

нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева [и др.] // Кардиология. – 2017. – №57(2). – С. 5-11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11.

Optimization of control of blood pressure, metabolic disorders and target organs protection with fixed perindopril and indapamide combination in treated patients with arterial hypertension / S.V. Nedogoda, E.V. Chumachek, A.A. Ledyeva [et al.] // *Cardiology*. – 2017. – Vol.57(2). – P. 5-11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11.

9. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией различного кардиоваскулярного риска (по данным регистра больных хроническими неинфекционными заболеваниями в Тюменской области) / А.Ю. Ефанов, Ю.А. Вялкина, Ю.А. Петрова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(3). – С. 4-10. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-4-10>.

Specifics of antihypertension therapy in hypertensives of various cardiovascular risk (by the registry of chronic non-communicable diseases in Tyumenskaya oblast) / A.Yu. Efanov, Yu.A. Vyalkina, Yu.A. Petrova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2018. – Vol.17(3). – P.4-10. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-4-10>.

10. Остроумова О.Д. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизино-

прил у курящих пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Системные гипертензии. – 2018. – №15(1). – С. 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.23-31.

Ostroumova O.D. Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers / O.D. Ostroumova, A.I. Kochetkov // *Systemic hypertension*. – 2018. – Vol.15(1). – P. 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.23-31.

11. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии с использованием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях обычной амбулаторной практики Е.И. Безуглова, Ю.В. Лунева, А.А. Корнилов [и др.] // Кардиология. – 2018. – №58(3). – С. 37-42. DOI:10.18087/cardio.2018.3.10097.

Assessment of efficacy of combined pharmacotherapy with fixed perindopril/amlodipine combination in patients with combined cardiovascular pathology in outpatient practice / E.I. Bezuglova, Yu.V. Luneva, A.A. Kornilov [et al.] // *Cardiology*. – 2018. – Vol.58(3). – P. 37-42. DOI:10.18087/cardio.2018.3.10097.

12. Рекомендации по диагностике и лечению АГ / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – №1. – С. 5-30.

Clinical guidelines for Diagnostics and treatment of arterial hypertension / I.E. Chazova, E.V.

Oshchepkova, Yu.V. Zhernakova [et al.] // *Cardiological messenger*. – 2015. – Vol.1. – P.5-30.

13. Стаценко М.Е. Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.Н. Титаренко // Системные гипертензии. – 2018. – №15(1). – С. 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.51-55.

Stacenko M.E. Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 / M.E. Stacenko, S.V. Turkina, M.N. Titarenko // *Systemic hypertension*. – 2018. – Vol.15(1). – P. 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.51-55.

14. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71. – P. e127-e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

15. DDD. Definition and general considerations. Electronic resource URL: [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/#ddd2](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/#ddd2) (Date of the address 08/08/2018).

## С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФАКТОРАМИ РИСКА У КОРЕННОГО НАСЕ- ЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2018.64.29

УДК 616-008.9.1-81(571.56)

Проведено исследование у коренного населения северной территории Якутии ассоциации инсерционно-делеционного (ID) полиморфизма гена *ACE* с артериальной гипертензией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные показывают, что у представителей коренного населения с генотипом ID гена *ACE* сопряжены уровень систолического артериального давления, абдоминальное ожирение. Таким образом, у носителей данного генотипа гена *ACE* имеется наибольшая вероятность развития гипертонической болезни, метаболического синдрома. Гетерозиготный DD генотип сопряжен с нарушениями липидного обмена, как у гипертоников, так и у лиц без артериальной гипертензии. Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает влияние аллеля D полиморфизма гена *ACE* на генетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** полиморфизм, ген *ACE*, артериальная гипертензия, коренное население, факторы риска.

A study of the association of insertion-deletion (ID) polymorphism of the *ACE* gene with arterial hypertension and risk factors of cardiovascular diseases in the indigenous people of the northern territory of Yakutia was conducted. The obtained data show that the representatives of the indigenous population with the ID genotype of the *ACE* gene are associated with a level of systolic blood pressure, abdominal obesity. Carriers of this genotype of the *ACE* gene have the greatest chance of developing hypertension, metabolic syndrome. The heterozygous DD genotype is associated with lipid metabolic disorders both in hypertensive patients and persons without hypertension. Therefore, the research confirms influence of the D allele *ACE* gene polymorphism onto genetic mechanisms of cardiovascular diseases development.

