

ПОЛИМОРФИЗМ ID ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Е.В. КОРНЕЕВА*, М.И. ВОЕВОДА**, С.Е. СЕМАЕВ**, В.Н. МАКСИМОВ**

*БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 1, Сургут, 628408, Россия, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН), ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Аннотация. Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента с метаболическим синдромом среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях. **Материалы и методы исследования:** проведено проспективное когортное исследование 882 человека в возрасте 18-44 лет (средний возраст 36,62±5,12 лет) среди которых наблюдались некоренные жители (n=599) и коренные жители севера – 283 ханты. Метаболический синдром выявлен у 732 человека. Контрольная группа представлена 150 здоровыми людьми. Проведено: антропометрические измерения роста, массы тела, индекса массы тела, окружности талии, лабораторные исследования липидного и углеводного спектра, измерение АД, молекулярно-генетическое исследование. Полиморфизм rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов. **Результаты и их обсуждение:** в проведенном нами исследовании выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа инсерционно-делеционного полиморфизма rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента характерно для повышенного риска метаболического синдрома. Частота гомозиготного делеционного генотипа у пациентов составила 26,6%. Гетерозиготный инсерционно-делеционный генотип чаще встречался в женской популяции (53,2%), при этом среди женщин-хантов в 56,9% случаев. Для мужского населения частота гомозиготного делеционного генотипа составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. Мутантная аллель D наблюдалась у 49,0% с преобладанием среди коренных мужчин в 54,2% случаях. **Заключение:** выявлено, что полиморфизм rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента влияет на компоненты метаболического синдрома с этническими и гендерными проявлениями среди наблюдаемых коренных и некоренных жителей Севера.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, rs1799752 гена ACE, метаболический синдром, артериальная гипертензия

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE ID POLYMORPHISM AND METABOLIC SYNDROME IN YOUNG RESIDENTS OF THE NORTHERN REGION

E.V. KORNEEVA*, M.I. VOEVODA**, S.E. SEMAEV**, V.N. MAXIMOV**

*BU KhMAO-Yugra "Surgut State University", Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia,
e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (NIITPM - branch of the ICG SB RAS),
B. Bogatkov Str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Abstract. The research purpose was to study the association of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with metabolic syndrome among young residents living in northern conditions for a long time. **Materials and methods:** a prospective cohort study of 882 people aged 18-44 years (mean age 36.62 ± 5.12 years) was carried out, among whom there were non-indigenous inhabitants (n=599) and indigenous inhabitants of the north - 283 khanty. Metabolic syndrome was diagnosed in 732 people. The control group is represented by 150 healthy people. We conducted: anthropometric measurements of height, body weight, body mass index, waist circumference, laboratory studies of the lipid and carbohydrate spectrum, measurement of blood pressure, molecular genetic research. The rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene was tested using a polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism. Results: in our study, it was revealed that the carriage of the heterozygous genotype of the insertion-deletion polymorphism rs1799752 of the angiotensin-converting enzyme gene is characteristic of an increased risk of metabolic syn-

drome. The frequency of the homozygous deletion genotype in patients was 26.6%. Heterozygous insertion-deletion genotype was more common in the female population (53.2%), while among female khanty in 56.9% of cases. For the male population, the frequency of the homozygous deletion genotype was 23.5%, while the khanty men had a higher prevalence rate of 33.3%. The mutant allele D was observed in 49.0% with a predominance among indigenous males in 54.2% of cases. **Conclusion:** It was revealed that the rs1799752 polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene affects the components of the metabolic syndrome with ethnic and gender manifestations among the observed indigenous and non-indigenous inhabitants of the North.

