

Поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту у людей із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок

Я.А. Саєнко^{1,2}, Д.С. Красенков¹, К.К. Мідловець¹, В.В. Корчева¹, Я.Є. Реброва^{1,3},
Д.Д. Єпішина¹, Б.М. Маньковський

¹ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ;

² ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ;

³ Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, Київ;
e-mail: y.saienko1981@gmail.com

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є одним із найпоширеніших ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), що суттєво підвищує ризик серцево-судинної патології та смертності. Одним з ключових механізмів у патогенезі ХХН є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, центральну роль у якій відіграє ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ). Генетичні варіації гена ACE1, зокрема інсерційно-делеційний поліморфізм (I/D), можуть впливати на активність АПФ і, відповідно, на схильність до розвитку ускладнень при ЦД2. Мета нашої роботи – вивчити взаємозв'язок поліморфізму делеції або інсерції гена ACE1 у пацієнтів з ЦД2 і ХХН та оцінити потенційний захисний ефект окремих алелів. Обстежено 174 особи: 134 пацієнти з ЦД2 (78 із ХХН та 56 без ХХН) і 40 здорових осіб контрольної групи. Генотипування поліморфізму I/D (rs4646994) гена ACE1 проводили методом Real-time полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із детекцією за кривими плавлення. Проаналізовано частоти генотипів та алелів, перевірено відповідність розподілу закону Харді–Вайнберга, обчислено відношення шансів (OR) та виконано тест Кохрена–Армітажа. Статистично значущих відмінностей у частотах генотипів та алелів між пацієнтами з ЦД2 (з або без ХХН) і контрольною групою не виявлено. Водночас спостерігалася тенденція до вищої частоти D-алеля в контрольній групі. Обчислене OR свідчить про потенційно захисний ефект D-алеля щодо розвитку ЦД2 (OR = 0,458). Таким чином, у межах нашого дослідження не встановлено достовірного зв'язку між поліморфізмом ACE1 та наявністю ХХН у пацієнтів із ЦД2. Виявлена тенденція до протективного ефекту D-алеля щодо розвитку ЦД2, що потребує подальшої перевірки у ширших популяційних вибірках.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; хронічна хвороба нирок; ангіотензинперетворюючий фермент; ACE1; поліморфізм I/D; генетична асоціація.

ВСТУП

Хронічна хвороба нирок (ХХН) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) є клінічно значущою проблемою, що істотно впливає на загальний стан здоров'я та підвищення летальності [1]. Згідно з даними настанови Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), ХХН розвивається приблизно у 30–40% пацієнтів із ЦД2 [2].

Порушення функціонування системи ренін-ангіотензин-альдостерону (РААС)

відіграє ключову роль у патогенезі ХХН, призводячи до підвищення артеріального тиску, змін з боку електролітного балансу та об'єму рідини в організмі. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) є центральним компонентом РААС, оскільки каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II – потужний вазоконстриктор, що сприяє розвитку гіпертензії та фіброзу тканин [3].

Поліморфізм гена АПФ, зокрема делеція (D) або інсерція (I) фрагмента ДНК у

16-му інтрону, впливає на активність цього ферменту. Повідомляється, що DD-генотип асоціюється з підвищеною активністю АПФ та збільшеним ризиком розвитку ХХН у пацієнтів з ЦД2 [4]. Метааналізи попередніх досліджень показали, що для носіїв D-алеля характерна вища схильність до розвитку ХХН, тоді як для II-генотипу – захисний ефект і пов'язаний він із нижчими рівнями активності АПФ, що може мати протективний ефект у розвитку ХХН [5].

Однак дані досліджень залишаються суперечливими. У деяких працях не виявлено значущого зв'язку між поліморфізмом гена АПФ та ризиком розвитку ХХН при ЦД2, що може бути зумовлено етнічними відмінностями хворих, розмірами вибірок та методологічними підходами. Тому потрібні подальші дослідження для уточнення ролі цього поліморфізму у розвитку ХХН у пацієнтів з ЦД2.

Мета нашого дослідження – вивчити взаємозв'язок поліморфізму делеції або інсерції гена ACE1 у пацієнтів з ЦД2 і ХХН та оцінити потенційний захисний ефект окремих алелів.

МЕТОДИКА

Дослідження виконано відповідно до вимог дотримання етичних норм та принципів Гельсінської Декларації. Всім учасникам до початку дослідження було надано детальну письмову інформацію про дослідження. Програму обстеження, інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією установи (протокол № 1 від 10.01.2022).

