

УДК 575.22

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-50-5

Ассоциация rs4646994 гена ACE с COVID-19: мета-анализ

Д. И. Мацакова¹, А. А. Булуктаев¹, Е.С. Зайцева

¹Калмыцкий научный центр Российской академии наук, Россия, E-mail: matsakova_d@mail.ru

²Акционерное общество «Вектор-Бест-Юг», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Мета-анализ был направлен на поиск ассоциаций между полиморфизмами rs4646994 гена ACE и тяжестью протекания инфекционного заболевания COVID-19. Поиск опубликованных исследований случай-контроль проводили в базах данных PubMed, EMBASE, GoogleScholar в период с 2019 года до 2024 года. Мета-анализ проводился по протоколу PRISMA (Moheretal, 2015). Для проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение RevMan (CochraneCollaboration, 5.3.Копенгаген). Для оценки связи полиморфизма rs4646994 гена ACE и тяжестью протекания инфекционного заболевания COVID-19 в мета-анализ было включено 16 публикаций с обширной выборкой из 5 127 участников, из них 3 286 участников контрольной группы и 1 841 участников экспериментальной группы. Генотип DD может повышать риск развития тяжелого течения заболевания COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: Мета-анализ, артериальная гипертензия, COVID-19, rs4646994, ACE

Association of rs4646994 of the ACE gene with COVID-19: a meta-analysis

D.I. Matsakova¹, A.A. Buluktaev¹, E.S. Zaytseva²

¹Kalmyk scientific center of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation.

e-mail: matsakova_d@mail.ru

² JSC «Vector Best-South», Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The meta-analysis was aimed at finding associations between rs4646994 polymorphisms of the ACE gene and the severity of the COVID-19 infectious disease. The search for published case-control studies was conducted in the PubMed, EMBASE, and GoogleScholar databases from 2019 to 2024. The meta-analysis was carried out according to the PRISMA protocol (Moher et al., 2015). The RevMan software (Cochrane Collaboration, 5.3.Copenhagen) was used to conduct the meta-analysis. To assess the relationship between the rs4646994 polymorphism of the ACE gene and the severity of the COVID-19 infectious disease, meta-analysis included 16 publications with an extensive sample of 5,127 participants, including 3,286 participants in the control group and 1,841 participants in the experimental group. The DD genotype may increase the risk of developing severe COVID-19 disease in hospitalized patients.

Keywords: Meta-analysis, hypertension, COVID-19, rs4646994, ACE.

Введение

В настоящее время самым распространенным заболеванием среди взрослого населения является артериальная гипертензия. Стоит отметить, что это сердечно-сосудистое заболевание приводит к летальному исходу. По подсчетам исследователей, данным заболеванием страдают более 700

миллионов людей. В России общее число больных артериальной гипертензией оставляет 42 миллиона человек при этом из них —39 % мужчин и 41 % женщин (Всемирная организация...). Артериальная гипертензия может привести к таким заболеваниям как инфаркт миокарда, нарушение кровообращения мозга, хроническим заболеваниям.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 по-прежнему остается значимой для медицинской науки. В то время как внимание в мире сосредоточено на новой коронавирусной инфекции, существует опасность того, что артериальная гипертензия может быть упущена из виду. Человеческий CoV впервые был выявлен в носоглотке с обычной простудой в 1960-х годах, но считался патогеном человека до появления трех вспышек: в 2002–2003 годах, в 2012 году и в 2019 году (Yeetal., 2020). По сравнению с предыдущими этапами распространения вируса CoV и отсутствием названия болезни, в 2019 году болезнь стала широко известна под названием «коронавирус».

Всемирная организация здравоохранения объявила 11 марта 2020 года болезнь пандемией с распространением инфекции более чем в 200 странах. На первом месте по заболеванию среди стран находится США —103 802 702, случая подтверждения, Российская Федерация находится на 10 месте — 22 398 867 случая, на последнем месте — Ватикан всего 29 (Статистика коронавируса...).

