



## ФАРМАКОГЕНЕТИКА: ПУТЬ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ В КЫРГЫЗСТАНЕ (ОБЗОР)

Бараканова Р.И., Тилекеева У.М.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева,  
кафедра базисной и клинической фармакологии им. М.Т. Нанаевой,  
Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В статье проведен обзор фармакогенетических аспектов развития современной персонализированной медицины. Проанализированы литературные источники по генетическим исследованиям, проведенным в Кыргызской Республике. **Ключевые слова:** фармакогенетика, персонализированная медицина, полиморфизм, этническая генетика, геном человека, генотипирование.

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА: КЫРГЫЗСТАНДАГЫ ПЕРСОНАЛДЫК МЕДИЦИНАГА БАГЫТТАЛГАН ЖОЛ (ЖЫЙЫНДЫ)

Бараканова Р.И., Тилекеева У.М.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,  
М.Т. Нанаева атындагы базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы,  
Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Макалада азыркы заманга ылайыктуу персоналдык медицинанын өнүгүүсүнүн фармакогенетикалык тармактары каралган. Кыргыз Республикасында жүргүзүлгөн генетикалык изилдөөлөр боюнча илимий адабияттардын жана макалалардын мазмунун анализи жасалган.

**Негизги сөздөр:** фармакогенетика, персоналдык медицина, фармакогеномика, генетикалык полиморфизм, этникалык генетика, адамдын геному.

## PHARMACOLOGICAL GENETICS: A WAY TO PERSONALIZED MEDICINE IN KYRGYZSTAN (REVIEW)

Barakanova R. I., Tilekeeva U. M.

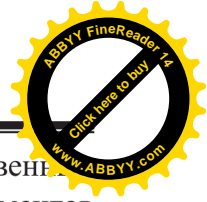
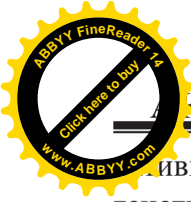
I.K. Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy,  
M.T. Nanaeva basic and clinical pharmacology department,  
Bishkek, Kyrgyz Republic

**Summary.** The article reviews pharmacogenetic aspects of modern personalized medicine. Literary sources on genetical research made in the Kyrgyz Republic have been analyzed.

**Keywords:** pharmacogenetic, personalized medicine, polymorphism, ethnic genetics, human genome, genetical typology.

На современном этапе развития клинической фармакологии, одним из главных ее достижений является персонализированный (персонифицированный) подход к медикаментозной терапии. Идея персонифицированной медицины, ставшая в центр внимания конкретного больного со всеми его особенностями, не нова [1]. В своё время на неё опирался великий клиницист российской медицины - М.Я. Мудров, высказав фразу, ставшую классикой врачевания: «Врач лечит не болезнь, а больного... Каждый больной по различию сложения требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же» [2]. В настоящее время установлено, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех атипичных фармакологических

ответов вплоть до неэффективности лекарств или нежелательных реакций [3]. Современное прочтение персонализированной медицины основывается на принципах превентивной (упреждающей) медицины, обоснованной лауреатом Нобелевской премии Жаном Доссе [4]. Её содержание наиболее полно раскрывается в принципе медицины четырёх «П», или системной медицины, сформулированных Лероем Худом, согласно которому «реактивная» медицина (реагирующая на болезнь и борющаяся с симптомами) должна превратиться в медицину, направленную на предсказание болезни до её симптоматического проявления, предупреждающую болезнь, учитывающую индивидуальные (прежде всего, генетические) особенности пациента, подразумевающую



ивное участие пациента в выявлении его генетических особенностей и превентивных мерах [5, 6, 7]. Фармакотерапевтический ответ на: оптимальный класс препарата, отдельное лекарственное средство, дозу и режим применения, определяются, в значительной мере генетическими детерминантами, в связи с чем, научные изыскания в области фармакогенетики должны быть направлены на выявление полиморфизма гена, определяющих адекватность фармакотерапии и снижение риска развития побочных эффектов [1]. Установлено, что большинство широко применяемых лекарственных средств эффективны лишь у 25-60% больных, только в США ежегодно регистрируется 2 миллиона случаев побочного действия лекарств, включая порядка 100 тысяч смертельных исходов в год [8]. Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на лекарства была известна давно и описана Evans W.E (1952), Скакун Н.П. (1976), Бочковым Н.П. (1978), Лильным Е.Т. (1984), однако понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь с развитием молекулярной биологии и реализацией международного научно-исследовательского проекта - «Геном человека», главной целью которого явилось определение последовательности нуклеотидов, которые составляют ДНК и идентифицирование 20-25 тысяч генов в человеческом геноме, благодаря которому стало ясно, что появилась реальная возможность повышения качества медикаментозной терапии [9].