Keywords: single nucleotide polymorphism, *rs1799752* of the *ACE* gene, metabolic syndrome, arterial hypertension

Введение. В настоящее время активно изучается роль *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) в развитии ожирения, *инсулинорезистентности* (ИР), *артериальной гипертензии* (АГ), гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, являющиеся симптомами *метаболического синдрома* (МС) [11]. Современные представления о структуре РААС расширились результатами исследований тканевых РААС, синтезирующихся в почках, сердце, головном мозге, сосудистой стенке, жировой ткани, поджелудочной железе [3]. Впервые локальные РААС были обнаружены в 1999 г. в экзокринных протоках [3, 15], затем в 2002 г. выявлены в β -клетках островков поджелудочной железы [9]. Предполагают, что подавление секреции инсулина – с одной стороны связаны угнетающим действием ангиотензина-II при соединении рецепторами ангиотензин-I в β -клетках островков, а с другой стороны на фоне хронических процессов снижается кровоток в поврежденных β -клетках, снижается пролиферация клеток, развивается окислительный стресс и апоптоз [3, 10]. Доказано, что в жировой ткани концентрация компонентов РААС (ренин, ангиотензин-II, *ангиотензинпревращающий фермент* (АПФ)) превышает в плазме крови у людей с ожирением [3, 16]. Компоненты РААС регулируют рост и дифференцировку адипоцитов, нарушая созревание преадипоцитов [14]. Тем самым это способствует накоплению свободных липидов в органах и тканях, усилению ИР и развитию висцерального ожирения [14]. Экспериментально доказана роль альдостерона в развитии ожирения и ИР. Альдостерон подавляет захват глюкозы, активируя тем самым синтез лептина в жировой ткани [8]. Компоненты РААС также играют роль в активации симпатической нервной системы у пациентов с МС, усиливая чувство голода, потребность в приеме пищи, снижая расход энергии, тем самым способствуя развитию ожирения [7]. Кодирование АПФ, катализирующего расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II, происходит при участии гена *angiotensin converting enzyme (ACE)*, расположенного на *17q23.3* хромосоме. Для данного гена характерен инсерционно-делеционный (*ID*) полиморфизм, при котором происходит инсерция (вставка, *I*) или делеция (потеря, *D*) *Alu*-повтора, приводящее к повышению экспрессии гена *ACE* и увеличению концентрации АПФ в крови и тканях. Нормальный уровень АПФ в крови характерен для *II* полиморфизма, повышенный уровень АПФ для *ID*, высокий уровень АПФ – для *DD* полиморфизма гена *ACE*.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* с метаболическим синдромом среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование 882 человека в возрасте 18-44 лет (средний возраст $36,62 \pm 5,12$ лет). Некоренные жители ($n=599$) представлены городским населением – 245 человек (146 женщин и 99 мужчин) и сельским населением – 354 человека (108 мужчин и 246 женщин). Коренное малочисленное население севера – 283 ханты, из них 72 мужчины и 211 женщин. С метаболическим синдромом наблюдалось 732 человека. Контрольная группа включала здоровых людей с нормальной массой тела и нормальным АД ($n=150$), из них 63 мужчины и 87 женщин [1]. Обследование на выявление метаболических изменений проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (2013 г.). Проведено: антропометрические измерения роста, массы тела, *индекс массы тела* (ИМТ), *окружности талии* (ОТ), лабораторные исследования липидного и углеводного спектра, измерение АД, молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм *rs1799752* гена *ACE* тестировали с помощью *полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов* (ПЦР с ПДРФ). У всех пациентов получено информированное согласие [1].

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ *SPSS 16.0*, определены частоты генотипов, изучаемых однонуклеотидного полиморфизма в этнических группах с МС и контроля. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислен как *отношение шансов* (ОШ) и *доверительным интервалом* (ДИ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,001$ [1].

