

# Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия)

И.Е.Малышева<sup>1</sup> ✉, Л.В.Топчиева<sup>1</sup>, Э.Л.Тихонович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»: 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»: 185019, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение связи инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 242$ ; 112 – этнические русские, проживающие в Республике Карелия) с морфологически верифицированным саркоидозом и поражением легких, а также здоровые доноры ( $n = 130$ ). Изучено распределение аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ (rs4646994) у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы (здоровые доноры). Для определения аллелей указанного полиморфизма гена АПФ применялся метод полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** По данным сравнительного анализа статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (rs4646994) гена АПФ между лицами контрольной группы и больными саркоидозом легких не установлено ( $\chi^2 = 0,619$ ;  $p > 0,05$ ;  $\chi^2 = 0,368$ ;  $p > 0,05$  соответственно). **Заключение.** Инсерционно-делеционный полиморфизм гена АПФ не связан с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия.

**Ключевые слова:** саркоидоз легких, ген ангиотензин-превращающего фермента, полиморфизм.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук» (тема № 0218-2019-0077).

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» (Петрозаводск) (Протокол № 96 от 11.07.17). До включения в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Малышева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л. Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия). *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 89–94. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94

# Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents)

Irina E. Malysheva<sup>1</sup> ✉, Ludmila V. Topchieva<sup>1</sup>, Ella L. Tikhonovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology – a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences: ul. Pushkinskaya 11, Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A.Baranov”: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russia

## Abstract

**The aim** of the study was to analyze the association of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with the risk of pulmonary sarcoidosis in ethnic Russians of the Republic of Karelia. **Methods.** The study enrolled 242 individuals, including 112 patients of Russian nationality residing in the Republic of Karelia with confirmed pulmonary sarcoidosis and 130 healthy donors as a control group. The distribution of alleles and genotypes of I/D polymorphism of ACE gene (rs4646994) in these groups was investigated. Alleles of this polymorphic marker were identified by the method of PCR-RFLP. **Results.** The comparative analysis showed no statistically significant differences in the distribution of alleles and genotypes of indel locus of ACE gene (rs4646994) between the control group and the group of patients with pulmonary sarcoidosis ( $\chi^2 = 0.619$ ;  $p > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0.368$ ;  $p > 0.05$ , respectively). **Conclusion.** I/D polymorphism of ACE gene is not associated with the risk of pulmonary sarcoidosis in ethnic Russians of the Republic of Karelia.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, angiotensin-converting enzyme gene, polymorphism.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The research was financed from the federal budget via a state assignment to the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (topic No.0218-2019-0077).

**Ethical review.** The clinical trial was carried out in accordance with the ethical standards in accordance with the criteria of The World Association of Medical Editors (WAME) and approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A.Baranov” (Petrozavodsk) (Protocol No.96, July 11, 2017).

All participants signed voluntary informed consent prior to enrollment in the study.

For citation: Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 89–94 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94

Саркоидоз (болезнь Бенъе – Бека – Шаумана) представляет собой системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерно образование эпителиоидноклеточных гранулем. Гранулемы при саркоидозе (саркоидные) могут возникать в легких органах и тканях, но чаще всего поражаются легкие и внутригрудные лимфатические узлы [1, 2]. Клиническое течение и исход заболевания в большинстве случаев благоприятный. В то же время примерно у 20 % больных наблюдается дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Например, при саркоидозе легких и нейросаркоидозе это может приводить к развитию дыхательной недостаточности, а также фатальным нарушениям при поражении саркоидным процессом всех 3 оболочек сердца [3, 1].

Заболеванию саркоидозом подвержены лица любого возраста (наиболее часто данной патологией страдают люди в возрасте 20–40 лет), разной этнической принадлежности, пола. Согласно литературным данным, частота встречаемости саркоидоза, а также тяжесть течения заболевания наиболее высоки среди афроамериканского населения по сравнению с таковыми у жителей скандинавских стран (представителей европеоидной расы) [4, 5]. В России отмечена тенденция роста распространенности и заболеваемости саркоидозом. В российских регионах наиболее высокая распространенность заболевания наблюдается в Республике Карелия, а наименьшая – в Амурской области [6, 5].