**Keywords:** polymorphism, *ACE* gene, arterial hypertension, indigenous people, risk factors.

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных факторов риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний и основной причиной высокой смертности среди взрослого населения в мире [3, 6]. Распространенность АГ в мире достаточно велика, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, среди взрослого населения составляет в среднем 22% [16]. Повышение артериального давления является мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется слож-

ным механизмом взаимодействия генетических и негенетических факторов риска и воздействия окружающей среды [9, 14]. На сегодня доказано, что генетический вклад можно считать основным в развитии АГ. Важная роль в этом процессе принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы, особенно ангиотензин-превращающему ферменту (*ACE*) [11-13]. Многие исследования

ЯНЦ КМП: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, [saga2208@mail.ru](mailto:saga2208@mail.ru), **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, [ganik@mail.ru](mailto:ganik@mail.ru), **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, доцент Якутской ГСХА, [Nikolaev1126@mail.ru](mailto:Nikolaev1126@mail.ru).

ранее подтвердили влияние D аллеля гена ACE на развитие гипертонической болезни, абдоминальное ожирение и хроническую форму ИБС [2, 5, 10]. Ранее проводилось исследование, где была выявлена ассоциация ID полиморфизма гена ACE с инфарктом миокарда у мужчин – якутов до 50 лет [1]. Исследование ассоциации полиморфизма гена ACE с артериальной гипертензией у коренного населения арктических территорий России недостаточно изучено и остается актуальным.

**Цель исследования** – изучение ассоциации полиморфизма гена ACE с артериальной гипертензией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у коренной популяции северной территории Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения в труднодоступных районах на севере Якутии: в селах Колымское, Андрюшкино Нижнеколымского района, с. Тополиное Томпонского района, с. Нелемное Верхнеколымского района. Сплошным методом обследовано 348 чел. Выборка состояла из взрослого населения в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин 225, мужчин 123. Отклик составил 75%. Средний возраст респондентов составил 45,71±0,67 лет: у женщин 47,4±0,83 лет, у мужчин 42,6±1,09 лет.

Критерии включения: представители коренного населения севера Якутии (эвены, чукчи, юкагиры, якуты).

Критерии исключения: представители некоренной национальности.

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований; антропометрическое обследование с измерением объема талии и объема бедер; забор крови для биохимического исследования из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым воздержанием от пищи. Забор крови для молекулярно-генетического исследования проводился из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [Maniatisetal, 1982]. Генотипирование полиморфного маркера ID гена ACE проводили с помощью наборов (ООО НПФ «Литех», Москва) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя на амплификаторе «Real-time CFX96» («BioRad», США).

Биохимические методы исследования включали определение липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП), уровня глюкозы.

При суждении о частоте нарушений липидного профиля крови в популяции пользовались российскими рекомендациями V пересмотра Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2012 г., составленными с учетом Европейских рекомендаций, 2011 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л (190 мг/дл), повышенный уровень ХС-ЛНП –  $\geq 3,0$  ммоль/л (115 мг/дл), сниженный уровень ХС-ЛВП –  $\leq 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили тест толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом тест не проводился. Сахарный диабет 2 типа определялся при уровне глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой –  $\geq 11,1$  ммоль/л (ВОЗ, 2007).

Измерение артериального давления проводилось по стандартной методике ВОЗ/МОАГ (1999). За артериальную гипертензию принимался уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. (Российские рекомендации, разработанные Комитетом экспертов ВНОК, 2004; 2009).

За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ)  $\geq 80$  см у женщин,  $\geq 94$  см у мужчин (по критериям ВНОК, 2009 г.).