Результаты и обсуждение. В общей выборке обследованных нами лиц частота генотипов *ID* полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* составила 26,8% для гомозиготного генотипа *II*, для гетерозиготного генотипа *ID* – 51,5% и 21,7% для генотипа *DD*. Инсерция аллеля *I* встречалась в общей когорте с частотой 52,5% (ОШ 1.224, 95% ДИ 1.068-1.402, $p=0.069$), делеция аллеля *D* – 47,5% (ОШ 0.817, 95% ДИ 0.713-0.936, $p=0.069$) (табл.1). Сравнение распределения частот генотипов и аллелей в группе контроля и среди обследованных пациентов с МС не показало значимых различий между ними. На 1,3% чаще встречался гомозиготный генотип *DD* среди пациентов с МС по сравнению с группой контроля (табл.1).

Таблица 1

Частота выявленных генотипов однонуклеотидного полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* при метаболическом синдроме и в контрольной группе

Генотип	Всего		Контроль		МС		ОШ, 95% ДИ, p
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>II</i>	223	26,8	41	27,3	182	26,6	1.054, 0.771-1.563, $p=0.201$
<i>ID</i>	429	51,5	78	52,0	351	51,4	0.976, 0.685-1.390, $p=0.180$
<i>DD</i>	181	21,7	31	20,7	150	22,0	1.080, 0.699-1.699, $p=0.222$
Аллель <i>I</i>	875	52,5	160	53,3	715	52,3	1.224, 1.068-1.402, $p=0.069$
Аллель <i>D</i>	791	47,5	140	46,7	651	47,3	0.817, 0.713-0.936, $p=0.069$

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей гена *ACE* у обследованных лиц в зависимости от этнической принадлежности представлены в табл. 2. Большинство жителей имели повышенный риск АПФ при гетерозиготном варианте генотипа *ID* (52,1% среди некоренных жителей и 50,7% у коренных жителей). Высокому риску АПФ подвержены некоренные жители с МС с частотой гомозиготного генотипа *DD* 22,6% (ОШ 1.424, 95% ДИ 0.820-2.474, $p=0.282$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота однонуклеотидного полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* среди некоренных и коренных жителей

Генотип	Некоренные жители		ОШ, 95% ДИ, p	Коренные жители		ОШ, 95% ДИ, p
	Контроль <i>n</i> (%)	с МС <i>n</i> (%)		Контроль <i>n</i> (%)	с МС <i>n</i> (%)	
<i>II</i>	31 (29,2)	125 (27,1)	1.424, 0.820-2.474, $p=0.282$	10 (22,7)	57 (25,7)	0.623, 0.302-1.286, $p=0.370$
<i>ID</i>	57 (53,8)	232 (50,3)		21 (47,7)	119 (53,6)	
<i>DD</i>	18 (17,0)	104 (22,6)		13 (29,5)	46 (20,7)	
Аллель <i>I</i>	119 (56,1)	482 (52,3)	1.168, 0.865-1.577, $p=0.153$	41 (46,6)	233 (52,5)	0.790, 0.499-1.249, $p=0.234$
Аллель <i>D</i>	93 (43,9)	440 (47,7)		47 (53,4)	211 (47,5)	

По результатам нашего исследования полиморфизм *rs1799752* гена *ACE* тесно связан с развитием компонентов МС. Частота встречаемости гомозиготного генотипа *DD* у пациентов с МС и АГ составила 26,6%. Носительство гетерозиготного генотипа *ID*, что характерно для повышенного риска АПФ, практически с одинаковой частотой встречался при абдоминальном ожирении (52,1%), артериальной гипертензии (47,9%), гиперхолестеринемии (51,9%), гипертриглицеридемии (54,8%), повышением *холестерина липопротеина низкой плотности* (ХС ЛПНП) в сыворотке крови (51,0%), снижением *холестерина липопротеина высокой плотности* (ХС ЛПВП) (51,6%), гипергликемией (50,7%) (рис.1).

В табл. 3 представлены гендерные различия частоты полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* как в когорте, так и среди этнических групп. Гетерозиготный генотип *ID* чаще встречался в женской популяции (53,2%), с наибольшим распространением среди коренных жительниц севера – хантов (56,9%). Для мужского населения частота гомозиготного генотипа *DD*, характерного для высокого уровня АПФ, составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. В нашем исследовании аллель *D* наблюдалась у 49,0% мужчин с МС с преобладанием среди коренных мужчин – 54,2% (табл. 3).

