

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

Полиморфизм генов, вовлечённых в регуляцию артериального давления, у пожилых жителей Архангельской области

Н.А. Бебякова, Н.И. Печинкина, С.Н. Левицкий, И.А. Шабалина, А.В. Кудрявцев

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Проживание на Севере предъявляет повышенные требования к функционированию сердечно-сосудистой системы, что обуславливает необходимость изучения генов-кандидатов, связанных с риском развития сердечно-сосудистой патологии у коренных и пришлых жителей региона. Полиморфные локусы генов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы, системы эндотелина-1 участвуют в нарушениях нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, изменяя с возрастом показатели артериального давления. По этой причине важно проводить оценку полиморфизма данных генов среди пожилых людей.

Цель. Сравнение частот аллелей генов и генотипов, вовлечённых в регуляцию артериального давления, включая гены ангиотензиногена *AGT* (rs699 и rs4762), рецептора 1 типа ангиотензина 2 *AGTR1* (rs5186), ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (rs4646994), эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* и эндотелина-1 *EDN1* (rs5370), у коренных и некоренных пожилых жителей Архангельской области.

Материал и методы. Проведено поперечное исследование с использованием случайной выборки жителей Архангельска в возрасте 60–74 лет ($n=604$, мужчины — 36,4%). Молекулярно-генетический анализ включал определение аллелей и генотипов шести генов, вовлечённых в регуляцию артериального давления. Оценка соответствия эмпирических распределений генотипов теоретически ожидаемым по равновесию Харди–Вайнберга и сравнение эмпирических распределений в группах производили в программном обеспечении Stata 18.0.

Результаты. Аллели, ассоциированные с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в исследуемой популяции были минорными. Частотные распределения генотипов изучаемых вариантов нуклеотидной последовательности генов соответствовали закону Харди–Вайнберга, за исключением варианта T704C гена *AGT* (rs699) у коренных жителей. Не было выявлено значимых отклонений распределения частот аллелей и генотипов в изучаемой выборке от общемировых данных и от данных по жителям европейской части России, кроме частот аллеля 1166C гена *AGTR1*, 95% доверительные интервалы для которых у некоренных и коренных пожилых жителей Архангельской области находились ниже общемирового уровня. Это предположительно свидетельствует, что данный аллель является вариантом отбора, связанным с адаптацией к условиям Севера.

Заключение. Полиморфизм генов, вовлечённых в регуляцию артериального давления, не различался у коренных и некоренных жителей Архангельской области. Однако частоты встречаемости аллеля 1166C гена *AGTR1* среди коренных и некоренных жителей области были ниже в сравнении с общемировыми данными.

Ключевые слова: артериальное давление; пожилые люди; коренное население; полиморфизм генов.

Как цитировать:

Бебякова Н.А., Печинкина Н.И., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Кудрявцев А.В. Полиморфизм генов, вовлечённых в регуляцию артериального давления, у пожилых жителей Архангельской области // Экология человека. 2024. Т. 31, № 3. С. 233–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

Polymorphism of genes involved in the regulation of blood pressure in elderly residents of the Arkhangelsk region

Natalia A. Bebyakova, Natalya I. Pechinkina, Sergey N. Levitsky, Irina A. Shabalina, Alexander V. Kudryavtsev

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Living in the northern climate is associated with increased cardiovascular stress, which highlights the necessity for the study of candidate genes associated with the risk of cardiovascular diseases in both the native population and newcomers. Polymorphic loci of the renin-angiotensin system, NO-synthase, and endothelin-1 system genes have been identified as contributors to cardiovascular dysfunction and age-related blood pressure shifts. It is therefore crucial to assess the genetic polymorphism in the elderly population.

AIM: To compare frequencies of gene alleles and genotypes involved in blood pressure regulation, including angiotensinogen *AGT* (rs699 and rs4762), angiotensin 2 type 1 receptor *AGTR1* (rs5186), angiotensin converting enzyme *ACE* (rs4646994), endothelial NO synthase *NOS3* and endothelin-1 *EDN1* (rs5370) genes, in the native and non-native elderly population of the Arkhangelsk region.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was conducted in a random sample of Arkhangelsk residents between the ages of 60 and 74 years (N=604, with 36.4% of males). The molecular genetic analysis was conducted to determine the alleles and genotypes of six genes that are involved in blood pressure regulation. The Stata 18.0 software was used to assess the deviations of empirical genotype distributions from the predicted Hardy–Weinberg equilibrium and to compare the empirical distributions between the study groups.