Фармакогенетика (др.-греч. Φάρμακον - лекарство и γενεσις *gênêsis* - генетика), изучает генетические вариации пациента, влияющие на фармакологический ответ, которые, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике и/или фармакодинамике лекарственных средств. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении лекарственных средств из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу

ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности ряда изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N - ацетилтрансферазы, УДФ - глюкозилтрансферазы, тиопуринометилтрансферазы глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов, так называемых, транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), органических катионов (OCT-1) и P-гликопротеина (MDR1). Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС - рецепторы, ферменты, ионные каналы и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы (факторы свертывания крови, аполипопротеины и т.д.) [10]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Совершенно очевидно, что применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а также в определённых случаях и тактику ведения пациентов. Поэтому фармакогенетику рассматривают как один из перспективных направлений персонализированной медицины [11].

Новое прочтение и реальное наполнение идеи персонифицированного подхода к больному получила в век развития молекулярной генетики, оформившись в конце 90-х годов XX века в концепцию «Геномная медицина» под которой, в самом общем виде, понимают «рутинное» использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК-тестирования для улучшения качества медицинской помощи [12].

Фармакогенетика, как наука, сформировалась на стыке двух наук - фармакологии и медицинской генетики в середине XX века, когда было отмечено, что люди могут обладать разной чувствительностью к одному и тому же лекарственному средству. Так например, полиморфизм гена цитохрома CYP2D6 обуславливает коллапс и брадикардию при применении β-адреноблокаторов [13, 14], носительство аллельных вариантов



CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и генотип AA по полиморфному маркеру G3673A ассоциируется с низкими назначенными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении.

После расшифровки генома, объём такого рода информации динамично увеличивается, и что особо важно для фармакогенетики, также пополняются знания об индивидуальных различиях в этих генах. Основопологающим вопросом фармакогенетики является: выявление их, изучение связи между такими различиями в генах, а далее их роль для фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, что в конечном итоге представляет инструмент, позволяющий прогнозировать эффект лекарства в зависимости от того или иного варианта гена [15].

Фармакогенетика, наука относительно молодая, но быстро развивающаяся и за короткий период времени признанная практической медициной, а молекулярно-генетические тесты интенсивно внедряются во всём мире. Food and Drug Administration U.S. (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) [16], составила реестр одобренных тестов, в том числе и генетических, включающий на сегодняшний день, порядка нескольких десятков генов, определяющих ответную реакцию организма на лекарственные средства. К настоящему времени управление одобрило включение информации о генетических маркерах в аннотацию около 30 лекарственных препаратов, среди которых такие жизненноважные медикаментозные средства как: варфарин, абакавир, иматиниб, аторвастатин и другие [17].

Более того, на данном этапе, в самостоятельные направления выделяются - этногенетика и фармакогеномика, констатирующие межрасовые и межэтнические различия в эффективности фармакотерапии, которые также распространены, как, и межпопуляционные различия в частотах мультифакторных заболеваний, в силу того, что генетическая вариабельность генов, метаболизирующих лекарственные препараты, как и у генов подверженности к комплексным

заболеваниям [18,19]. Значительная часть фармакогенетически значимых данных получена в ходе исследований, выполненных с участием европеоидов. Более 80% всех опубликованных работ выполнены на жителях Европы и США, поэтому информация о межэтнических различиях в эффекте лекарств и роли генетических факторов в них относительно немного. В качестве примера можно упомянуть: снижение гипотензивного эффекта эналаприла, пропранолола и ателолола; ослабление сосудорасширяющего действия нитропруссиды натрия, при лечении гипертонии у афроамериканцев по сравнению с европеоидами [20].