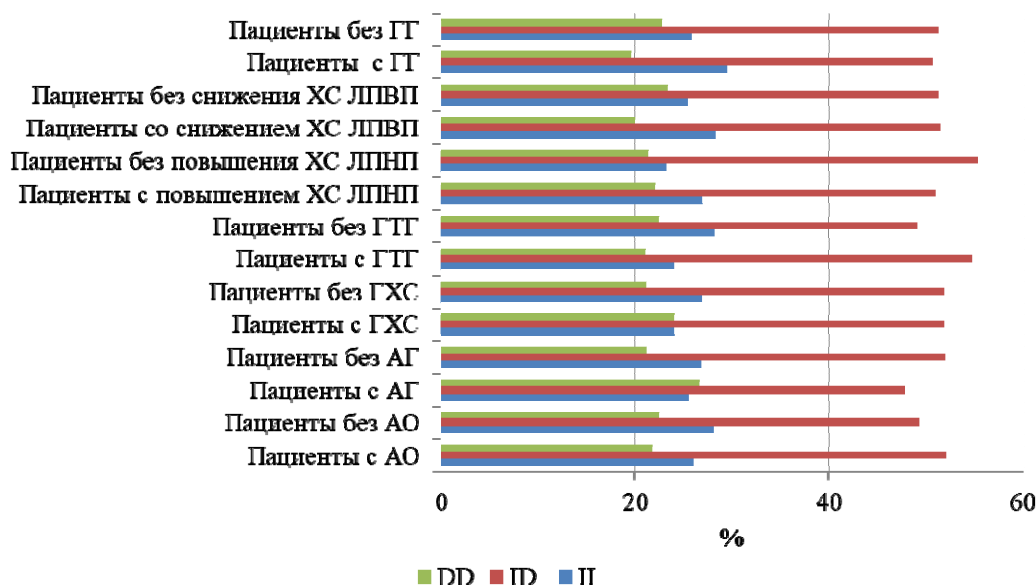


Рис.1. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs1799752 гена ACE с параметрами МС.
 Примечание: абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТТ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, гипергликемия (ГТ)

Таблица 3

Гендерные различия частоты однонуклеотидного полиморфизма rs1799752 гена ACE среди некоренных и коренных жителей с МС

Генотип	Когорта		Некоренные жители		Коренные жители		ОШ, 95% ДИ, p
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
II	56 (28,5)	127 (26,3)	43 (28,3)	82 (26,6)	12 (25,0)	45 (25,9)	0.841, 95%ДИ 0.565-1.251, p=0.203
ID	94 (48,0)	257 (53,2)	74 (48,7)	158 (51,1)	20 (41,7)	99 (56,9)	
DD	46 (23,5)	99 (20,5)	35 (23,0)	69 (22,3)	16 (33,3)	30 (17,2)	
Аллель I	204 (52,0)	511 (52,9)	160 (52,6)	322 (52,1)	44 (45,8)	189 (54,3)	1.079,95%ДИ 0.855-1.362, p=0.119
Аллель D	196 (49,0)	455 (47,1)	144 (42,4)	296 (47,9)	52 (54,2)	159 (45,7)	