У дослідження нами було включено 174 людини: 134 пацієнти з ЦД2 та 40 осіб контрольної групи, з них 56 пацієнтів з ЦД2 без ХХН, 78 хворих на ЦД2 та ХХН. Всім обстежуваним здійснювали загально-клінічний та біохімічний аналіз венозної крові, який забирали натще, після восьмигодинного голодування. Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом

на біохімічному аналізаторі, глікований гемоглобін (HbA1c) – імунохімічним методом за допомогою автоматизованого аналізатора. У сироватці крові визначали вміст креатиніну та розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI відповідно до рекомендацій KDIGO 2024. Усім хворим визначали співвідношення вмісту альбуміну до креатиніну в ранковій порції сечі за допомогою приладу URiSCAN Optima. При ШКФ нижче від $60 \text{ мл} \times \text{хв}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$ та (або) наявності альбумінурії встановлювали діагноз ХХН [6].

Кров пацієнтів (4 мл) відбирали у вакуутайнери з антикоагулянтом K_2EDTA . Зразки переміщали в кальвінатор з температурою -80°C для тривалого (більше ніж день) зберігання. Для виділення ДНК із лейкоцитів крові застосовується метод фенол-хлороформної екстракції [7]. Генотипування за поліморфізмом I/D (rs4646994) гена ACE1 виконували методом Real-time ПЛР (the internal development method with detection by melting curves) [8, 9] з використанням набору “HOT FIREPol EvaGreen qPCR Mix Plus” (Solis Bio-Dyne, Естонія); сиквенс праймерів – ACE1 Forward: 5' CTG GAG AGC CAC TCC CAT CCT TTC T 3'; ACE1 Reverse: 5' GAC GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'. ПЛР проводили в ампліфікаторі Bio-RAD Chromo 4. Криві ампліфікації було згенеровано програмним забезпеченням OpticonMonitor 3.

Статистичний аналіз результатів включав розрахунок абсолютних і відносних частот генотипів та алелей у досліджуваних вибірках. Статистичні гіпотези щодо відповідності розподілу генотипів у досліджуваних групах закону Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою критерію χ^2 (порівнянням емпіричного та теоретичного розподілів). Гіпотези про рівність частот алелей перевіряли також із використанням критерію χ^2 . Фактичні ряди розподілу генотипів у групах з різною кількістю проводили за допомогою χ^2 -критерію для емпіричних розподілів нерівних об'ємів. Для оцінки ризику розвитку ЦД2 та ХХН

обраховували показник відношення шансів та його довірчий 95%-й інтервал [10, 11]. Також розраховували тест Кохрена–Армітажа за χ^2 -методикою при $df = 1$ [12, 13]. Для уточнення типу успадкування, додатково виконано перебір статистичних вагів: (1; 1; 0), (0; 1; 1), (0; 1; 2) [14–17]. Статистичний аналіз та візуалізацію результатів здійснювали за допомогою програми Python з використанням бібліотек pandas, seaborn, scipy та matplotlib. Розбіжності між показниками вважались вірогідними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

З метою інтерпретації результатів генетичного аналізу нами було проведено порівняння основних біохімічних показників між контрольною групою та пацієнтами з ЦД2 (табл. 1).

Слід відмітити, що тривалість діабету у пацієнтів із ХХН була більш ніж удвічі довшою, ніж у групі без ХХН, це вказує на можливий кумулятивний вплив тривалості хвороби на розвиток ниркової патології. Між групами систолічний артеріальний тиск не мав достовірних відмінностей, тоді як діастолічний тиск був статистично нижчим у пацієнтів з ХХН порівняно з іншими групами.

Глікемічний контроль (вміст глюкози натще та HbA1c) були вищими у пацієнтів з ЦД2 (як з ХХН, так і без), порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). Вміст креатиніну істотно підвищувався, а ШКФ знижувався у пацієнтів з ХХН, що вказує на порушення функції нирок.

Наведені результати свідчать про наявність характерних метаболічних порушень у хворих на ЦД2, які можуть впливати на формування ризику ускладнень, зокрема ХХН, і повинні враховуватися при аналізі результатів дослідження поліморфізмів гена ACE1.