В некоторых случаях, межэтнические различия в эффективности лекарств удаётся связать с различиями в частоте конкретного маркера, в частности, изменение эффективности пропранолола и ателолола связаны с более высокой (72%) частотой одной из миссен-мутаций  $\beta_1$ -адренергического рецептора у белых американцев по сравнению с афроамериканцами (57%). Российские исследователи показали десятикратную разницу в частоте медленных метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 между европейцами и азиатами (10% у европеоидов и 1% у японцев) с участием которого, метаболизируется более 40 препаратов, в их числе такие широко используемые в практической медицине как,  $\beta$ -адреноблокаторы и трициклические антидепрессанты. Частота аллелей сверхбыстрых метаболизаторов по этому ферменту варьирует в 10 раз, даже в пределах Европы. Данные литературных источников, свидетельствуют о значительной вариабельности населения России по генам, участвующим в метаболизме лекарств. К примеру, частота аллеля CYP2C9\*2 одного из генов цитохромов у русских составляет 12% и находится в пределах изменчивости, характерной для европеоидов (10-17%), тогда как в популяциях Восточной Азии этот аллель не встречается, а у коренных народов Сибири его частота составляет от 1 до 6% [20]. Общий уровень генетической дифференциации популяций России по генам цитохромов относительно невелик, однако строго коррелирует с географическим положением, как и большинство других маркерных систем [рис. 1].

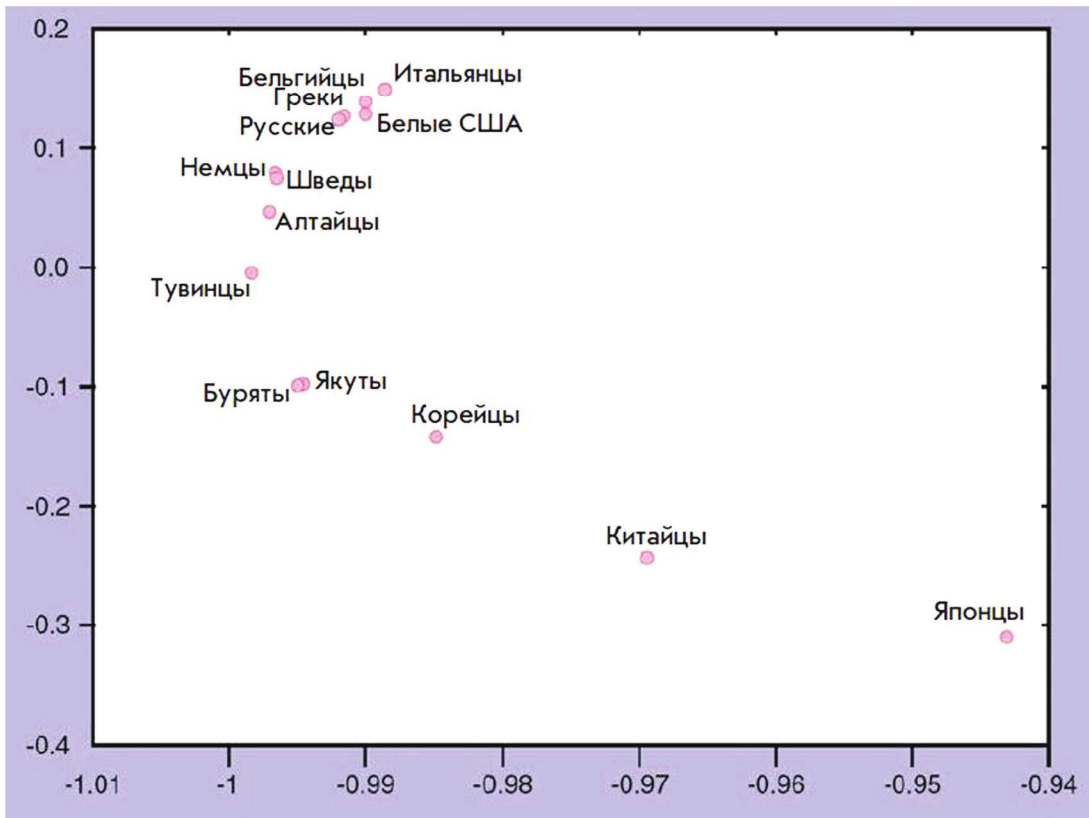


Рисунок 1. Географический паттерн российских и мировых популяций в пространстве двух первых главных компонент по частотам аллели генов CYP (по [20], с изменениями)

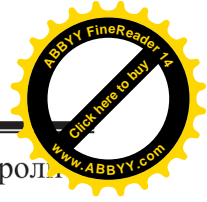
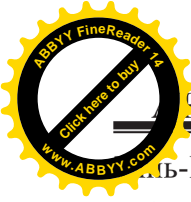
В ходе недавних исследований японскими учеными был проведен сравнительный анализ генома 270 человек - европейцев, африканцев и азиатов. Изучалась часть наследственного кода - около 2,9 тыс. генов, что составляет более 10% от их общего числа. Выяснилось, что какие-то гены есть не у всех или дублируются. Среди элементов наследственной информации, которые не входят в «базовую комплектацию» генома, обнаружено 286 генов, имеющих отношение к подверженности различным патологиям - вирусу иммунодефицита, воспалению поджелудочной железы, почеч, болезни Альцгеймера и др [21].