В большинстве работ изучались полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанные с развитием АГ. Ключевым моментом развития МС является ИР, в дальнейшем провоцировавшая ожирение, АГ, нарушение липидного обмена, развитие жирового гепатоза. Улучшение медикаментозного состояния РААС способствовало снижению резистентности к инсулину и стабилизации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом, что отражено во многих клинических исследованиях [5, 12]. Также был изучен вклад ID полиморфизма гена ACE в риск развития сердечно-сосудистой патологии, в частности инфаркта миокарда у мужчин и женщин [2]. Результаты исследования Zreikat H.H. и соавторов показывают, что использование ингибиторов АПФ может быть связано с уменьшением риска острого коронарного синдрома у пациентов старшего возраста на фоне МС и АГ [17]. Риск развития ожирения у пациентов с МС связан с вазоконстрикторным воздействием РААС при активации симпатической нервной системы, влияя на сытость, расход энергии, рост адипоцитов [6]. Метаболический синдром имеет сложную многофакторную основу развития, поэтому роль генетических факторов оценивается не только как ассоциации, но и как участники в патогенезе заболевания. В проведенном нами исследовании выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа ID полиморфизма rs1799752 гена ACE характерно для повышенного риска АПФ при абдоминальном ожирении (52,1%), артериальной гипертензии (47,9%), гиперхолестеринемии (51,9%), гипертриглицеридемии (54,8%), повышении ХС ЛПНП в сыворотке крови (51,0%), снижении ХС ЛПВП (51,6%), гипергликемии (50,7%), что свидетельствует о его влиянии на активность РААС при большой продукции ангиотензина II. Частота же встречаемости гомозиготного генотипа DD у пациентов с МС и АГ составила 26,6%. Ассоциация полиморфизма rs1799752 гена ACE по этнической принадлежности (между некоренными жителями и хантами) не имели значимых различий.

Большинство жителей имели повышенный риск АПФ при гетерозиготном варианте генотипа *ID*. При анализе гендерных особенностей распространения изучаемого полиморфизма гетерозиготный генотип *ID* чаще встречался в женской популяции (53,2%), при этом среди женщин-хантов в 56,9% случаев. Для мужского населения частота гомозиготного генотипа *DD* составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. Мутантная аллель *D* наблюдалась у 49,0% мужчин с МС с преобладанием среди коренных мужчин в 54,2% случаях. Установлено, что генотип *DD* влияет на более высокие уровни АГ у женщин по сравнению с мужчинами [13]. Для полиморфизма гена *ACE* обнаружена распространенность аллеля *I* у здоровых мужчин (ОШ = 0,401 95%ДИ 0.224-0.718, $p = 0.0009$). Так вариант *DD* может быть аллелем риска для эссенциальной гипертонии среди женского населения в южной Индии [4].

Выводы. Таким образом, изучив ассоциацию гена *ACE* с МС среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях, выявлено, что полиморфизм *rs1799752* данного гена действительно влияет на антропометрические и биохимические компоненты МС, подтверждая его воздействие на патогенетические механизмы развития метаболических нарушений с этническими и гендерными проявлениями в наблюдаемых ассоциациях.

Литература

1. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация генетических маркеров с развитием метаболического синдрома среди молодых жителей Севера // Современные проблемы науки и образования. 2019. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29048>.
2. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Трубачева И.А. *ID* полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста // Российский кардиологический журнал. 2014. Т 10, № 114. С. 77–81.
3. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, №3. С. 14–19.
4. Dhanachandra Singh Kh., Jajodia A., Kaur H., Kukreti R., Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study // Biomed Res Int. 2014. №2014. P. 538053.
5. Herrera Christian L., Castillo Wilma, Estrada Patricia, Mancilla Bárbara, Reyes Gerardo, Saavedra Nicolás. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // Arch. Endocrinol. Metab. 2016. №60(3). P. 190–198.
6. Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance // Obes Rev. 2012. №13(2). P. 136–149.
7. Kishi T., Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with Renin-Angiotensin system in metabolic syndrome // Int J Hypertens. 2013. №2013. P. 406897.
8. Kraus D., Jdger J., Meier B. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein– 1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes // Horm. Metab. Res. 2005. №37. P. 455–459.
9. Lam K.Y., Leung P.S. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors // Eur. J. Endocrinol. 2002. №146. P. 567–572.
10. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets // Diabetologia. 2004. №47. P. 240–248.
11. Pan Y.H., Wang M., Huang Y.M., Wang Y.H., Chen Y.L., Geng L.J., Zhang X.X., Zhao H.L.. ACE Gene *I/D* Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // Dis Markers. 2016.
12. Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F., Cassis L.A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // Am J. Physiol Heart Circ Physiol. 2012. №302(6). P. 1219–1230.
13. Reyes-Engel A., Morcillo L., Aranda F.J., Ruiz M., Gaitan M.J., MayorOlea A. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006. №7(2). P. 92–97.
14. Sharma A.M., Janke J., Gorzelniak K. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by Formation of Fat Cells // Hypertension. 2002. №40. P. 609–612.
15. Tahmasebi M., Puddefoot J.R., Inwang E.R. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas // J. Endocrinol. 1999. №161. P. 317–322.
16. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog Cardiovasc Dis. 2010. №52. P. 401–409.
17. Zreikat H.H., Harpe S.E., Slattum P.W., Mays D.P., Essah P.A., Cheang K.I. Effect of Renin-Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome // Metabolism. 2014. №63(3). P. 392–399.

