт хүчин зүйлстэй харьцуулан судлах.

Зорилт:

1. Хяналтын болон тохиолдлын бүлэгт АХФ-ийн генийн полиморфизмийн генотипийг тодорхойлох.
2. АХФ-ийн генийн полиморфизмийн генотипийн тархалтыг хяналтын болон тохиолдлын бүлэгт харьцуулан судлах.

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг тохиолдол хяналтын загвараар 2018 оны 10-р сараас 2019 оны 11-р сарын хооронд Шинжлэх Ухааны Академийн Биологийн Хүрээлэнгийн Генетикийн лабораторид хийж гүйцэтгэсэн. Тохиолдлын бүлэгт 20–64 насны артерийн гипертензитэй нийт 100 үйлчлүүлэгч, хяналтын бүлэгт артерийн хэвийн даралттай 50 хүнийг тус тус хамруулсан. Тохиолдлын бүлэгт артерийн даралт ≥130/80 мм.МУБ эсхүл артерийн даралт бууруулах эм ууж байгаа үйлчлүүлэгчдийг, хяналтын бүлэгт артерийн даралт <130/80 мм.МУБ, артерийн гипертензийн өгүүлэмжгүй хүмүүсийг хамруулсан.

Мэдээлэл цуглуулсан аргачлал: Асуулгын аргаар зүрх судасны өвчний удмын өгүүлэмж, тамхидалт, архины болон давсны зохисгүй хэрэглээ, чихрийн шижин, тархины цус харвалтын өгүүлэмж зэрэг зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлс, өвчний түүхийг тодруулсан. Эцгийн талаас нэгдүгээр үеийн садан төрөл нь 55 наснаас өмнө, эхийн талаас нэгдүгээр үеийн садан төрөл нь 65 наснаас өмнө зүрхний шигдээс, тархины цус харвалтаар өвчилсөн, эсвэл зүрхний шалтгаанаар гэнэт нас барсан тохиолдолд зүрх судасны удмын өгүүлэмжтэй гэж үзсэн.

Тамхидалтын байдлыг тухайн үед тамхи татаж буй эсэх талаарх асуумжаар тодорхойлсон. Чихрийн шижингийн өгүүлэмжтэй эсвэл чихрийн шижингийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж буй оролцогчдыг чихрийн шижинтэй гэж үзэв. Энгийн асуумжаар давслаг хоолонд дуртай гэж хариулсан оролцогчдыг “давслаг хоол хэрэглэгчид” гэж тооцсон . Архины хэрэглээ болон тамхидалтыг ДЭМБ-ын халдварт бус өвчний эрсдэлт хүчин зүйлийн тандалтын (STEPS) асуумжаар үнэлсэн.

Үзлэгийн аргаар биеийн жингийн индекс (БЖИ), бүсэлхийн тойрог, артерийн даралтыг хэмжсэн. Артерийн даралтыг 5 минут амраасны дараа суугаа байдалд, баруун гар дээр Omron аппаратаар хоёр удаа хэмжиж, дунджаар нь тооцов. АД ≥130/80 мм.МУБ байвал эсхүл артерийн даралт бууруулах эм хэрэглэж буй тохиолдолд артерийн гипертензитэй гэж үзсэн.

АХФ-ийн генотипийг полимеразын гинжин урвал (ПГУ)-аар тодорхойлсон аргачлал: ДНХ ялгалт: Судалгаанд оролцогчдын захын цусны лимфоцитоос геномын ДНХ-г QIAamp Blood DNA mini иж бүрдлийг (Qiagen) ашиглан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу ялгав.Генотип тодорхойлох: Ангиотензин хувиргагч ферментийн гений 16 дугаар интрон дахь инсерци (I) ба делеци (D) полиморфизмыг ПГУ-ын (PCR) хоёр дараалсан урвалаар тодорхойлсон. Үүнд дараах праймеруудыг ашиглав:

- Шууд (forward): 5’CTGTAAGCCACTGCTGGAGAGCCACT 3’
- Урвуу (reverse): 5’GGCGCACGTAGGCATGCAGGTTGAG 3’
- ПГУ-ын урвалыг 250 нг ДНХ, 5 нэгж Dream Taq ДНХ полимераза, 10х ПГУ буфер, 10 мМ dNTP холимог, шууд ба урвуу праймер тус бүр 10 пмоль болон ДНХ-аас чөлөөлсөн ус агуулсан 50 мкл холимогт явуулав.
- ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг этидиум бромидоор будсан 2%-ийн агарозын гельд электрофорез хийж шинжлээд гурван төрлийн генотипийг тодорхойлсон. ДНХ-ын 490 суурь хосын (bp) урттай 1 урт зурвас илэрвэл II генотип (insertion/insertion), 190 суурь хосын урттай 1 богино зурвас илэрвэл DD генотип (deletion/deletion), 190 ба 490 суурь хосын урттай 2 зурвас илэрвэл ID генотип (insertion/deletion) илэрсэн гэж үзсэн.

Судалгааны ёс зүйн зөвшөөрөл: Зөвшөөрлийг Эрүүл Мэндийн Яамны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос авсан (тогтоол №62, 2018.06.19) авсан.

Статистик боловсруулалт: Статистик боловсруулалтыг SPSS-25.0 программ ашиглан гүйцэтгэв. Тасралтгүй хувьсагчдыг дундаж утга ± стандарт хазайлтаар (SD), чанарын хувьсагчдыг абсолют тоо (n) ба харьцангуй хувиар (%) илэрхийлэв. Хоёр бүлгийн хоорондох тасралтгүй хувьсагчдын ялгааг тодорхойлоход хамааралгүй түүврийн t-тест, чанарын хувьсагчдын хамаарлыг шалгахад Пирсоны хи-квадрат тестийг ашигласан. Генотип (II генотипийг хяналтын утга болгон авсан) болон артерийн гипертензийн хоорондын хамаарлыг олон хүчин зүйлт логистик регрессийн аргаар тодорхойлов. АХФ-ийн гений аллелийн давтамжийг Харди-Вайнбергийн тэнцвэрийн томьёог ашиглан тодорхойлсон. P утга <0.05 байх үед статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж үзсэн.

D аллелийн давтамжийг тодорхойлсон томьёо:

$$q=2\times(DD)+(ID)/2N$$

I аллелийн давтамжийг тодорхойлсон томьёо:

$$q=2\times(ID)+(DD)/2N$$

q – аллелийн давтамж, DD генотиптэй хүмүүсийн тоо, ID генотиптэй хүмүүсийн тоо, N – судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн тоо

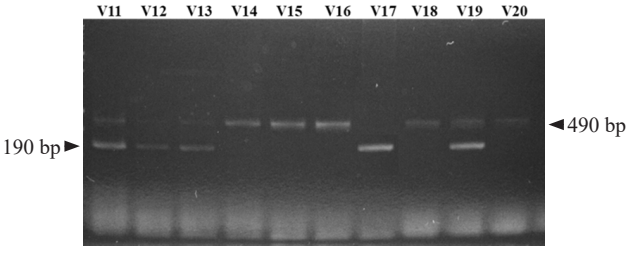
Үр дүн: Судалгаанд нийт 150 хүнийг хамруулснаас 64 (42.7%) нь эрэгтэй, дундаж нас 44.2±11.7 жил байв. Тохиолдлын (АГ-тэй) ба хяналтын (АГ-гүй) бүлэгт хүн ам зүйн болон эмнэлзүйн үзүүлэлтүүдийг харьцуулсан (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Хүн ам зүйн ба эмнэлзүйн үзүүлэлтүүдийг хоёр бүлэгт харьцуулсан дүн