Исследование проходило согласно протоколу Этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 17.0). Данные представлены как  $M \pm m$ , где M – среднее значение величины признака, m – средняя ошибка величины признака. Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. При сравнении частот генотипов использовался стандартный критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Относительный риск (ОР) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывался по стандартной формуле  $OP = a/bxd/c$ , где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно, и d, c – количество человек в контрольной группе, имеющие и не

имеющие мутантный генотип. ОР указан с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В общей популяции распределение частот генотипов показано в табл.1. Как видно, наиболее распространенным является ID генотип гена ACE (65,2%). Для исследования были сформированы группы: лица, страдающие артериальной гипертензией (175 чел.), группа контроля – лица без АГ (173 чел.). Средний возраст гипертоников составил 53,11±0,51 лет, у лиц без АГ – 38,88±0,60 лет.

Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов в группах больных-гипертоников и контроля статистически значимых различий не показали (табл.2). Нами проведено сравнение средних концентраций липидного спектра и глюкозы у носителей того или иного генотипа гена ACE. При сравнении средних значений ОХС выявлены значимые различия между носителями генотипа ID и DD (4,97±0,06, 4,91±0,12 соответственно,

Таблица 1

Распределение частот генотипов полиморфного участка ID гена ACE

Генотип	Частота	%
II	68	19,5
ID	227	65,2
DD	53	15,2

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного участка ID гена ACE в группе больных АГ и группе контроля

	Частоты аллелей, генотипов	Больные	Здоровые
I	N	186	177
	%	53,1	51,2
	$\chi^2(P)$ ; ОР (95% ДИ)	0,20 (0,6536) 1,08 (0,80-1,47)	
D	N	164	169
	%	46,9	46,8
	$\chi^2(P)$ ; ОР (95% ДИ)	0,20 (0,6536) 0,92 (0,68-1,26)	
I/I	N	35	33
	%	20	19,1
	$\chi^2(P)$ ; ОР (95% ДИ)	0,01 (0,9343) 1,06 (0,60-1,86)	
I/D	N	116	111
	%	66,3	64,2
	$\chi^2(P)$ ; ОР (95% ДИ)	0,09 (0,6774) 1,10 (0,69-1,75)	
D/D	N	24	29
	%	13,7	16,8
	$\chi^2(P)$ ; ОР (95% ДИ)	0,44 (0,5058) 0,78 (0,42-1,47)	

Таблица 3

Средние концентрации липидного спектра и глюкозы у больных АГ и в контрольной группы в зависимости от генотипов ID гена ACE

Параметры крови	Генотип II		Генотип ID		Генотип DD		p
	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	
ОХС	5,05±0,14	4,68 ±0,16	5,15±0,09*	4,79±0,07*	5,13±0,16	4,71±0,16	*0,004
ХС ЛНП	3,24±0,13	2,88±0,13	3,32±0,08*	3,05±0,06*	3,32±0,14	3,07±0,12	*0,008
ХС ЛВП	1,26±0,05	1,37±0,06	1,26±0,03	1,33±0,03	1,28±0,06	1,14±0,05	
ТГ	1,21±0,09#	0,92±0,07#	1,21±0,05*	0,91±0,03*	1,16±0,10	1,07±0,08	*0,000 #0,023
Глюкоза	4,48±0,18	4,41±0,14	5,02±0,17*	4,19±0,08*	4,48±0,27	4,25±0,14	*0,000

$p=0,000$ ) и ID и II ( $4,97±0,06$ ,  $4,87±0,11$ ,  $p=0,000$ ). При сравнении средних концентраций ХС ЛНП выявлено, что у носителей генотипа II имелись достоверные различия по сравнению с генотипами ID и DD (II –  $3,07±0,09$ , ID –  $3,19±0,05$ , DD –  $3,18±0,09$ ,  $p=0,000$ ). Также имелись различия при сравнительном анализе средних значений ХС ЛВП (II –  $1,31±0,04$ ; ID –  $1,29±0,02$ ; DD –  $1,20±0,04$ ,  $p=0,000$ ). Статистически значимые различия в средних значениях ТГ между сравниваемыми группами отмечались среди носителей DD генотипа в сравнении с двумя другими (DD –  $1,11±0,06$ ; II –  $1,07±0,06$ ; ID –  $1,07±0,03$  соответственно,  $p=0,000$ ). При сравнении средних значений глюкозы достоверных различий не получено (II –  $4,45±0,11$ ; ID –  $4,62±0,10$ ; DD –  $4,36±0,11$ ,  $p>0,05$ ).