Для оцінки можливого зв'язку між поліморфізмом гена ACE1 та наявністю ЦД2 нами було проведено аналіз розподілу генотипів I/D серед пацієнтів із діабетом та в контрольній групі (табл. 2). При аналізі поліморфізму I/D гена ACE1 статистично значущих відмінностей в частоті алелей між групами хворих на ЦД2 з та без ХХН порівняно з контролем не виявлено. Водночас спостерігалася тенденція до збільшення ($P = 0,091$) частот генотипів I-алеля при порівнянні контрольної групи та ЦД2 без ХХН.

Для уточнення потенційної ролі D-алеля гена ACE1 у розвитку ЦД2 та його ускладнення – ХХН – було проведено тест Кохрена–

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) з хронічною хворобою нирок (ХХН; $M \pm SD$)

Показник	Контроль (n = 40)	ЦД2 без ХХН (n = 56)	ЦД2 з ХХН (n = 78)
Вік	50,12 $\pm$ 7,74	54,70 $\pm$ 12,53	69,15 $\pm$ 8,50*,**#
Тривалість діабету	—	3,77 $\pm$ 3,37	9,77 $\pm$ 7,97**
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	136,05 $\pm$ 16,96	138,25 $\pm$ 16,82	135,40 $\pm$ 18,00
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	86,97 $\pm$ 9,75	86,68 $\pm$ 11,04	81,17 $\pm$ 8,75*,**
Глюкоза натще, ммоль/л	5,69 $\pm$ 0,50	8,76 $\pm$ 3,10*	9,71 $\pm$ 3,81*,**
HbA1c, %	5,45 $\pm$ 0,30	7,42 $\pm$ 1,88*	7,60 $\pm$ 1,67*
Креатинін, мкмоль/л	93,25 $\pm$ 14,81	90,31 $\pm$ 14,69	148,51 $\pm$ 98,29*,**
Швидкість клубочкової фільтрації, $\text{мл} \times \text{хв}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^2$	81,97 $\pm$ 17,70	79,80 $\pm$ 13,39	45,07 $\pm$ 13,12*,**

* $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** $P < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів з ЦД2 без ХХН.

Таблиця 2. Розподіл генотипів (%) пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) за поліморфізмом I/D у гені ACE1

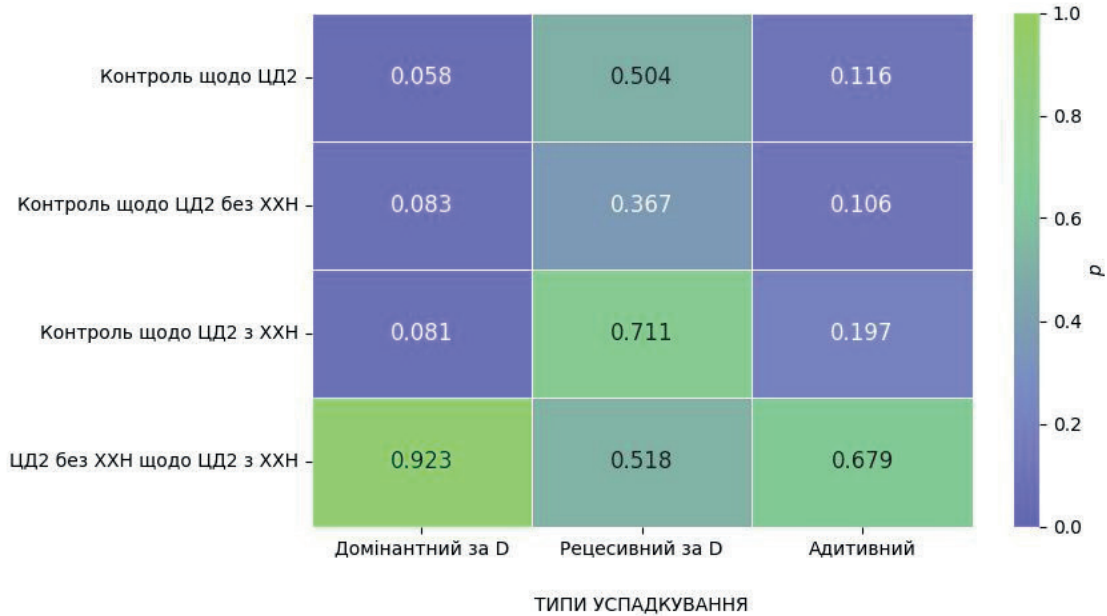
Групи	Генотип			Частоти алелей
	II	ID	DD	
Контроль (n = 40)	9 (22,5)	20 (50)	11 (27,5)	$P_I=0,475; q_D=0,525$
ЦД2 (n = 134)	52 (38,8)	52 (38,8)	30 (22,4)	$P_I=0,582; q_D=0,418$
ЦД2 без ХХН (n = 56)	22 (39,29)	23 (41,07)	11 (19,64)	$P_I=0,598; q_D=0,402$
ЦД2 з ХХН (n = 78)	30 (38,46)	29 (37,18)	19 (24,36)	$P_I=0,571; q_D=0,429$