В Калмыкии режим пандемии был объявлен 31 марта 2020 года. На 9 декабря 2024 года в Республике Калмыкия было зарегистрировано 63 897случая заболевания, из них 846 с летальным исходом (Статистика заболеваемости...). Это инфекционное заболевание может иметь широкий клинический спектр: от бессимптомной или легкой формы до тяжелой формы пневмонии, которая вызывает поражение легких и повышенный риск

полиорганной недостаточности, что ведет к летальному исходу (Parasher, 2021). Есть ряд факторов, которые были описаны как связанные с более значительным риском тяжелого или летального исхода COVID-19. Это пожилой возраст, ожирение, хронические заболевания (сердечно-сосудистые и сахарный диабет) (Wolffetal., 2021).

Воспалительная реакция при COVID-19 недавно была связана с ферментами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (Wieseetal., 2020). Ренин-ангиотензиновая система участвует в контроле множества физиологических функций, к примеру, артериального давления, но ее роль в патогенезе данного инфекционного заболевания также признана (Gemmati, Tisato, 2020). Одним из важных ферментов РАС является ангиотензин (*ACE*). *ACE* – это белок, который играет важную роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. *ACE* обладает различной биологической активностью, а также может противодействовать РАС при многих заболеваниях.

Полиморфизм rs4646994 гена *ACE* (ангиотензинпревращающего фермента) действительно имеет значимую связь с артериальной гипертензией. Этот полиморфизм представляет собой однокомпонентную замену (SNP), которая может влиять на уровень активности *ACE* в организме.

Научные исследования показывают, что определенные аллели rs4646994 могут ассоциироваться с повышенным уровнем ангиотензиногена и предрасположенностью к артериальной гипертензии. В некоторых мета-анализах установлено, что у людей с определенными генотипами риск развития артериальной гипертензии увеличивается.

Важно отметить, что влияние этого полиморфизма на развитие гипертензии может варьироваться в зависимости от популяции и других факторов, таких как образ жизни и наличие сопутствующих заболеваний.

Некоторые исследования показывают, что в определенных группах населения полиморфизм rs4646994 может быть более выраженным фактором риска, в то время как в других его влияние может быть менее значительным.

Таким образом, полиморфизм rs4646994 имеет значимую связь с артериальной гипертензией через механизм, связанный с регуляцией уровня ангиотензиногена.

Понимание этой связи важно для разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике артериальной гипертензии, а также для выявления пациентов с высоким риском на основе генетических маркеров.

Наличие частых генетических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в популяции может приводить к повышенной восприимчивости к инфекции или усиленной воспалительной реакции. Для проникновения в клетку вирусу SARS-CoV-2 требуется наличие белка ACE2, а ACE2 является регулятором ренин-ангиотензиновой системы. Соответственно, мы изучили взаимосвязь между 8 однонуклеотидными полиморфизмами в генах *AGTR1*, *ACE2* и *ACE* и тяжестью заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

Целью исследования было проведение мета-анализа для изучения связи между полиморфизмом rs4646994 гена *ACE* и тяжестью протекания инфекционного заболевания COVID-19.

Материалы и методы

В качестве материала использовалась литература для клинических исследований ингибиторов ACE среди взрослых, страдающих артериальной гипертензией. Ограничения по дате публикации или статусу публикации не применялись, и были разрешены все языки. Кроме того в списках ссылок на обзорные статьи и избранные статьи был проведен поиск дополнительных источников. На первом этапе статьи были исключены или включены на основе обзора их названий и аннотаций. Затем остальные статьи были оценены в

полном тексте. Были отобраны все статьи, удовлетворяющие нижеуказанным критериям, и были извлечены данные. Из каждого исследования были извлечены следующие данные: авторы, место проведения исследования, год публикации, план исследования, количество участников, пол, исходный возраст, определение результата (тяжесть и смертность от COVID-19), страна происхождения.

Мета-анализ проведен с целью изучения влияния полиморфизма, таких как rs4646994 на восприимчивость к коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19).

Для проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение RevMan (CochraneCollaboration, 5.3.Копенгаген). Мета-анализ был проведен согласно протоколу PRISMA (Moheretal., 2015).

Критерии отбора

Критерии включения были следующими: 1) случай-контроль, исследование, оценивающее связь между *ACE D/D* и тяжесть инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов и достаточные данные о частоте генотипов или аллелей.