Предполагается, что гранулематозные поражения при саркоидозе возникают вследствие aberrantных иммунных реакций в ответ на неустановленный антиген у генетически восприимчивых людей [7].

Генетическая составляющая в патогенезе саркоидоза имеет немаловажное значение, о чем свидетельствуют разной степени чувствительность к развитию данного заболевания, более высокая распространенность саркоидоза среди родственников первой степени родства [8, 9]. Эпителиоидные клетки гранулем продуцируют ряд провоспалительных факторов, одним из которых является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). В норме АПФ вырабатывается эпителиальными клетками легких, синтезируется в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, а также в эндотелии кровеносных сосудов [10]. Являясь составной частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АПФ участвует в регуляции артериального давления, регулируя синтез вазоконстриктора ангиотензина II [11]. Последний выступает в качестве провоспалительного фактора [12].

При саркоидозе уровень АПФ в крови значительно повышается [13]. Предполагается, что эти изменения могут отражать степень активности патологического процесса при саркоидозе [14]. На уровень АПФ могут оказывать влияние генетические факторы. В гене *АПФ* идентифицированы 28 мутаций [15]. Так, например, один из полиморфизмов гена *АПФ* связан с наличием – инсерцией (I) или отсутствием – делецией (D) в 16-м интроне 287 пар нуклеотидов. Известны 3 генотипа: гомозиготы по инсерции (II), гомозиготы по делеции (DD) и гетерозиготы (ID). I/D-полиморфизм гена *АПФ* влияет на уровень АПФ в плазме крови: у лиц с DD-генотипом он максимальный [15–17]. По результатам проведенного метаанализа установлена связь развития саркоидоза у носителей D-аллеля гена *АПФ* [18]. В то же время данные по изучению ассоциации I/D-полиморфизма с риском развития данного заболевания в разных этнических группах достаточно противоречивы. Так, например, отсутствие ассоциации I/D-полиморфизма гена *АПФ* с риском развития саркоидоза отмечено у европейцев, тогда как у жителей Восточной Азии такая связь установлена [18]. Сведения о влиянии I/D-полиморфизма гена *АПФ* на риск развития саркоидоза в российских популяциях малочислены, а у жителей Республики Карелия они вовсе отсутствуют.

Целью исследования явилось изучение связи I/D-полиморфизма гена *АПФ* с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 242$ : 78 женщин, 34 мужчины; средний возраст – 41,0 (36,0–56,0) год;  $n = 112$  – этнические русские, проживающие в Республике Карелия) с морфологически верифицированным саркоидозом и поражением легких, а также здоровые доноры ( $n = 130$ : 87 женщин, 43 мужчины; средний возраст – 44,5 (34,0–54,0) года) (контроль).

Средний возраст пациентов групп исследования значимо не различался (U-тест = 7 451,0;  $p$ -value = 0,515). Распределение данных по возрасту согласно тесту Колмогорова–Смирнова в исследуемых группах не соответствовало нормальному (DN = 0,09839;  $p = 0,019562$ ). Возраст доноров представлен как медиана ( $Me$ ) и межквартильный интервал (*interquartile range*).

Саркоидоз диагностировался в соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических

и лабораторных изменений. Критерии диагностики соответствовали консенсусу Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (1999) и национальным клиническим рекомендациям [19].

Критерием исключения из исследования являлось наличие артериальной гипертензии у пациентов с саркоидозом.

В качестве материала для исследования использовались образцы цельной венозной крови.

Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» (Петрозаводск) (Протокол № 96 от 11.07.17).

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделялась с помощью набора для выделения геномной ДНК *Analytik Jena* (Германия). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществлялась при помощи прибора *Maxygene* (США). Сиквенс используемых праймеров (Евроген, Россия) указан в работе [20]. ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов применялись для генотипирования по I/D-полиморфному локусу (rs4646994) гена *АПФ*.