pI - частота алелю I, qD - частота алеля D

Армітажа для виявлення типу успадкування (домінантного, рецесивного чи адитивного). Тест дав змогу оцінити статистичну значущість асоціації генотипів та наявності захворювання у групах. Візуалізація отриманих Р-значень представлена у вигляді теплової карти. Вона являє собою таблицю 3×4; стовпчики – це різні типи успадкування алелів (домінантна й рецесивна за D-алеллю та адитивна моделі), у рядках – пари досліджуваних груп за тестом Кохрена–Армі-

тажа. Значення в клітинках цієї таблиці – це рівні значущості розрахованого за формулою значення χ^2 (рисунок). Спостерігалася тенденція до зменшення вірогідності розвитку діабету та його ускладнень за наявності D-алеля ($P = 0,058$) і він був домінантний тип успадкування.

Для оцінки впливу носійства D-алеля на ризик розвитку ЦД2 та його ускладнень (зважаючи на результати тесту Кохрена–Ар-



Теплова карта рівнів значущості результатів тесту Кохрена–Армітажа у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) при визначенні типів успадкування алеля D

мітажа) було проведено розрахунок співвідношення шансів (OR) для порівняння DD+ID із II (табл. 3).

Таким чином, хоча статистично достовірних асоціацій між генотипами гена ACE1 та наявністю ХХН у пацієнтів з ЦД2 нами виявлено не було, результати аналізу продемонстрували тенденцію до можливого протективного впливу D-алеля щодо розвитку самого ЦД2.

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні нами було проаналізовано розподіл поліморфізму I/D гена ACE1 у пацієнтів із ЦД2 з та без супутньої ХХН, а також у здорових осіб контрольної групи. Істотних відмінностей у розподілі генотипів між досліджуваними групами не встановлено, проте спостерігалася тенденція до потенційного захисного ефекту алеля D щодо наявності ЦД2 (OR = 0,458; P = 0,088). Зв'язок між алелями гена ACE1 та наявністю ХХН не виявлено.

Ці результати частково узгоджуються з даними попередніх досліджень. Наприклад, Wang та співавт. [18] показали, що генотип DD асоціюється з підвищеним ризиком діабетичної нефропатії, тоді як II може мати захисний ефект. Подібні висновки представлені й у метааналізі Zhou і співавт. [19], де D-алель був пов'язаний із прогресуванням ХХН.

Водночас деякі більш сучасні дослідження демонструють суперечливі дані. Згідно з даними Deerpashree та співавт. [20], поліморфізм ACE1 ID сприяє прогресуванню

ХХН у пацієнтів із ЦД2, тоді як інші гени (наприклад, NOS3) не виявили подібного впливу. Крім того, у праці Król-Kulikowska та Abramenko [21] зазначено, що зв'язок між генотипами ACE1 та ХХН є етнічно залежним і значною мірою варіює залежно від характеристик популяції. У дослідженні, проведеному на китайській популяції, також не виявлено стабільної асоціації між поліморфізмом ACE1 та ХХН, однак автори відзначають вплив додаткових модифікаторів, таких як гіпертензія, вік та глікемічний контроль [22].

Наші результати можуть пояснюватися обмеженим обсягом вибірки, відносно задовільним глікемічним контролем у пацієнтів обох груп, а також відсутністю пацієнтів із термінальними стадіями ХХН, при яких асоціації з генетичними маркерами зазвичай проявляються більш виразно.

Таким чином, хоча статистично значущі відмінності не були підтверджені, встановлена тенденція до протективного впливу D-алеля щодо розвитку ЦД2 потребує подальшого вивчення. Результати підкреслюють складність патогенезу ХХН у пацієнтів із ЦД2, який формується під дією множинних генетичних і негенетичних чинників.

ВИСНОВКИ

1. Не виявлено статистично значущого зв'язку між поліморфізмом гена ACE1 (I/D) та наявністю ХХН у пацієнтів із ЦД2. Розподіл генотипів не відрізнявся між групами пацієнтів із ЦД2 з та без ХХН.