Критерии исключения были следующими: а) исследования без контроля; б) исследования с частотами генотипов или аллелей, которые были непригодны для использования или отсутствовали; в) статьи, которые не освещали рассматриваемый полиморфизм или заболевание и г) обзоры.

Стратегия поиска

Был проведен поиск литературы на таких платформах как PubMed, Embase, Академия Google. В качестве медицинских рубрик использовались термины «*ACE*», «*ACE I/D*», «полиморфизм», «артериальная гипертензия», «SARS-CoV-2», «вставка-делеция ангиотензинпревращающего фермента» и «COVID-19».

Извлечение и распространение данных

Из каждого исследования были извлечены следующие данные;

- авторы, место проведения исследования, год публикации,
- план исследования, количество участников, пол, исходный возраст;
- определение результата (тяжесть и смертность от COVID-19);
- страна происхождения, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания;
- размеры выборки и данные о генотипе.

Отбор исследований

В соответствии с критериями отбора все публикации были независимо проверены двумя рецензентами. Извлеченные данные включали основную информацию: а) автор и год публикации, б) страна, в) средний возраст, г) пол, д) количество участников, е) контрольная группа, ж) экспериментальная группа. Характеристики включенных исследований сообщены в таблице №1.

Таблица 1 – Характеристики включенных исследований в мета-анализ (n=16)

Автор	Страна	Средний возраст	Пол	Контрольная группа	Экспериментальная группа
ZainabS.Mahmood (2022)	Ирак	28-70	Жен. Муж.	96	99
Margaux Lafaurie(2022)	Франция	74	Муж.	152	263
Javad Soltani Rezaiezadeh (2020)	Иран	18≤	Жен. Муж.	151	100
Juan Gomez (2020)	Испания	24-95	Жен. Муж.	536	204
Guan (2020)	Китай	*нс	Жен.	926	173

Hu L (2020)	Китай	18≤	Муж.	151	173
Li Q (2020)	Китай	15-70	Жен.	166	286
Qin (2020)	Китай	18≤	Муж.	299	26
Wang Dan (2020)	Китай	18≤	Жен.	72	71
Wan (2020)	Китай	18≤	Жен.	95	40
Wan Y (2020)	Китай	18≤	Муж.	72	38
Zhang Guqin (2020)	Китай	18≤	Жен.	166	55
Zhang J (2020)	Китай	18≤	Муж.	82	58
Abdullaeva G. et al. (2024)	Узбекистан	18<	Жен. Муж.	32	41
Faustine I. et al. (2023)	Индонезия	18<	Жен. Муж.	95	91
Molina M. S. et al. (2022)	Италия	18<	Муж.	84	234

Статистический анализ данных

Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения RevMan 5.3 (ReviewManager 5.3) для расчета коэффициента шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Гетерогенность оценивалась во всех исследованиях с использованием тестов Кокрана и I² (Lin et al., Jin et al., 2019). Статистические данные I² использовались для оценки гетерогенности между исследованиями. Если I² превышал 50%, то для объединения использовались

модели случайных эффектов. В противном случае использовались модели с фиксированным эффектом.

Результаты мета-анализа

Характеристика включенных исследований

Систематический поиск литературы составил 1 500 статей. Было рассмотрено 1 500 статей на основе названия и реферата. После удаления дубликатов записей осталось 500 публикаций. Оставшиеся 500 публикации были рассмотрены в полном тексте. Из них — соответствовали критериям включения/исключения 40 исследований. Также были исключены исследования, включающие пациентов с клиническими признаками COVID-19, но без положительного результата теста или без исходных данных. Таким образом, в мета-анализ было включено 16 исследований (табл. 1). В мета-анализ были включены исследования случай-контроль с обширной выборкой из 5 127 участников, из них 3 286 участников контрольной группы, 1 952 участников экспериментальной группы. В целом, средний возраст составил 58,5 года, и 61 % составляли мужчины. Исследования проводились в таких странах как Ирак, Франция, Иран, Испания, Китай, Узбекистан, Индонезия и Италия. На рисунке 1 приведена подробная блок-схема как включенных, так и исключенных исследований с указанием причин исключения.



Рис.1 –Блок схема мета анализа полиморфизма

Во всех включенных исследованиях сообщалось о тяжести исходов, ни одно из них не включало смертность.