Значение популяционной генетики для персонифицированной медицины определяет и тот факт, что знания роли генетического разнообразия в патогенезе распространённых заболеваний, можно накопить только путём детального анализа ассоциаций генетических маркеров с болезнью на обширных выборках больных и здорового контроля из различных популяций [22, 23, 24, 25, 26].

Таким образом, проведенный в нашей работе анализ доступных нам источников литературы, с использованием баз данных: SCOPUS, MEDLINE, HINARI, e-Library,

поисковая система GOOGLE, YAHOO и публикации медицинских журналов дальнего, ближнего зарубежья и местных изданий, позволил представить в общих чертах панорамную картину фармакогенетических аспектов развития современной персонализированной медицины. Однако, совершенно очевидным является актуализация научных исследований по выявлению возможных полиморфизмов генов-кандидатов в популяции кыргызов, вовлекаемых в формирование краевой, социально-значимой патологии, заболеваний с высоким бременем для общества и напротив приложение этих знаний для реализации вышеуказанных четырех «П»: ►Предективную ►Превентивную ►Персонифицированную ►Парсипаторную медицину.

На сегодняшний день в Кыргызстане, имеются определенные фундаментальные выкладки по результатам ряда исследований, инициированных и проведенных академиком НАН КР, профессором А.А. Алдашевым. Так, в Кыргызстане в течение 10 лет исследуется взаимосвязь между различными генетическими полиморфизмами и развитием высотной легочной гипертензии у постоянных жителей высокогорья



Тянь-Шаня и Памира, т.к. генетическая предрасположенность к гипоксической (высотной) легочной артериальной гипертензии (ВЛАГ) считается доказанной. Полученные данные являются приоритетными и особо актуальными, так как в Кыргызстане 90% территории занимают горы Тянь-Шаня и Памира, и значительная часть её населения проживает на высоте, превышающий 2500 метров над уровнем моря и имеет риск развития высотной легочной артериальной гипертензии, которая представляет реальную проблему здравоохранения нашего государства [27].

В исследованиях, проведенных А.А. Алдашевым и совместно с другими учеными, в которых приняло участие 689 горцев с и без ВЛАГ в возрасте от 17 до 86 лет, постоянно проживающих в Тянь-Шане и Памире на высотах 2500-4200 метров над уровнем моря, были изучены полиморфизмы гена ангиотензин - превращающего фермента (АПФ), так как, известно, что ген АПФ является одним из генов кандидатов в развитии ВЛАГ. Ученым удалось обнаружить, что встречаемость аллеля I и генотипа II преобладала у горцев с ВЛАГ по сравнению с практически здоровыми горцами [28,29], оказалось, что при ВЛАГ встречаемость аллеля I превышала более, чем в 2 раза данные, зарегистрированные в группе горцев контрольной группы и позволило авторам высказать предположение, что II генотип гена АПФ ассоциируется с развитием ВЛАГ, на основании чего, I аллель может выступать генетическим маркером вероятности развития ВЛАГ у постоянных жителей высокогорья [29,30]. Также впервые продемонстрировано, что в кыргызской популяции частота гаплотипов гена АПФ может быть различной. Более ранние исследования выявили выраженную десенситизацию  $\beta_2$ -адренорецепторов, на фоне развития ВЛАГ у горцев Тянь-Шаня, что снижает вазодилататорный ответ легочной артерии на катехоламины. В итоге, это обуславливает чрезмерную легочную вазоконстрикцию в ответ на хроническую гипоксию на фоне наличия Gln-27 аллели, при этом не найдено значимой связи между Arg16Gly полиморфизмом и развитием ВЛАГ. Возможно, данный полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренорецепторов не играет сколько-

нибудь существенной функциональной роли в патогенезе ВЛАГ у горцев-кыргызов [27].