RESULTS: Alleles associated with the risk of cardiovascular diseases were minor in the study population. The genotype frequency distributions for the analyzed genetic variants were consistent with the Hardy–Weinberg principle, with the exception of the T704C variant of the *AGT* gene (rs699) in the native participants. The allele and genotype frequency distributions in the study sample were found to be similar to those reported worldwide and in European Russia. One exception was *AGTR1* gene A1166C frequencies, with their 95% confidence intervals falling below the global level for both native and non-native elderly residents of the Arkhangelsk region. This may suggest that this allele is a selection variant associated with adaptation to the climate of the northern regions.

CONCLUSION: The genetic polymorphism in blood pressure regulation was found to be similar between the native and non-native populations of the Arkhangelsk region. However, the *AGTR1* gene A1166C frequency among the native population and newcomers was found to be lower than that observed globally.

Keywords: blood pressure; elderly; native population; genetic polymorphism.

To cite this article:

Bebyakova NA, Pechinkina NI, Levitsky SN, Shabalina IA, Kudryavtsev AV. Genetic polymorphism in blood pressure regulation among elderly population of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(3):233–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

Received: 02.07.2024

Accepted: 04.10.2024

Published online: 25.10.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

阿尔汉格尔斯克州老年居民中参与调节血压的基因多态性

Natalia A. Bebyakova, Natalya I. Pechinkina, Sergey N. Levitsky, Irina A. Shabalina, Alexander V. Kudryavtsev

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

摘要

背景。北方地区的生活对心血管系统提出了更高的要求，因此有必要研究与心血管疾病风险相关的候选基因，这些基因涉及本地和非本地居民。肾素-血管紧张素系统、NO合酶和内皮素-1系统基因的多态性位点与心血管系统功能异常有关，并随着年龄增长影响血压变化。因此，对老年人群中这些基因的多态性进行评估非常重要。

研究目的。比较阿尔汉格尔斯克州本地和非本地老年居民中与血压调节相关基因的等位基因频率和基因型，包括血管紧张素原AGT基因（rs699和rs4762）、血管紧张素II 1型受体AGTR1基因（rs5186）、血管紧张素转化酶ACE基因（rs4646994）、内皮型NO合酶NOS3基因和内皮素-1 EDN1基因（rs5370）。

材料和方法。本研究为横断面研究，采用随机抽样法选取阿尔汉格尔斯克市60-74岁居民（N=604，其中男性占36.4%）。分子遗传学分析包括六个与血压调节相关基因的等位基因和基因型的检测。基因型分布的观察值与哈迪-温伯格平衡的理论预期值的适配性和组间观察分布的比较在Stata 18.0软件中完成。

结果。在研究人群中，与心血管疾病风险相关的等位基因为次要等位基因。除AGT基因的T704C位点（rs699）在本地居民中外，研究基因位点的基因型频率分布符合哈迪-温伯格平衡。阿尔汉格尔斯克州老年本地和非本地居民的等位基因和基因型频率分布与全球数据和俄罗斯欧洲地区居民数据无显著差异，但AGTR1基因1166C等位基因频率的95%置信区间在本地和非本地老年居民中低于全球水平。这可能表明该等位基因是与北方环境适应相关的选择性变体。

结论。阿尔汉格尔斯克州本地和非本地居民中调节血压的基因多态性没有显著差异。然而，AGTR1基因1166C等位基因的频率在该地区本地和非本地居民中均低于全球数据。

关键词：血压；老年人；本地居民；基因多态性。

引用本文：

Bebyakova NA, Pechinkina NI, Levitsky SN, Shabalina IA, Kudryavtsev AV. 阿尔汉格尔斯克州老年居民中参与调节血压的基因多态性. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(3):233-246. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco633999>