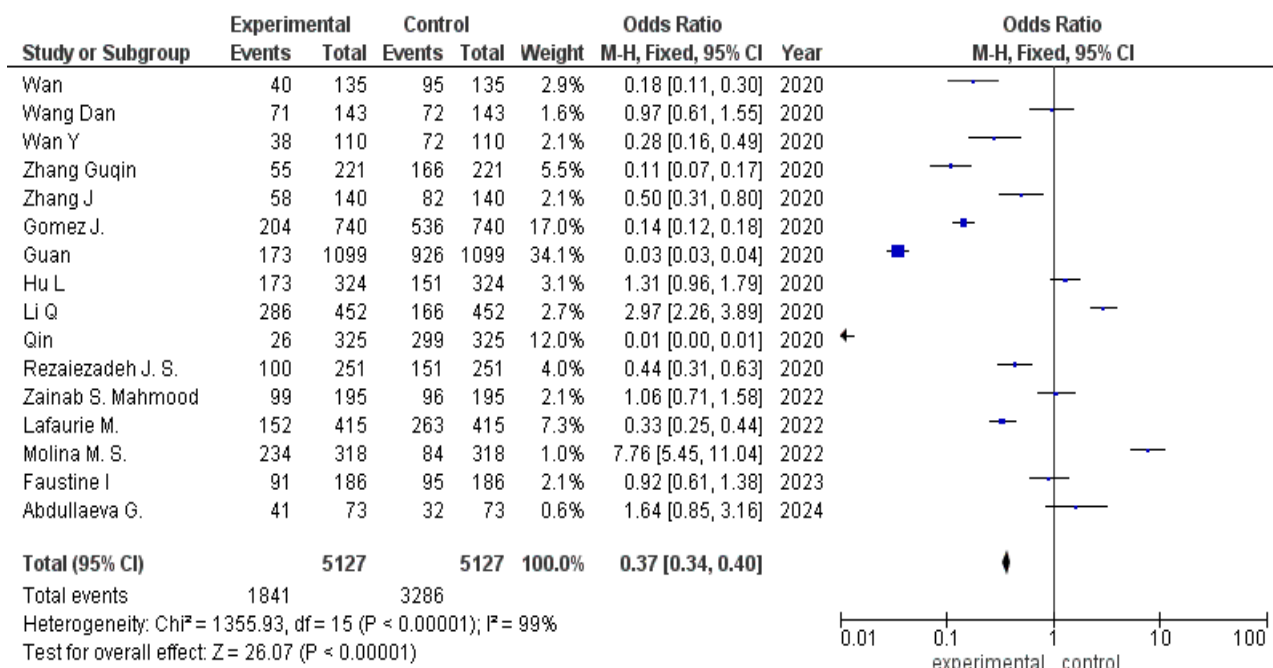


Рис.2– Участок для изучения влияния полиморфизма гена ACE I/D на ассоциацию тяжести инфекции SARS-CoV-2

У пациентов с гомозиготным генотипом совместного доминирования DD риск тяжелой формы COVID-19 был выше на 10% по сравнению с II и ID (14 % и 47 %). Мы не обнаружили значительной гетерогенности (I²=99 %).

Обсуждение

На сегодняшний день SARS-CoV-2 заразил более 230 миллионов человек по всему миру, непропорционально сильно поражая пожилых людей, мужчин и людей неевропейского происхождения, а также тех, у кого есть сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, приводящие к тяжёлой форме COVID-19 и смерти. Генетический анализ пациентов, в основном госпитализированных, и клинические данные выявили более десятка локусов, связанных с повышенным риском тяжёлой формы COVID-19.

Полиморфизмы являются одной из распространенных форм генных

мутаций, влияющих на экспрессию генов и активность белков.

Воздействие гена *ACE* было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к вставке (инсерции, I) или же потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на степень *ACE* в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем — максимален. Большое количество исследований выявило связь варианта DD с развитием артериальной гипертензии. Существует генетическая гипотеза об участии представленного полиморфизма гена и в патогенезе развития новой коронавирусной инфекции-19 (COVID-19), в частности в предопределении тяжести течения заболевания. Было установлено, что наличие в генотипе полиморфизма D/D гена *ACE* ассоциировано с более тяжелым течением и повышенным летальным исходом среди европеоидной расы. Вероятнее всего, это связано с чрезмерной активацией ренин-ангиотензиновой системы впоследствии инфицирования SARS-CoV-2, в основном за счет взаимодействия вируса с *ACE-2* и проникновением в клетки мишени.