В общей популяции у носителей гомозиготного генотипа II частота ГХС отмечалась у 51,5%, гетерозиготных ID – 42,7%, DD – 49,1%, различия были недостоверными. Частота атерогенной ГХС ЛНП была значимо выше у носителей генотипа DD (64,2%) в сравнении с носителями генотипов II и ID (54,4 и 54,6% соответственно). По частоте встречаемости гипо- $\alpha$ -ХС среди сравниваемых групп достоверных различий не найдено (II – 33,8%, ID – 34,8%, DD – 35,8%,  $p>0,05$ ). ГТГ также у носителей разных генотипов существенных достоверных различий не имела (II – 11,8%, ID – 11,9, DD – 11,3%,  $p>0,05$ ). Наибольшая частота встречаемости гипергликемии отмечена у носителей генотипа ID – 6,6%, в сравнении с другими генотипами имела значимое различие (II – 2,9%,  $p=0,035$  и DD – 3,8%,  $p=0,13$ ).

Также нами проведено сравнение средних значений липидного спектра и глюкозы у носителей генотипов II, ID,

DD отдельно в группе больных АГ и контроля.

При сравнении средних концентраций липидного и углеводного спектра у лиц с АГ и в группе контроля выявлены значимые различия только у носителей генотипов ID – ОХС ( $5,15±0,09$  и  $4,79±0,07$  соответственно,  $p=0,004$ ), ХС ЛНП ( $3,32±0,08$ ,  $3,05±0,06$ ,  $p=0,008$ ), ТГ ( $1,21±0,05$ ,  $0,91±0,03$ ;  $p=0,000$ ), глюкозы крови ( $5,02±0,17$ ;  $4,19±0,08$ ,  $p=0,000$ ), кроме ХС ЛВП ( $1,26±0,03$ ;  $1,33±0,03$ ,  $p>0,05$ ). У гомозиготных носителей генотипов II значимых различий не выявлено в средних значениях ОХС ( $5,05±0,14$ ;  $4,68±0,16$  соответственно,  $p>0,05$ ), ХС ЛНП ( $3,24±0,13$ ;  $2,88±0,13$  соответственно,  $p>0,05$ ), ХС ЛВП ( $1,26±0,05$ ;  $1,37±0,06$ ,  $p>0,05$ ), ТГ ( $1,21±0,09$ ,  $0,92±0,07$ ;  $p>0,05$ ), глюкозы ( $4,48±0,18$ ;  $4,41±0,14$ ,  $p>0,05$ ). У DD носителей межгрупповые сравнения также не дали достоверных различий: ОХС ( $5,13±0,16$ ,  $4,71±0,16$ ,  $p>0,05$ ), ХС ЛНП ( $3,32±0,14$ ;  $3,07±0,12$ ,  $p>0,05$ ), ХС ЛВП ( $1,28±0,06$ ;  $1,14±0,05$ ,  $p>0,05$ ), ТГ ( $1,16±0,10$ ,  $1,07±0,08$ ;  $p>0,05$ ), глюкоза ( $4,48±0,27$ ;  $4,25±0,14$ ,  $p>0,05$ ).

Отдельно нами проведена оценка частоты нарушений липидного и углеводного обмена у гипертоников и лиц без АГ. У гипертоников (рис.1) наибольшая частота ГХС, достигающая

66,7%, и атерогенной ГХС (70,8%) отмечалась у лиц с DD генотипом. Гипо- $\alpha$ -ХС и ГТ наиболее часто отмечались у гетерозиготных носителей, а ГТГ – у гомозиготных II носителей. Отличия между ними не достигали статистически значимых значений.

У лиц в контроле (рис.2) наибольшая частота ГХС отмечалась в группе II генотипа (42,4%). Атерогенная ГХС была высокой у всех лиц без АГ, наибольшая отмечалась у гомозиготных DD носителей (58,6%). То же касается и частоты гипо- $\alpha$ -ХС (44,8%).

Таким образом, нами выявлено влияние DD генотипа на нарушения липидного обмена.

Также нами была рассмотрена ассоциация генотипов ACE с уровнем систолического АД. Средний уровень систолического артериального давления у носителей гетерозиготного ID генотипа ( $144,2±1,2$  мм рт.ст.) был достоверно выше по сравнению с носителями гомозиготных генотипов II и DD ( $136,6±2,8$  и  $138,8±2,1$  мм рт.ст. соответственно,  $p=0,02$ ).