Для разделения ПЦР-продуктов использовался 2%-ный агарозный гель, окрашенный 1%-ным раствором бромистого этидия. Визуализировались ПЦР-фрагменты в проходящем ультрафиолетовом свете.

Для статистического анализа результатов исследования использовался пакет программ *StatGraphics 2.1*. Для определения достоверности различий частот аллелей и генотипов у пациентов исследуемых групп применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Исследования выполнены при помощи научного оборудования Центра коллективного пользования Института биологии – обособлен-

ного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук».

## Результаты

Данные по исследованию инсерционно-делеционного полиморфизма гена *АПФ* представлены в таблице.

Тест на соответствие распределения генотипов I/D-полиморфного маркера гена *АПФ* равновесию Харди–Вайнберга проведен у здоровых доноров (контрольная группа) и в группе больных саркоидозом легких. Установлено, что в группе здоровых доноров распределение частот генотипов I/D-полиморфизма гена *АПФ* соответствовало ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 1,02$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,600$ ). В группе больных саркоидозом легких отклонение частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *АПФ* от равновесия Харди–Вайнберга также не выявлено ( $\chi^2 = 1,84$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,398$ ).

По результатам сравнительного анализа статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов I/D-полиморфного маркера гена *АПФ* в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ) не выявлено (см. таблицу). У пациентов исследуемых групп установлена практически одинаковая встречаемость аллелей и генотипов по указанному полиморфному маркеру гена *АПФ*. Так, доля гомозигот по D-аллелю у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы составила 18,8 и 17,7 % соответственно.

## Обсуждение

В настоящее время установлена важная роль *АПФ* в патогенезе многих заболеваний, в т. ч. саркоидоза. *АПФ* является ключевым ферментом, ответственным за образование ангиотензина II (вазоконстриктор) и разрушение брадикинина (вазодилатор), поэтому играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и артериального давления [21]. Образующий в ходе

**Таблица**  
**Распределение частот аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена АПФ у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы**

**Table**  
**Frequency distribution of alleles and genotypes of I/D polymorphism of the ACE gene in the control group and the group of patients with pulmonary sarcoidosis**

Показатель		Контрольная группа (n = 130)	Больные саркоидозом легких (n = 112)	Критерий $\chi^2$	p
Аллели	I	144 (0,554)	119 (0,531)	0,619 (df = 1)	> 0,05
	D	116 (0,446)	105 (0,469)		
Генотипы	II	37 (0,285)	28 (0,250)	0,369 (df = 2)	> 0,05
	ID	70 (0,538)	63 (0,562)		
	DD	23 (0,177)	21 (0,188)		

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений (относительная частота).

Note: Data are presented as absolute values (relative frequency).

метаболизма ангиотензин II является также провоспалительным медиатором, который стимулирует иммунный ответ [12]. В результате наблюдается активация клеток иммунной системы (моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки), которые играют важную роль в процессе формирования гранулемы при саркоидозе. По данным литературы установлена корреляция между количеством саркоидных гранул и уровнем АПФ в сыворотке крови. Высокий уровень АПФ отмечен у 60 % больных саркоидозом [22]. Значимое влияние на уровень и активность этого фермента могут оказывать I/D-полиморфные варианты гена АПФ [23]. Так, по результатам метаанализа установлена связь между риском развития саркоидоза и носительством D-аллеля I/D-полиморфного маркера гена АПФ (ОШ – 1,206; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,049–1,386;  $p = 0,009$ ) [18].

Ассоциация носительства аллельных вариаций по I/D-полиморфному маркеру гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия, не установлена. Встречаемость аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма (rs4646994) гена АПФ среди населения Карелии была аналогичной таковой в популяции стран Западной Европы [18]. Отсутствие ассоциации исследуемого полиморфного маркера, возможно, связано с малочисленностью выборки.