Үзүүлэлтүүд	Нийт (н=150)	Тохиолдлын бүлэг (н= 100)	Хяналтын бүлэг (н= 50)	P утга
Эрэгтэй, n (%)	64 (42.7%)	47 (47.0)	17 (34.0)	0.129
Нас	44.2±11.7	48.1±9.9	36.4±12.7	<0.001*
Цус харвалтын өгүүлэмж, н (%)	12 (8.0)	10 (10.0)	2 (4.0)	0.202
ЗСӨ-ний удмын өгүүлэмж,	12 (8.0)	10 (10.0)	2 (4.0)	0.202
Давсны хэрэглээ ихтэй, н (%)	78 (52.0)	58 (58.0)	20 (40.0)	0.038*
Архины зохисгүй хэрэглээ, н (%)	32 (21.3)	27 (27.0)	5 (10.0)	0.017*
Тамхидалт, н (%)	45 (30.0)	33 (33.0)	12 (24.0)	0.257
Таргалалт, н (%)	53 (35.3)	49 (490)	4 (8.0)	<0.001*
Диабет, хэв шинж 2, н (%)	12 (8.0)	10(10.0)	2 (4.0)	0.202
БЖИ (кг/м^2)	27.7±6.1	30.1±4.6	22.8±5.8	<0.001*
Хэвлийн тойрог (см)	91.6±16.4	97.8±10.7	79.1±18.8	<0.001*
САД (мм.муб)	132.8±26.9	143.9.4±22.5	110.5±12.3	<0.001*
ДАД (мм.муб)	90.0±15.3	95.9±13.7	78.2±10.8	<0.001*

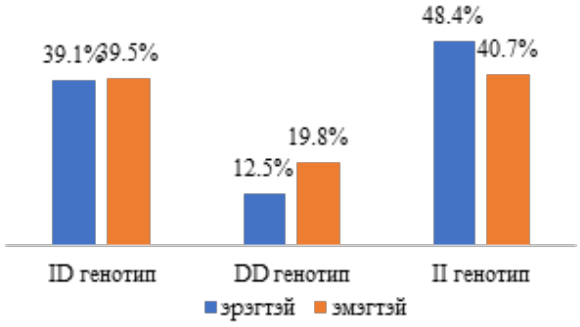
Тайлбар: *P <0.05 статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай . ЗСӨ – зүрх судасны өвчин; АГ- артерийн гипертензи, БЖИ – биеийн жингийн индекс; САД – систолын артерийн даралт; ДАД – диастолын артерийн даралт

Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлгийн оролцогчдын нас ахимаг, биеийн жингийн индекс ба хэвлийн таргалалт илүү, давс ба архины хэрэглээ ихтэй, артерийн даралтын бүх үзүүлэлтүүд бодитой өндөр байсан. Электрофорезийн аргаар АХФ-ийн 3 генотипийг тодорхойлсон (Зураг 1)



Зураг 1. АХФ-ийн гений хувилбарууд.
ID генотип: V11, V19 (190 ба 490 bp, 2 зурвастай)
DD генотип; V12, V13, V17 (190 bp, 1 богино зурвастай)
II генотип: V14, V15, V16, V18, V20 (490 bp, 1 урт зурвастай)
V11-V20 – судалгаанд оролцогчдын код

Нийт 150 оролцогчдын дунд ID, DD болон II генотипийн тархалт 39.3%, 16.7% ба 44.0% байв. ACE генотипийн тархалтыг хүйсээр нь харьцуулав (Зураг 2).



Зураг 2. АХФ-ийн генотипийн тархалтыг хүйсээр нь харьцуулсан дүн
Хэвтээ тэнхлэгээр гений хувилбаруудыг, босоо тэнхлэгээр тухайн генотипийн тархалтын эзлэх хувийг хүйсийн байдлаар илэрхийлсэн.
ID (insertion/deletion) - нэг талдаа оруулгатай, нэг талдаа устгалтай
DD (deletion/deletion) - хоёр талдаа устгалтай,
II (insertion/insertion) - хоёр талдаа оруулгатай

Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын ID, DD болон II генотипийн тархалтыг эрэгтэй, эмэгтэй хүмүүсийн хооронд харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй.