В данный мета-анализ были включены исследования случай-контроль с обширной выборкой из 5 127 участников, из них 3 286 участников контрольной группы, 1 841 участников экспериментальной группы.

В нашем мета-анализе присутствует ограничение. Из-за недостатка данных каждого исследования мы не проводили отдельных расчетов для определения гендерно-специфичной зависимости.

Заключение

До сих пор неясно, являются ли люди с артериальной гипертензией более склонными к заражению COVID-19. Однако у людей, страдающих артериальной гипертензией, протекание COVID-19 проходит тяжело.

Настоящее исследование предполагает, что генотип DD может повышать риск тяжелого течения заболевания COVID-19. Тем не менее, к результатам необходимо относиться с предосторожностью, так как они сформированы только на 16 исследованиях, ни одно из которых не включало летальный исход в качестве результата. Высокая степень гетерогенности между исследуемыми данными может оказать влияние на общую достоверность выводов. Тем не менее, полученные результаты применимы исключительно к госпитализированным пациентам и не могут быть распространены на все случаи COVID-19. Кроме того, отсутствие информации о смертности ограничивает возможности оценки влияния полиморфизма на наиболее тяжелые исходы заболевания.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения
<https://www.who.int/ru/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
2. Ye Z. W., Yuan S., Yuen K. S., Fung S. Y., Chan C. P., Jin D. Y.
Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J BiolSci* 2020; 16(10):1686-1697. doi:10.7150/ijbs.45472.
3. Статистика коронавируса в мире
4. <https://gogov.ru/covid-19/world>
5. Статистика заболеваемости коронавирусом COVID-19 в Республике Калмыкия
6. <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/respublika-kalmykiya/>
7. Mahmooda Zainab S., Fadhila Hula Y., Abdul Husseina Thaer A., Ad'hiah Ali H. «Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and ACE (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients», doi: 10.1016/j.mgene.2022.101014
8. Lafaurie M., Martin-Blondel G., Delobel P., Charpentier S.A., Sommet A.,
Мацакова Д. И., Булуктаев А. А., Зайцева Е. С., Ассоциация rs4646994 гена ACE с COVID-19: мета-анализ // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 50; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-50/article-5>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-50-5

- Moulis G. «Outcome of patients hospitalized for COVID-19 and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in France: results of the ACE-CoV study», doi.org/10.1111/fcp.12613
9. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. «Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan», China. Clin Infect Dis 2020; 53: 1689–1699. doi.org/10.1093/cid/ciaa248
 10. Wang D., Hu B., Hu C., et al. «Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan», China. JAMA 2020; 323: 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
 11. Zhang J j., Dong X., Cao Y y., et al. «Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan», China. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2020; 1–12. doi.org/10.1111/all.14238
 12. Guan W-J., Ni Z-Y., Hu Y., et al. «Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China». N Engl J Med 2020; 1–13. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 13. Li Q., Ling Y., Zhang J., et al. «Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infections involving 325 hospitalized patients outside Wuhan». Res Sq. Epub ahead of print 2020. doi.org/10.21203/rs.3.rs-18699/v1
 14. Wang Y., Zhou Y., Yang Z., et al. «Clinical characteristics of patients with severe pneumonia caused by the 2019 novel coronavirus in Wuhan», China. MedRxiv. Epub ahead of print 2020. doi.org/10.1159/000507940
 15. Hu L., Ph D., Chen S., et al. «Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan», China. medRxiv. doi.org/10.1093/cid/ciaa539
 16. Zhang G., Hu C., Luo L., et al. «Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan», China. medRxiv. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364