Следует отметить, что результаты по наличию или отсутствию связи между носительством аллельных вариаций по I/D-полиморфному маркеру гена АПФ и риском развития саркоидоза зависят от этнической принадлежности пациентов исследуемых групп. Так, по данным метаанализа показано, что у носителей DD-генотипа I/D-полиморфного локуса гена АПФ риск развития саркоидоза выше среди представителей кавказской популяции (отношение шансов (*odds ratio* – OR) – 1,16; 95%-ный ДИ – 1,01–1,36;  $I_2 = 24\%$ ) по сравнению с таковым у жителей Восточной Азии (OR – 1,37; 95%-ный ДИ – 0,94–1,99;  $I_2 = 78\%$ ) [24]. Полученные результаты согласуются с таковыми, обнаруженными в литературных источниках, по данным которых проанализировано распределение частот аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ в группах здоровых людей и больных саркоидозом европейских популяций. По результатам анализа связь между наличием в генотипе D-аллеля и саркоидозом не выявлена (OR – 1,103; 95%-ный ДИ – 0,979–1,243;  $p = 0,107$ ) [18].

## Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования связь I/D-полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия, не установлена.

## Литература

1. Мухин Н.А., ред. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009.
2. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 10.1007/s12016-014-8450-y.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Саркоидоз: клинические рекомендации. Доступно на: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf)
4. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10 (5): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
5. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (4): 62–70. 10.20969/vskm.2014.7(4).62-70.
6. Тихонович Э.Л., Везикова Н.Н., Маркелова О.А., Мальшева И.Е. Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета.* 2015; 151 (6): 67–71. Доступно на: <https://uchzap.petrso.ru/files/n151.pdf>
7. Mortaz E., Adcock I.M., Abedini A. et al. The role of pattern recognition receptors in lung sarcoidosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 44–48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.020.
8. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping Identifies new Susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.
9. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
10. Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология.* 2006; 10 (1): 25–34. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34.
11. Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.* 2015; 10 (2): 109–116. Доступно на: <https://readera.org/sovremennye-predstavleniya-omehanizmah-reguljacii-arterialnogo-davlenija-140188411>
12. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467.
13. Sari G., Kurt E., Saydam F. et al. Association between I/D polymorphism in the ACE gene and sarcoidosis in Turkish patients. *Cytotechnology.* 2015; 67 (6): 1067–1072. DOI: 10.1007/s10616-014-9747-7.
14. Baudin B. [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol. Biol. (Paris).* 2005; 53 (3): 183–188. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.09.003 (in French).
15. Oktem F., Sirin A., Bilge I. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (4): 384–389. DOI: 10.1007/s00467-003-1398-4.
16. Miller J.A., Scholey J.W. The impact of rennin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13 (1): 101–106. DOI: 10.1097/00041552-200401000-00014.
17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343–1346. DOI: 10.1172/jci114844.
18. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to sarcoidosis: a meta-analysis. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2015; 16 (1): 219–226. DOI: 10.1177/1470320313489059.
19. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2018; 154 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
20. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20 (6): 1433. 10.1093/nar/20.6.1433-a.
21. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.

22. McGrath D.S., Foley P.J., Petrek M. et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 197–201. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2011009.
23. Alía P., Mañá J., Capdevila O. et al. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005; 65 (8): 691–697. DOI: 10.1080/00365510500354128.
24. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 32 (4): 284–288.