АХФ-ийн генотипийн тархалт ба D, I аллелийн давтамжийг тохиолдлын болон хяналтын бүлэгт харьцуулсан дүнг 2-р хүснэгтэд үзүүлэв. Судалгаанд хамрагдсан нийт Монгол хүмүүсийн дунд АХФ-ийн гений I аллель давамгайлан илэрсэн бөгөөд ID, DD генотипийн тархалтыг АГ-тэй ба АГ-гүй бүлэгт статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаа илрээгүй байсан. Харди-Вайнбергийн тэнцвэрт байдалд үндэслэн тооцоолоход АГ үүсгэх эрсдэлтэй D аллелийн давтамж тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгээс бага байгаа нь тодорхойлогдлоо. (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. АХФ-ийн генотипийн тархалт, аллелийн давтамжийг тохиолдлын ба хяналтын бүлэгт харьцуулсан дүн

Генотип	Нийт (n=150)	Тохиолдлын бүлэг (n=100)	Хяналтын бүлэг (n=50)	P утга
ID генотип, n(%)	59 (39.3%)	39 (39%)	20 (40%)	0.906
DD генотип, n(%)	25 (16.7%)	14 (14%)	11 (22%)	0.215
II генотип, n(%)	66 (44.0%)	47 (47%)	19 (38%)	0.295
D аллель	0.37	0.34	0.46	0.195
I аллель	0.48	0.42	0.51	0.284

Тайлбар: ID (insertion/ deletion) - нэг талдаа оруулгатай, нэг талдаа устгалтай, DD (deletion/deletion) - хоёр талдаа устгалтай, II (insertion/insertion) – хоёр талдаа оруулгатай

Хүснэгт 3. Зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг генотип ба 2 бүлэгт харьцуулсан дүн

Зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлс	ID=59			DD=25			II-66		
	АГ-тэй (n= 39)	АГ-гүй (n= 20)	P утга	АГ-тэй (n= 14)	АГ-гүй (n= 11)	P утга	АГ-тэй (n= 47)	АГ-гүй (n=19)	P утга
Эрэгтэй, n(%)	18 (46.1)	7 (14.0)	0.892	7 (50.0)	1 (9.1)	0.808	22 (46.8)	9 (47.3)	0.971
ЗИӨ-ний удмын өгүүлэмж, n (%)	25 (64.1)	6 (30.0)	0.303	11 (78.6)	3 (27.3)	0.459	34 (72.3	5 (26.3)	
Цус харвалтын өгүүлэмж, n (%)	3 (7.7)	1 (5.0)	0.539	4(28.6)	0 (0)	**0.013***	3 (6.4)	1 (5.3)	0.256
Давсны хэрэглээ ихтэй, n (%)	20 (51.3)	5 (25.0)	0.276	8 (57.1)	7 (63.6)	0.944	30 (68.3)	8 (42.1)	0.266
Архины зохисгүй хэрэглээ, n (%)	15 (38.5)	2 (10.0)	**0.039***	3(21.4)	0 (0)	0.613	9 (19.1)	3 (15.8)	0.404
Тамхидалт, n (%)	13 (33.3)	6 (30.0)	0.955	4 (28.6)	1 (9.1)	0.704	16 (34.0)	5 (26.3)	0.835
Таргалалт (%)	19 (48.7)	2 (10.0)	0.964	5 (35.7)	1 (9.1)	0.284	25 (53.2)	1 (5.3)	0.430
Диабет 2, n(%)	5 (12.8)	2 (10.0)	0.452	1 (7.1)	0 (0)	0.701	4 (8.5)	0 (0)	0.640

Тайлбар: *P <0.05 статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай . ЗСӨ – зүрх судасны өвчин; АГ- артерийн гипертензи

Зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг ID генотип бүхий тохиолдлын ба хяналтын бүлэгт харьцуулахад АГ-тэй бүлэгт архины зохисгүй хэрэглээ нь статистикийн үнэн магадлал бүхий их байсан. Харин DD генотип бүхий тохиолдлын ба хяналтын бүлэгт зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг харьцуулахад АГ-тэй бүлэгт тархины цус харвалтын өгүүлэмжтэй хүмүүсийн эзлэх хувь статистикийн ач холбогдолтой их байсан (Хүснэгт 3)). Энэ нь DD генотип бүхий АГ-тэй хүмүүст тархины цус харвах эрсдэл өндөр байх магадлалтайг харуулж байна.

Хэлцэмж: Артерийн гипертензи нь олон генээс хамааралтай ба гадаад орчны нөлөөт эмгэг юм. Артерийн гипертензи ба АХФ-ийн полиморфизм хоорондын хамаарал улс орнуудад харилцан адилгүй байдаг.[7] Эдгээр зөрүүтэй байдал үндэс угсаа болон газар зүйн онцлогтой холбоотой байж болох юм. Гадаадын Qingfang He[8], Ji LD[9], Das M[10], Amrani A[11], Zarouk WA[12] нарын судлаачдын судалгаагаар БНХАУ, Энэтхэг, Алжир, Словак зэрэг орнуудын хүн амын дунд артерийн гипертензи ба АХФ-ийн I/D полиморфизмыг хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамаарал илэрсэн бол Испани,[13] Бельги,[14] Нидерланд,[15] Японы,[16] хүн амын дунд хийсэн судалгаагаар хамаарал илрээгүй байна. Агерхолм-Ларсен нарын[17] 15942 оролцогчийг хамруулсан 19 судалгаанд хийсэн мета-анализаар АХФ-ийн ID полиморфизм ба артерийн гипертензийн хооронд хамааралтай гэх нотолгоо олдоогүй байна. Энэхүү үр дүн нь Ангиотензин хувиргагч ферментийн гений I/D полиморфизм нь Монгол хүн амын дунд артерийн гипертензи үүсэх бие даасан эрсдэлт хүчин зүйл болохгүйг илтгэж байгаа бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байв.

J A Staessen (1997), Adrian Mondr (2005) нарын мета-анализ судалгаагаар ACE гений полиморфизм, тухайлбал D аллель нь артерийн гипертензитэй хамааралгүй гэсэн дүн гарчээ.[18,19] Сүүлийн үед Хятадын судлаачид үндэстний цөөнхүүд буюу нүүдэлчин соёлтой иргэдийн дунд «Ген-Орчны харилцан үйлчлэл»-ийг илүү судлах болжээ.[20] Тэдний судалгаагаар Өвөр Монголчуудын дунд ангиотензин хувиргагч ферментийн гений DD генотип нь зөвхөн давсны өндөр хэрэглээтэй хүмүүст артерийн гипертензи

үүсэх эрсдэлийг 2.5 дахин нэмэгдүүлж байв. Харин давсны бага хэрэглээтэй бүлэгт DD генотип нь цусны даралтад мэдэгдэхүйц нөлөөлөөгүй байна.

Бидний судалгааны үр дүн зарим Азийн орнуудын үр дүнтэй зөрүүтэй байгаа хэдий ч, хөрш зэргэлдээ Буриад (ОХУ) болон Өвөр Монголчуудын дунд хийгдсэн судалгаануудын АХФ-ийн гений аллелийн давтамжийн (I аллель давамгайлсан) хувьд ижил байсан. Монголчууд генетик бүтцийн хувьд Хан Хятад болон Япончуудаас ялгаатай тул судалгааны үр дүнд ийнхүү зөрүү гарсан байх боломжтой.