Абдоминальное ожирение является независимым фактором риска развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Нами определена сопряженность генотипов со средним объемом талии (ОТ) и АО.

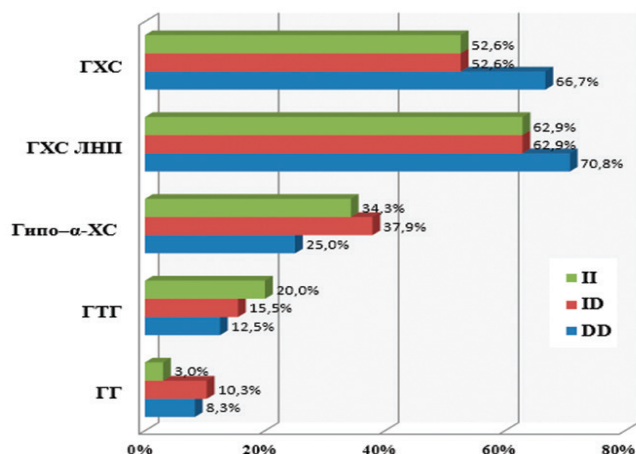


Рис.1. Частота нарушений липидного и углеводного обмена у лиц с АГ в зависимости от генотипов гена ACE

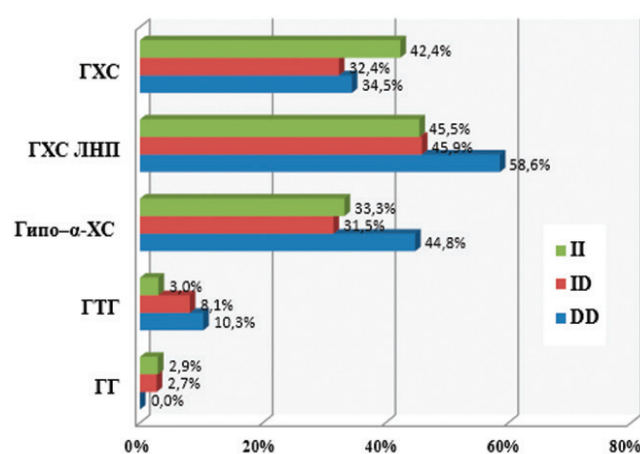


Рис.2. Частота нарушений липидного и углеводного обмена у лиц без АГ в зависимости от генотипов гена ACE

При сравнении средних значений ОТ нами получены достоверные различия у носителей генотипа ID по сравнению с носителями других генотипов (ОТID=89,61±0,65, ОТII=86,46±1,49, ОТDD= 86,75;  $p<0,05$ ). Также получены статистически значимые различия в частоте АО у ID носителей (59,9%) по сравнению с II (55,9%), DD (50,9%).

Отдельно сравнили ОТ в группах с АГ и без АГ. Показано, что среди лиц с АГ достоверные различия имеются у носителей ID генотипа (ОТ=96,23±0,89) при сравнении с гомозиготными носителями II (ОТ=91,43±1,99,  $p=0,033$ ); DD (ОТ=92,63±1,27,  $p=0,022$ ). У лиц без АГ достоверных различий не отмечалось: ID – 82,68±0,68, II – 81,18±1,85, DD – 81,90±1,21. Частота АО у гипертоников в целом была высокая. По генотипам наиболее высокая получена в случае с генотипом ID – 84,5%, статистически отличалась от DD – 66,7% ( $p=0,001$ ), не отличалась от II – 71,4%. Частота АО у лиц без АГ среди носителей того или иного генотипа не имела достоверных различий, варьировала в пределах II – 39,4%, ID – 34,2%, DD – 37,9%.

**Заключение.** Полученные данные показывают, что у представителей коренного населения севера Якутии с генотипом ID гена ACE сопряжены уровень систолического артериального давления, абдоминальное ожирение. Таким образом, у носителей данного генотипа имеется наибольшая вероятность развития гипертонической болезни, метаболического синдрома. Это также подтверждается исследованиями, проведенными рядом зарубежных авторов [4, 7, 8, 15]. Гетерозиготный DD генотип сопряжен с нарушениями липидного обмена как у гипертоников, так и у лиц без артериальной гипертензии.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает влияние аллеля D полиморфизма гена ACE на генетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Данные согласуются с литературными источниками зарубежных исследователей [2, 5, 10].