Поступила: 08.03.21  
Принята к печати: 24.08.21

## References

1. Mukhin N.A., ed. [Sarcoidosis. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russian).
2. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 110.1007/s12016-014-8450-y.
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Sarcoidosis: Clinical guidelines]. Available at: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf) (in Russian).
4. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. [Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation.]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10 (5): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. [Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (4): 62–70. 10.20969/vskm.2014.7(4).62-70 (in Russian).
6. Tikhonovich E.L., Vezikova N.N., Markelova O.A., Malysheva I.E. [Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of sarcoidosis in Karelia]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015; 151 (6): 67–71. Available at: <https://uchzap.petsu.ru/files/n151.pdf> (in Russian).
7. Mortaz E., Adcock I.M., Abedini A. et al. The role of pattern recognition receptors in lung sarcoidosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 44–48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.020.
8. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping Identifies new Susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.
9. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
10. Karabaeva A.Zh. [Aldosterone, cardiovascular system and kidneys]. *Nefrologiya.* 2006; 10 (1): 25–34. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34 (in Russian).
11. Shalygin L.D. [Modern views on the mechanisms of blood pressure regulation]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskoy tsentra*

- im. N.I. Pirogova.* 2015; 10 (2): 109–116. Available at: <https://readera.org/sovremennye-predstavleniya-o-mehanizmah-reguljacii-arterialnogo-davlenija-140188411> (in Russian).
12. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467.
13. Sari G., Kurt E., Saydam F. et al. Association between I/D polymorphism in the ACE gene and sarcoidosis in Turkish patients. *Cytotechnology.* 2015; 67 (6): 1067–1072. DOI: 10.1007/s10616-014-9747-7.
14. Baudin B. [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol. Biol. (Paris).* 2005; 53 (3): 183–188. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.09.003 (in French).
15. Oktem F., Sirin A., Bilge I. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (4): 384–389. DOI: 10.1007/s00467-003-1398-4.
16. Miller J.A., Scholey J.W. The impact of rennin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13 (1): 101–106. DOI: 10.1097/00041552-200401000-00014.
17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343–1346. DOI: 10.1172/jci114844.
18. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to sarcoidosis: a meta-analysis. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2015; 16 (1): 219–226. DOI: 10.1177/1470320313489059.
19. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2018; 154 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
20. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20 (6): 1433. 10.1093/nar/20.6.1433-a.
21. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
22. McGrath D.S., Foley P.J., Petrek M. et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 197–201. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2011009.
23. Alía P., Mañá J., Capdevila O. et al. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005; 65 (8): 691–697. DOI: 10.1080/00365510500354128.
24. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 32 (4): 284–288.

Received: March 08, 2021

Accepted for publication: August 24, 2021

## Информация об авторах / Author Information

**Мальшева Ирина Евгеньевна** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-31-07; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>)

**Irina E. Malysheva**, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology – a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, tel.: (8142) 57-31-07; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>)

**Топчиева Людмила Владимировна** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр

Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-31-07; e-mail: topchieva67@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>)

**Ludmila V. Topchieva**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology – a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, tel.: (8142) 57-31-07; e-mail: topchieva67@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>)

**Тихонович Элла Леонидовна** – к. м. н., заведующая отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»; тел.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

**Ella L. Tikhonovich**, Candidate of Medicine, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A. Baranov”; tel.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

#### Участие авторов

**Мальшева И.Е.** – сбор данных, подготовка рукописи, разработка дизайна и методологии, руководство проведением исследования, рецензирование и утверждение финальной версии рукописи (40 %)

**Топчиева Л.В.** – применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (30 %)

**Тихонович Э.Л.** – сбор данных, подготовка рукописи (30 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Malysheva I.E.** – data collection, development of design and methodology, preparation of the manuscript, oversight and leadership over the study, critical review and approval of the final version of the publication (40%)

**Topchieva L.V.** – statistical analysis, preparation of the manuscript (30%)

**Tikhonovich E.L.** – data collection, preparation of the manuscript (30%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



И.Н.Крамской (1881). Портрет Сергея Петровича Боткина Государственная Третьяковская галерея (Москва)

Сергей Петрович Боткин (1832–1889) – уникальная личность в истории отечественной медицины. С его именем связаны зарождение и формирование первой в России научной терапевтической школы.