17. Wan S., Xiang Y., Fang W., et al. «Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Chongqing». *JMedVirol*. doi:10.1002/jmv.25783
18. Abassi Z., Higazi R., Kinaneh S., Armaly Z., Skorecki K., Heyman S. N. «ACE2, COVID-19 infection, inflammation, and coagulopathy: missing pieces in the Puzzle». *Front. Physiol.*, 11 (2020), p. 1253. doi /10.3389/fphys.2020.574753
19. Fresán U., Guevara M., Trobajo-Sanmartín C., Burgui C., Ezpeleta C., Castilla J. «Hypertension and related comorbidities as potential risk factors for COVID-19 hospitalization and severity: a prospective population-based cohort study». *J. Clin. Med.*, 10 (2021), p. 1194. doi: 10.3390/jcm10061194
20. Gemmati D., Tisato V., «Genetic hypothesis and pharmacogenetics side of rennin-angiotensin-system in COVID-19». *Genes (Basel)*, 11(2020), pp. 1-17. doi: 10.3390/genes11091044
21. Gomez J., Albaiceta G.M., Garcia-Clemente M., Lopez-Larrea C., Amador-Rodriguez L., Lopez-Alonso L., Hermida T., Enriquez A. I., Herrero P., Melon S., Alvarez-Argüelles M. E., Boga J.A., Rojo-Alba S., Cuesta-Llavona E., Alvarez V., Lorca R., Coto E. «Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome». *Gene*, 762(2020), Article 145102 doi: 10.3390/genes11091044
22. Abdullayeva G.; Atoyeva M.; Yusupova K.; Masharipov S.; Khamidullayeva G. «The influence of coronavirus infection on the degree of nocturnal blood pressure elevation in patients with arterial hypertension», *Journal of Hypertension* 42(2024), doi:10.1097/01.hjh.0001020692.57061.99
23. Faustine I., Marteka D., Malik A., Supriyanto E., Syafhan N. F. «Genotype variation of ACE and ACE2 genes affects the severity of COVID-19

- patients», *BMC Res Notes* 16, 194 (2023). doi:10.1186/s13104-023-06483-z
24. Sabater Molina M, Nicolás Rocamora E, Bendicho AI, Vázquez EG, Zorio E, Rodriguez FD, Gil Ortuño C, Rodríguez AI, Sánchez-López AJ, Jara Rubio R, Moreno-Docón A, Marcos PJ, García Pavía P, Villa RB, Gimeno Blanes JR. «Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease», *PLoS One* (2022) Feb doi: 10.1371/journal.pone.0263140.
25. Ludwig S., Zarbock A., «Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview», *Anesth. Analg.*, 93-36 (2020). doi: 10.1213/ANE.0000000000004845
26. Oscanoa T.J., Vidal X., Coto E., Romero-Ortuno R. «ACE gene I/D polymorphism and severity of SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients: a meta-analysis», *Arter. Hypertens*, 25(2021), pp. 112-118. doi:10.5603/AH.a2021.0018
27. Ruocco G., Feola M., Palazzuoli A. «Hypertension prevalence in human coronavirus disease: the role of ACE system in infection spread and severity», *International Journal of Infectious Diseases*, 95(2020), pp. 373-376. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.058
28. Gong M., N. Hubner «Molecular genetics of human hypertension», *Clin Sci.*, (2006).doi:10.1042/CS20050208
29. Patel S., Rauf A., Khan H., Abu-Izneid T. «Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies», *Biomed. Pharmacother.*, 94(2017), pp. 317-325. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.091
30. Schurr T.G «Host genetic factors and susceptibility to SARS-CoV-2 infection», *Am. J. Hum. Biol.*, 32(2020).doi:10.1002/ajhb.23497
31. Gong M., Humbner N. «Molecular genetics of human hypertension», *ClinSci*, 110(2006).doi:10.1042/CS20050208

32. Koichi Y.i, Fujiogi M., Koutsogiannaki S. «COVID-19 pathophysiology: A review», *Clinical Immunology*, 215(2020).doi:10.1016/j.clim.2020.108427
33. Horowitz J. E., Kosmicki J. A. Damask A, et. all «Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease», *Nature genetics*, 54 (2022), doi:10.1038/s41588-021-01006-7

Статья поступила в редакцию 10 ноября 2024 г.

Поступила после доработки 16 ноября 2024 г.

Принята к печати 3 декабря 2024 г.

Received 10, November, 2024

Revised 16, November, 2024

Accepted 3, December, 2024