*Исследование проводилось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии», НИОКР «Разработка новых технологий лечения и прогнозирования риска артериальной гипертензии и инсульта в Республике Саха (Якутия)» (Госконтракт №1133).*

## Литература

1. Григорьева Л.В. Молекулярно-генетическое исследование инфаркта миокарда в популяции якутов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Григорьева. – Уфа, 2006. – 23 с.
2. Grigorieva L.V. Molecular genetic study of myocardial infarction in the Yakut population: author. dis. ... cand. med. science / L.V. Grigorieva. - Ufa, 2006. - 23 p.
3. Котловский М.Ю. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / М.Ю. Котловский, О.С. Котловская, О.Я. Оседко // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11-1. – С. 49-52. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28942>
4. Kotlovskiy M.Yu. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in people with hypertension and chronic IHD / M.Yu. Kotlovskiy, O.S. Kotlovskaya, O.Ya. Osedko // *Fundamental research*. - 2011. - № 11-1. - pp. 49-52. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28942>
5. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. №1:9-13. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16330393>.
6. Oganov R.G. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003-2010 / R.G. Oganov, T.N. Timofeeva, I.E. Koltunov // *Cardiovascular therapy and prevention*. - 2011. - 1: 9-13. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16330393>.
7. ACE I/D Polymorphism in Hypertensive Patients of Kashmiri Population / S. Sameera, N. Syyeda, S. Taks [et al.] // *Cardiology Research*, 2010. Vol 1(1):1-7. doi.org/10.4021/cr101e.
8. Allele Frequency of ACE I/D Gene

Polymorphism in Familial Hypertension in Javanese Indonesian / F. Irijanto, H. Rahajeng, S. Kamajaya [et al.] // *Juntendo Medical Journal*. – 2012. – №58(3): 224-230. DOI: 10.14789/pjmj.58.224.

6. Appel L.J. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure / L.J. Appel // *J ClinHypert*. 2009; 11 (7): 358-368. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00136.x.

7. Association Study of Angiotensin-Converting Enzyme Ins/Del Polymorphism with Hypertension in Punjabi Population / N.K. Randhawa [et al.] // *Int J Hum Genet*. 2006;6:317-321. DOI: 10.1080/09723757.2006.11885978.

8. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China / F. Sun, N. He, K. Zhang [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. 2018; 40(1):32-38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

9. Correlation between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in Chinese population / Y. Qi, W. Niu, W. Zhou [et al.] // *J Hum Hypertens*. 2007; 22(2): 147-150. <https://www.nature.com/articles/1002282>

10. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / K. Singh, A. Jajodia, H. Kaur [et al.] // *Biomed Res Int*. 2014; 2014:538053. DOI: 10/1155/2014/538053

11. Genome wide linkage analysis of weight Change in the Framingham heart study / C.S. Fox, N.L. Heard-Costa, R.S. Vasan [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(60):3197-3201. DOI: 10.1210/jc.2004-1752.

12. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension / A. Penesova, E. Cizmarova, R. Kvetnansky [et al.] // *HormMetab Res*. 2006; 38(9):592-597. DOI: 10.1055/s-2006-951307.

13. Impact angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension / M. Zivko, R. Kusec, K. Galesic // *Anthropology*. 2013; 37(3): 765-770. <http://medlib.mef.hr/id/eprint/2203>.

14. Naber C.K. Genetics of human arterial hypertension / C.K. Naber, W. Siffer // *Minerva Med*. 2004; 5(5): 347-356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467511>.

15. The Insertion / Deletion D polymorphism of Angiotensin- Converting Enzyme (ACE) Gene Increase the Susceptibility to Hypertension and / or Diabetes B.A. Bhavani, T. Padma, BKS Sastry [et al.] // *Int J Hum Genet*. 2017; 5:247-252. <https://doi.org/10.1080/09723757.2005.1188594>.

16. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2014.