Резюмируя полученные данные, академик А.А. Алдашев акцентирует внимание учёных, на том, что в этих работах изучено только небольшое количество генов кандидатов из десятков тысяч в человеческом геноме и только около десяти полиморфизмов из миллиона были исследованы в связи с заболеваниями, связанными с влиянием гипоксии. В то же время автор констатирует, что последние разработки в области генетики, развитие новых методов неинвазивной диагностики легочного артериального давления, повысят наши знания и понимание молекулярных и генетических механизмов развития ВЛАГ.

В НИИ молекулярной биологии и медицины при НЦКТ им. М.М. Миррахимова группой ученых изучена ассоциация I/D полиморфизма гена АПФ с клинико-функциональными проявлениями и прогнозом выживаемости гипертензивной нефропатии у этнических кыргызов.

Анализ распределения аллелей гена АПФ у больных хроническим гломерулонефритом не выявил существенной разницы в частоте генотипов и аллелей в указанных группах. Также, авторами установлено, что делиционный полиморфизм гена АПФ в кыргызской популяции ассоциирован с высокой скоростью прогрессирования хронического гломерулонефрита и худшей выживаемостью больных. Так, при DD – генотипе 5 - летняя выживаемость пациентов составила 43,1 %, а 10 - летняя 6,5% .

Таким образом, факторами, влияющими на выживаемость больных хроническим гломерулонефритом в кыргызской популяции являются: носительство D-аллеля гена ангиотензин-превращающего фермента, а также их сочетание с артериальной гипертензией, протеинурией нефротического уровня и истощённым ренальным функциональным резервом. Отсутствие ренального функционального резерва чаще выявляется при гипертонической, смешанной, нефротической формах хронического гломерулонефрита и определяет худшую выживаемость больных [31].

В настоящее время, концепция персонализации динамично распространяется на



фармацевтические препараты, которые когда-то считались универсальными средствами лечения конкретных болезней. Но сейчас становится очевидным, что реакция пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различается в зависимости от генотипа больного (генетической конституции организма) и других факторов, что ведет к значительным колебаниям эффективности и безопасности препарата, применяемого для его лечения.

В этом плане качественно новым исследованием, представляющим особый интерес для клинической фармакологии, явилась работа Н.М. Алдашевой (2010) по выявлению вариантов генов фолатного метаболизма, где представлены результаты исследования и клинико-диагностической роли сочетанных полиморфизмов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) врождённых пороков сердца (ВПС) в кыргызской популяции. Авторы выявили, что полиморфизм А1298С как у мам, так и у детей ассоциирован с развитием ВПС. Комбинированная гетерозиготность по обоим полиморфизмам является дополнительным отягощающим фактором. ВПС относят, наряду с дефектом нервной трубки, челюстно-лицевыми пороками и некоторыми другими к фолатзависимым порокам, т.е. порокам для которых рекомендован профилактический приём фолиевой кислоты будущей матерью. В связи с этим было проведено изучение наиболее значимых миссенс-мутаций гена фолатного обмена-5,10- метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т и А1298С, существенно снижающие активность фермента МТНFR.

Для определения роли сочетанных полиморфизмов А1298С и С677Т, как риск фактора ВПС у кыргызов, обследованы мамы и их дети кыргызской национальности, всего 204 человека. Среди мам основной группы достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались мутантные ас и сс генотипы, а в контрольной группе-аа генотип.

Среди всех обследованных были установлены 8 из 9 возможных гаплотипических вариантов гена МТНFR по исследуемым полиморфизмам. Обнаружена более высокая частота гаплотипа Стас у детей с ВПС и их

матерей, однако разница достоверна только между группами детей ( $p < 0,1$ ). Гаплотип ССсс выявлен только у мам основной группы, у детей наблюдается одинаково часто в обеих. Гаплотип ТТаа встречался чаще у детей контрольной группы. СТсс гаплотип, включающий 3 мутантных аллеля, наблюдался в одном случае, а ТТсс гаплотип, содержащий 4 мутантных аллеля ни в одном.

Таким образом, данное исследование выявило, что А1298С полиморфизм гена МТНFR может служить фактором риска развития ВПС в кыргызской популяции, а комбинированная гетерозиготность по обоим полиморфизмам - дополнительный отягощающий фактор. Установлено, что фолиевая кислота модулирует генетический полиморфизм, приём препаратов с ее содержанием женщинами в периконцепционный период, особенно в случае наличия неблагоприятной аллели 677Т и 1298С гена МТНFR, может рассматриваться как перспективная возможность предупреждения ВПР [32].