Таблиця 3. Співвідношення шансів (OR) у осіб з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та хронічною хворобою нирок (ХХН) для порівняння генотипів ACE1: DD+ID щодо II

Порівняння	OR	95% CI (нижня - верхня)	P
ЦД2 (загалом) щодо контролю	0,458	0,202–1,039	0,088
ЦД2 без ХХН щодо контролю	0,449	0,180–1,121	0,130
ЦД2 з ХХН щодо контролю	0,465	0,194–1,110	0,124
ЦД2 з ХХН щодо ЦД2 без ХХН	1,035	0,512–2,093	1,000

2. Алель І переважав у загальній когорті пацієнтів із ЦД2 порівняно з контрольною групою, хоча ці відмінності не сягали статистичної значущості.

3. Не встановлено достовірного зв'язку між носійством D-алеля та розвитком ХХН серед пацієнтів із ЦД2, що свідчить про відсутність прямої асоціації цього поліморфізму з ураженням нирок у рамках досліджуваної вибірки.

4. Розрахунок OR продемонстрував тенденцію до протективного ефекту D-алеля щодо розвитку ЦД2 ($OR < 1$), що потребує подальшої верифікації у більших репрезентативних вибірках.

5. Визначення поліморфізму гена ACE1 може стати основою для персоналізованого підходу в групах ризику, однак має бути підтверджене додатковими дослідженнями.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**Y.A. Saienko^{1,2}, D.S. Krasnenkov¹,
K.K. Midlovets¹, V.V. Korcheva¹, Y.E. Rebrova^{1,3},
D.D. Yepishyna¹, B.M. Mankovsky¹**

POLYMORPHISM OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) GENE IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹State Institution "D.F. Chebotarev institute of gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv;

²State Institution "Center for Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv;

³P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv; e-mail: y.saenko1981@gmail.com

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), significantly increasing the risk of cardiovascular events and mortality. One of the key mechanisms in the pathogenesis of CKD is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, in which the angiotensin-converting enzyme (ACE) plays a central role. Genetic variations in the ACE1 gene, particu-

larly the insertion/deletion (I/D) polymorphism (rs4646994), may influence ACE activity and thus affect susceptibility to diabetes-related complications. The aim of this study was to investigate the association between the ACE1 I/D polymorphism and the presence of CKD in patients with T2DM, as well as to assess the potential protective effect of specific alleles. A total of 174 individuals were examined: 134 patients with T2DM (78 with CKD and 56 without CKD) and 40 healthy controls. Genotyping of the ACE1 I/D polymorphism was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with melting curve analysis. Genotype and allele frequencies were analyzed, Hardy–Weinberg equilibrium was assessed, odds ratios (ORs) were calculated, and the Cochran–Armitage test for trend was applied. No statistically significant differences in genotype or allele frequencies were found between T2DM patients (with or without CKD) and the control group. However, a trend toward a higher frequency of the D allele in the control group was observed. The calculated OR suggested a potentially protective effect of the D allele against the development of T2DM ($OR = 0.458$). Thus, within the scope of this study, no significant association was found between the ACE1 polymorphism and the presence of CKD in patients with T2DM. The observed trend toward a protective role of the D allele against T2DM warrants further investigation in larger population-based samples.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; angiotensin-converting enzyme; ACE1; I/D polymorphism; genetic association.

REFERENCES

1. Hu R, Zhao Z, Xie L, Ma Z, Wu W, Li S. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease due to diabetes mellitus type 2 from 1990 to 2021, with projections to 2036: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Feb 17;12:1531811. doi: 10.3389/fmed.2025.1531811.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4 Suppl):S1–S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.
3. Ksiazek SH, Hu L, Andò S, Pirklbauer M, Säemann MD, Ruotolo C, Zaza G, La Manna G, De Nicola L, Mayer G, Provenzano M. Renin-angiotensin-aldosterone system: From history to practice of a secular topic. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):4035. doi: 10.3390/ijms25074035.
4. Wang Y, Peng W, Zhang X, Qiao H, Wang L, Xu Z, Wu C. The association of ACE1 gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016 Sep 15;17(3):1470320316666749. doi: 10.1177/1470320316666749. PMID: 27638852; PMCID: PMC5843882.
5. Deepashree GA, Ramprasad E, Jayakumar M, Paul SFD,