Бидний судалгаагаар D аллелийн давтамж артерийн гипертензитэй бүлэгт (0.33) хяналтын бүлгээс (0.42) бага гарсан нь Ангиотензин хувиргагч ферментийн генийн I/D полиморфизм ба артерийн гипертензийн хооронд шууд хамааралгүйг харуулж байна. Энэ нь Монгол хүмүүсийн дунд артерийн гипертензи үүсэхэд удмын хүчин зүйлээс илүүтэйгээр давсны хэрэглээ, биеийн илүүдэл жин гэх мэт амьдралын хэв маягийн хүчин зүйлс голлох нөлөөтэйг үзүүлж байгааг илтгэж байна. Судалгааны түүврийн хэмжээ харьцангуй бага, нэг төвд суурилсан, мөн артерийн гипертензи үүсэхэд нөлөөлөх бусад генийг хамруулаагүй зэрэг нь энэхүү судалгааны хязгаарлагдмал тал болно.

Дүгнэлт:

1. Монгол хүмүүсийн дунд АХФ-ийн ID, DD болон II генотипүүд харьцангуй жигд тархалттай (39.3%, 16.7%, 44.0%) байна. Аллелийн давтамж Харди-Вайнбергийн тэнцвэрт байдалд ($p > 0.05$) байгаа нь судалгаанд хамрагдсан түүвэр популяцийн генетик бүтэц тогтвортой, Монгол хүн амыг төлөөлөх чадвартайг харуулж байна.
2. Судалгаагаар D аллелийн давтамж артерийн гипертензитэй бүлэгт 0.33, хяналтын бүлэгт 0.42 тодорхойлогдсон нь хоёр бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй ($p > 0.05$) байв. Энэхүү үр дүн нь Ангиотензин хувиргагч ферментийн гений I/D полиморфизм нь Монгол хүн амын дунд артерийн гипертензи үүсэх бие даасан эрсдэлт хүчин зүйл болохгүйг илтгэж байна.

Ном зүй:

1. *World Health Organization. (2021). Hypertension fact sheet. Accessed 30 August 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension*
2. *Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. European Heart Journal 2013;34(13):951–961. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs455*
3. *Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. Journal of Internal Medicine, 2008;264(3), 224–236. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01981*
4. *Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the ACE gene. Journal of Clinical Investigation 1990; 86(4), 1343–1346.*
5. *Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, et al. ACE polymorphisms. Circulation Research 2006;98(9), 1123–1133. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000223145.74217.e*
6. *Staessen JA, et al. The deletion allele of the ACE gene and cardiovascular disease. The Lancet, 1997;349(9044), 676–681.*
7. *Athina Smallwood, Elizabeth Akam, David John Hunter et al. Association Between ACE (I/D) Polymorphism and Essential Hypertension (EH): An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2026;23(3), 397 https://doi.org/10.3390/ijerph23030397*
8. *Qingfang He1, Chunhong Fan, Min Yu1, Gina Wallar, Zuo-Feng Zhang, Lixin Wang, et al. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. PLoS One. 2013 Oct 1;8(10): e75870. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075870*
9. *Ji LD, Zhang LN, Shen P, Wang P, Zhang YM et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a metaanalysis. J Hypertens 2010;28: 419–428. https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32833456b9*
10. *Das M, Pal S, Ghosh A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and hypertension in adult Asian Indians: a population-based study from Calcutta, India. Hum Biol. 2008; 80:303e312. https://www.jstor.org/stable/41466544*
11. *Amrani, A.; Baba Hamed, M.B.; Mesli Talebbendiab, F. Association study between some renin–angiotensin system gene variants and essential hypertension in an Algerian population: A case–control study. Ann. Biol. Clin. 2015, 73, 557–563. https://doi.org/10.1684/abc.2015.1069*
12. *Zarouk WA, Hussein IR, Esmaeil NN, Raslan HM, Reheim HA et al. (2012) Association of angiotensin converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension and type 2 diabetes. Bratisl. Lek Listy. 2012;113(1):14-8. https://doi.org/10.4149/BLL_2012_003*
13. *Martinez E, Puras A, Escribano J, et al. Angiotensin- converting enzyme (ACE) gene polymorphisms, serum ACE activity and blood pressure in a Spanish Mediterranean population. J Hum Hypertens 2000: 14; 131-5. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000958*
14. *Gu XX, Spaepen M, Guo C, et al. Lack of association between the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and essential hypertension in a Belgian population. J Hum Hypertens. 1994; 8:683e685.*
15. *Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, et al. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. J Hypertens. 1993; 11:345e348. DOI:10.1097/00004872-199304000-00003*
16. *Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. Am J Hypertens 1995; 8: 95-7 DOI: 10.1016/0895-7061(94)00184-D*
17. *Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 484–492. doi: 10.1161/01.atv.20.2.484.18.*
18. *J A Staessen , J G Wang, G Ginocchio, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. J Hypertens, 1997 Dec;15(12 Pt 2):1579-92. DOI: 10.1097/00004872-199715120-00059.*
19. *Adrian Mondry , Marie Loh , Pengbo Liu et al. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. BMC Nephrol 2005 Jan 11;6:1. https://doi.org/10.1186/1471-2369-6-1*
20. *Li Wang, Ting-ting Song, Chang-wu Dong. Association between Interactions among ACE Gene Polymorphisms and Essential Hypertension in Patients in the Hefei Region, Anhui, China. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2023 Apr 13;2023:1159973 https://doi.org/10.1155/2023/1159973*

Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Arterial Hypertension in a Mongolian Population

Zolzaya B[1,2], Baatarkhuu O[1], Narankhajid M[3], Bolortuul[1] B, Tsolmon U[1]*

[1]School of Medicine, MNUMS
[2]Second State Central Hospital, Cardiovascular Center
[3]School of Medicine, MNUMS
[3]School of Bio-Medicine, MNUMS
[*]E-mail: tsolmon@mnums.edu.mn, Tel:+976-88094072

Abstract:

Background: Arterial hypertension (AH) is a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, with both genetic and environmental factors contributing to its development. The insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene has been investigated as a potential genetic determinant of hypertension; however, evidence in the Mongolian population remains limited.

Aim: To determine the distribution of the ACE gene I/D polymorphism and investigate its association with arterial hypertension and cardiovascular risk factors in a Mongolian population.

Materials and Methods: A case-control study was conducted between October 2018 and November 2019. A total of 150 participants aged 20–64 years were included, comprising 100 patients with AH and 50 normotensive controls. AH was defined as blood pressure ≥130/80 mmHg or current use of antihypertensive medication. Cardiovascular risk factors were assessed using questionnaires and physical examination. Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes, and the ACE I/D polymorphism in intron 16 was determined using a two-step polymerase chain reaction (PCR). Associations between ACE genotypes and AH were assessed using the chi-square test and multivariable logistic regression. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Among the 150 participants, 64 (42.7%) were male, and the mean age was 44.2±11.7 years. The frequencies of the II, ID, and DD genotypes were 44.0%, 39.3%, and 16.7%, respectively. No significant difference in genotype distribution was observed between males and females. The frequencies of ID, DD, and II genotypes in the hypertensive and control groups were 39.0% vs. 40.0% (p=0.906), 14.0% vs. 22.0% (p=0.215), and 47.0% vs. 38.0% (p=0.295), respectively. The D-allele frequency was 0.33 in the hypertensive group and 0.42 in the control group, with no statistically significant difference. Participants with AH were older and had significantly higher body mass index, waist circumference, salt intake, alcohol consumption, and blood pressure compared with controls.

Conclusions:

1. The I allele of the ACE gene was predominant in the studied Mongolian population.
2. Neither the ACE I/D genotype nor the D allele was significantly associated with arterial hypertension. Traditional cardiovascular risk factors, including older age, excess body weight, abdominal obesity, high salt intake, and inappropriate alcohol consumption, showed stronger associations with hypertension in this population.

Keywords: angiotensin-converting enzyme; ACE I/D polymorphism; genotype; D allele; arterial hypertension; genetic risk factor; Mongolian population.