Таким образом, заключающая часть обзора исследований отечественных ученых свидетельствует о наличии полиморфизма генов у жителей Кыргызстана и определяет актуальность и необходимость научного обоснования внедрения фармакогенетических исследований. Предлагаемый инновационный подход позволит поднять медикаментозную терапию на новый качественный уровень, путем оптимизации выбора персонального лекарственного средства, снижения стоимости лечения, а в перспективе увеличить шансы на создание более безопасных и эффективных способов лечения конкретных целевых групп больных, сократить период клинических испытаний и внедрение в практику персонализированной медицины.

### Список литературы

1. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. // Akta Naturae., том 2., № 4(7)., 2010.
2. Мудров М.Я. Избранные произведения // ред. А.Г. Гукасян., М.: Изд-во АМН ССР., 1949. С. 296.
3. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств:



- научные основы персонализированной медицины. // Руководство для врачей. М: ГЭОТАР - Медиа., - 2008. - С. 290.
4. Dausset J. Proc. Indiannatn. // Sci.Acad. - 1994. - V.60., P449-454.
  5. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B. Science. - 2004. - V. 306. - P. 640-643.
  6. Weston A.D., Hood L.S. Proteome Res. - 2004. - V. 3. - P 179-196.
  7. Auffray C., Zhu Chen., Hood L. Genome Medicine. - 2009. - V.1. - P 2 - 11.
  8. Wilkinson G. R. N. Eng. S. Med. - 2005. - V.352. - P. 2211-2221.
  9. электронный ресурс - Режим доступа: [www.hugo-international.org](http://www.hugo-international.org).
  10. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: МИА. - 2004. - С. 303.
  11. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. - 2007. - С. 248.
  12. Кукес В.Г., Бочкова Н.П. Клиническая фармакогенетика. Под ред. - М.: ГЭОТАР - МЕДИА. - 2007. - С. 248.
  13. Beaudet A., Hum Am. J. Genet. - 1999. - V 64. - P 1-13.
  14. Bloom B. Nature. - 1999. - V. 402. - № 6761 Suppl. - P. 63-64
  15. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. // Рекомендации для практикующих врачей. - 2011. - С. 7-8.
  16. электронный ресурс - Режим доступа: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
  17. Голубев Д. Фармакогенетика - новая наука. - 2002. электронный ресурс - Режим доступа: [www.oss.ru](http://www.oss.ru).
  18. Holmes M.V., T.Shah., Viskery C., Smeeth L., Hingorani A.D. PloS ONE. - 2009. - V. 4. - № 12. E7960.
  19. Kedar-Barnes I., Rosen P. Familial Cancer. - 2004. - V.3. - P. 193-199.
  20. Makeeva O.A., Stepanov V.A., Puzyrev V. P., Grossman A. Pharmakogenetics. - 2008. - V. 9. - P. 847-868.
  21. Кыштобаева А.Ш. Фармация и медицина Кыргызстана. - 2007. - № 1. - С. 23.
  22. Генофонд и генография народонаселения. Т.1. // Генофонд населения России и сопредельных стран. СПб.: Наука. - 2000. - С. 612.
  23. Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск. Печатная мануфактура. - 2002. - С. 242.
  24. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и генография народов Восточной Европы. М.: Наука. - 2002. - С. 264.
  25. Федорова С.А. // Генетические портеры народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН. - 2008. - С. 235.
  26. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: Луч. - 2007. - С. 416.
  27. Алдашев А.А.. Генетические механизмы развития высотной легочной артериальной гипертензии. // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. - 2012. - № 1. - С. 21-24.
  28. Sagnella G.A., Rotwell M.J., Opinipla A.K., et.al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. // J. Hypertens. -1999. - V. 17(5). - P. 657-664.
  29. Aldashev A.A., Sarybaev A.S., Sydykov A.S. et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotip. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2002. - Vol.166. - P. 1396-1402.
  30. Morrell N.W., Sarybaev A.S., Alikhan A. et al. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. // Lancet. - 1999. - V.353. - P. 814.
  31. Калиев Р.Р., Будаичиева А.Б., Алдашев А.А. Ассоциация полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента и ренального функционального резерва с клиническим течением хронического гломерулонефрита. // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - 2010. - Том XVI. - № 1. - С. 11-18.
  32. Алдашева Н.М., Турдуматов Н.Б., Боконбаева С.Ж. Варианты генов фолатного метаболизма и риск развития врожденных пороков сердца в Кыргызской популяции. // Здравоохранения Кыргызстана № 1. - 2010. - С. 23-25