References

1. Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maksimov VN. Associaciya geneticheskikh markerov s razvitiem metabolicheskogo sindroma sredi molodyh zhitelej Severa [Association of genetic markers with the development of metabolic syndrome among young residents of the North]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29048>.
2. Rebrova TJu, Muslimova JeF, Panova NV, Serebrjakova VN, Komarova EE, Afanas'ev SA, Garganeeva AA, Trubacheva IA. I/D polimorfizm gena angiotenzinprevrashhajushhego fermenta u bol'nyh IBS raznogo pola i vozrasta [I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in patients with IHD of different gender and age]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;10(114):77-81. Russian.
3. Shestakova MV. Rol' tkanevoj renin-angiotenzin-aldosteronovoj sistemy v razvitiu metabolicheskogo sindroma, saharnogo diabetu i ego sosudistyh oslozhnenij [the role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications]. *Saharnyj diabet*. 2010;13(3):14-9. Russian.
4. Dhanachandra Singh Kh, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:538053.
5. Herrera Christian L, Castillo Wilma, Estrada Patricia, Mancilla Bárbara, Reyes Gerardo, Saavedra Nicolás. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2016;60(3):190-8.
6. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012;13(2):136-49.
7. Kishi T, Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with ReninAngiotensin system in metabolic syndrome. *Int J Hypertens*. 2013;2013:406897.
8. Kraus D, Jdger , Meier B. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein– 1, Induces Insulin Re-sistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005;37:455-9.
9. Lam KY, Leung PS. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors. *Eur. J. Endocrinol*. 2002;146:567-72.
10. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47:240-8.
11. Pan YH, Wang M, Huang YM, Wang YH, Chen YL, Geng LJ, Zhang XX, Zhao HL. ACE Gene I/D Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers*. 2016.
12. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The reninangiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):1219-30.
13. Reyes-Engel A, Morcillo L, Aranda FJ, Ruiz M, Gaitan MJ, MayorOlea A. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(2):92-7.
14. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by For-mation of Fat Cells. *Hypertension*. 2002;40:609-12.
15. Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas. *J. Endocrinol*. 1999;161:317-22.
16. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:401-9.
17. Zreikat HH, Harpe SE, Slattum PW, Mays DP, Essah PA, Cheang KI. Effect of Renin-Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2014;63(3):392-9.

Библиографическая ссылка:

Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Полиморфизм *ID* гена ангиотензин-превращающего фермента и метаболический синдром у молодых жителей Северного региона // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-6.pdf> (дата обращения: 22.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16743*

Bibliographic reference:

Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maximov VN. Polimorfizm *ID* gena angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta i metabolicheskij sindrom u molodyh zhitelej Severnogo regiona [Angiotensin-converting enzyme gene *ID* polymorphism and metabolic syndrome in young residents of the Northern region]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 22];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16743

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>