- Gnanasambandan R. ACE1 ID gene polymorphism contributes to chronic kidney disease progression but not NOS3 gene among type 2 diabetes with nephropathy patients. *Endocrin Metab Sci*. 2021 Sep 30;4:100100. doi: 10.1016/j.endmts.2021.100100.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(Suppl 1):S1-S50.
7. Midlovets KK, Korcheva VV, Shevchuk OI, Barsukov OO. Theory and practice of biological research. In: Krasnenkov DS (ed.). Kyiv: D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology NAMS of Ukraine; 2025. [Ukrainian].
8. Harashchenko TA, Umanets TR, Mohylevets AO, et al. Association of the rs4646994 polymorphism in the ACE1 gene with the severity of COVID-19 in children from Ukraine. *Cytol Genet*. 2025;59(1):47-53. doi:10.3103/S0095452725010037.
9. Livshits LA, Gorodna OV, Dzubak AV, Mohylevets AM, Livshits GB, Antypkin YuG, Krasnienkov DS. Modified method for analysis of InDel ACE1 gene polymorphism using the temperature melting curves of PCR products. *Biopolym Cell*. 2024;40(4):314-8. doi:10.7124/bc.000B07.
10. Atramentova LO, Utevska OM. Statistical methods in biology. Kharkiv: Organizational and Publishing Department of the Scientific and Methodological Center of V. N. Karazin Kharkiv Natl Univ; 2007.
11. Tyzhnenko TV, Gorshunskaya MY, Cherniaieva AA, Kravchun NO, Karachentsev YI, Atramentova LO, Leshchenko ZA, Gladkih AI, Krasova NS, Pochernnyayev AK, Opaleiko YA, Plohotnichenko OO, Chernyavskaya IV, Poltorak VV. Single nucleotide polymorphism –308 g/a of tumor necrosis factor- α (tnf) gene in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *pep [Internet]*. 2015 Dec. 3 [cited 2025Mar.31];54(4):44-52.
12. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical methods in medical research. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2001.
13. Sasieni PD. From genotypes to genes: doubling the sample size. *Biometrics*. 1997 Dec;53(4):1253-61. PMID: 9423247.
14. Ghodsi M, Amiri S, Hassani H, Ghodsi Z. An enhanced version of Cochran-Armitage trend test for genome-wide association studies. *Meta Gene*. 2016 Jul 22;9:225-9. doi: 10.1016/j.mgene.2016.07.001. PMID: 27617223; PMCID: PMC5006094.
15. Zhou Z, Ku HC, Huang Z, Xing G, Xing C. Differentiating the Cochran-Armitage trend test and Pearson's χ^2 test: Location and dispersion. *Ann Hum Genet*. 2017 Sep;81(5):184-9. doi: 10.1111/ahg.12202. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28653322; PMCID: PMC5552445.
16. Ahn K, Haynes C, Kim W, Fleur RS, Gordon D, Finch SJ. The effects of SNP genotyping errors on the power of the Cochran-Armitage linear trend test for case/control association studies. *Ann Hum Genet*. 2007 Mar;71(Pt 2):249-61. doi: 10.1111/j.1469-1809.2006.00318.x. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17096677.
17. Chen Z. A new association test based on disease allele selection for case-control genome-wide association studies. *BMC Genomics*. 2014 May 12;15(1):358. doi: 10.1186/1471-2164-15-358. PMID: 24886381; PMCID: PMC4059871.
- Wang Y, Peng W, Zhang X, Qiao H, Wang L, Xu Z, Wu C. The association of ACE gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016;17(3):1470320316666749. doi: 10.1177/1470320316666749.
18. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(1):22-31. doi: 10.1177/1470320312460898.
19. Deepashree GA, Ramprasad E, Jayakumar M, Paul SFD, Gnanasambandan R. ACE ID gene polymorphism contributes to chronic kidney disease progression but not NOS3 gene among type 2 diabetes with nephropathy patients. *Endocrin Metab Sci*. 2021 Sep 30;4:100100. doi: 10.1016/j.endmts.2021.100100.
20. Król-Kulikowska M, Abramenko N. The Role of angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphisms in the risk of Development and treatment of diabetic nephropathy. *Genes*. 2024;13(7):1121. doi: 10.3390/genes13071121.
21. Ma Z, Gong X, Zhang W, Li J, Zhang H, Zhang Y, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism rs1799752 with type 2 diabetes mellitus, hypertension, and chronic kidney disease and its clinical relevance: A preliminary study from South China. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2023;24(3):14703203231189589. doi: 10.1177/14703203231189589.

*Матеріал надійшов
до редакції 10.03.2025*