С.П.Боткин родился в Москве в богатой купеческой семье. Он был 11-м из 25 детей, рожденных от двух браков у купца первой гильдии фабриканта Петра Кононовича Боткина. Воспитанием Сергея, как и остальных младших детей, занимался старший брат – Василий Петрович – не только успешный купец, но и видный общественный деятель, активный член кружка русских мыслителей и литераторов начала 40-х годов XIX века, в который входили В.Г.Белинский, Т.Н.Грановский, А.И.Герцен, Н.П.Огарев. Дом Боткиных, где проходили собрания кружка московских «западников», в ту пору являлся одним из культурных центров Москвы; тем самым на формирование личности Сергея Петровича с раннего детства оказывал влияние научный и литературный мир Московского университета.

В 1850 г. С.П.Боткин поступил на медицинский факультет Московского университета. Здесь на формирование будущего врача и ученого наибольшее влияние оказали профессора А.И.Полунин, И.В.Варвинский, Ф.И.Иноземцев и И.Т.Глебов (позднее – вице-президент Императорской медико-хирургической академии), а дружбу со своим однокурсником И.М.Сеченовым Сергей Петрович пронес через всю жизнь.

По окончании университета (1855) С.П.Боткин принял участие в Крымской войне, работая ординатором Бахчисарайского лазарета Великой княгини Елены Павловны под руководством Н.И.Пирогова.

В феврале 1856 г. с целью продолжить свое образование Боткин выехал в Европу, где пробыл почти 4 года, получив обширную подготовку по различным дисциплинам, – в клинике профессора Г.Хирша (Кенигсберг), институте патологии у Р.Вирхова (Вюрцбург, Берлин), лаборатории Гоппе-Зейлера, клинике знаменитого терапевта Л.Траубе, у невропатолога Ромберга, сифилидолога Береншпрунга (Берлин), физиолога К.Людвига и клинициста И.Оппольцера (Вена), в лаборатории физиолога-экспериментатора К.Бернара, клиниках Бартеза, Бюшу, Трюссо (Париж) и др.

В 1858 г. вышла в свет первая научная работа С.П.Боткина «Образование застоя в кровеносных сосудах брыжейки лягушки от действия средних солей». В конце 1859 г. Сергей Петрович получил приглашение в клинику терапии Императорской Медико-хирургической академии и 10 августа 1860 г. вернулся в Санкт-Петербург. Здесь 17 сентября того же года С.П.Боткин блестяще защитил докторскую диссертацию, а 12 октября получил должность адъюнкт-профессора кафедры академической терапевтической клиники Императорской медико-хирургической академии, которая до последнего дня жизни стала основным местом его работы.

В стремлении сделать клинику современным лечебным и научным учреждением С.П.Боткин внедрил в повседневную практику физические и химические методы исследований, организовав первую в России и одну из первых в Европе клинических лабораторий. Здесь Сергею Петровичу пришлось поначалу все делать своими руками, поскольку подготовленных лаборантов не было.

С.П.Боткину потребовался всего 1 год работы, чтобы зарекомендовать себя зрелым клиницистом и педагогом, и 19 ноября 1861 г. он был утвержден на должность ординарного профессора академической терапевтической клиники. Двадцатидевятилетний профессор с воодушевлением принялся за перестройку системы диагностики, лечения больных и преподавания терапии студентам и врачам. Клиника стала главным средоточием его забот, вторым домом, где Сергей Петрович самоотверженно трудился, воплощая свои замыслы, именно здесь была основана его научная школа.

Больше всего С.П.Боткин любил преподавательское дело; в чтении лекций он видел не простое исполнение своего долга – для него они составляли живую, неодолимую потребность природы делиться собственными обширными знаниями и прививать молодым формирующимся умам ту же веру в медицину как точную науку, которая воодушевляла его самого.

Сергей Петрович был прирожденным педагогом, он стремился показывать врачам и студентам разнообразные проявления одних и тех же заболеваний. Лекции Боткина пользовались исключительной популярностью – аудитории, рассчитанная на 500 человек, всегда была переполнена.

Окончание см. на 3-й стр. обложки