收到: 02.07.2024

接受: 04.10.2024

发布日期: 25.10.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Численность пожилого населения в мире продолжает расти. По прогнозам, темп роста ускорится в ближайшие десятилетия. Такие демографические изменения побуждают адаптировать различные социальные сферы, в том числе здравоохранение [1]. Возраст относится к факторам риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений, прежде всего формирования артериальной гипертензии. Проживание в неблагоприятных климатогеографических условиях предъявляет повышенные требования к функционированию сердечно-сосудистой системы. В северных широтах, в которых расположена Архангельская область, неблагоприятное воздействие оказывают значительные годовые амплитуды колебания температур, особенности фотопериодики, перепады атмосферного давления и другие факторы. Установлено, что в холодное время года у северян изменяется системное артериальное давление (АД), появляется дополнительная нагрузка на сердце [2].

Генофонд популяций формируется в результате исторического развития, социально-экономических факторов и влияния условий окружающей среды. В связи с этим определённый интерес представляют популяции, проживающие в климатических условиях Севера на протяжении ряда поколений в сравнении с пришлым населением региона. На территории Архангельской области были проведены исследования по изучению геномного полиморфизма популяций коренных жителей европеоидной расы [3]. Изучали вариабельность митохондриальной ДНК и ядерного генома, включая варианты отдельных генов: *GSTA1*, *GSTT1*, *TP53*, *DRD2*. Поскольку условия Европейского Севера предъявляют повышенные требования к функционированию сердечно-сосудистой системы, важным представляется изучение распространённости генов-маркеров, связанных с риском развития сердечно-сосудистой патологии у коренных и пришлых жителей региона [3].

Генетические особенности также рассматриваются в качестве факторов риска сердечно-сосудистых нарушений. В частности, полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), NO-синтазы, системы эндотелина-1 связывают с развитием гемодинамических нарушений [4, 5]. Имеются данные о том, что с увеличением возраста появляются особенности влияния полиморфных аллелей генов РАС, гена *NOS3* на показатели АД, пульсовое давление, артериальную жёсткость [6–8].

Большинство популяционных исследований, посвящённых изучению полиморфизма генов, включает разные возрастные группы. С учётом влияния полиморфных генетических маркеров на качество и продолжительность жизни через неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему важным этапом является оценка частотного распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов генов в группе пожилых людей.

Цель исследования. Сравнительный анализ распространённости вариантов аллелей генов, вовлечённых

в регуляцию АД, в популяции пожилых коренных и некоренных жителей Архангельской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С мая по октябрь 2023 г. проведено поперечное исследование с использованием случайной выборки городского населения пожилого возраста. Участников набирали из числа жителей Архангельска, вошедших в 2015–2017 гг. в случайную популяционную выборку исследования «Узнай своё сердце», сформированную на основе обезличенной базы адресов жителей города, предоставленной региональным фондом обязательного медицинского страхования [9]. Для формирования этой выборки отбирали и посещали случайные адреса застрахованных в системе обязательного медицинского страхования, проживающих по ним мужчин и женщин приглашали к участию в исследовании.

В исследовании «Узнай своё сердце» приняли участие 2381 житель Архангельска в возрасте от 35 до 69 лет. Отклик среди приглашённых составил 68%. На основании полученных информированных согласий на предоставление контактных данных и на приглашение к участию в новых исследованиях набор участников настоящего исследования проводили посредством телефонных и почтовых контактов с участниками исследования «Узнай своё сердце» в возрасте 60–74 лет. Основу выборки на 01 апреля 2023 г. составили 982 человека. Согласившиеся приглашались для прохождения обследования на базе консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Критерии исключения: наличие симптомов острых инфекций или обострения хронических заболеваний накануне или непосредственно перед обследованием. Общая численность обследованных — 605 человек. Отклик на участие в исследовании составил 62% от общей численности основы выборки.

В рамках исследования проводили устный опрос, включавший сбор информации о месте рождения участника, месте рождения родителей и родителей каждого из родителей (три поколения). Участников, у которых не менее двух предшествующих поколений со стороны отца и матери родились в Архангельской области, считали коренными жителями. Остальных участников рассматривали как некоренных жителей. Один участник был исключён из анализа по причине отсутствия необходимых сведений для данной классификации.

Цельную кровь участников исследования для анализа ДНК забирали из локтевой вены в вакуумные системы с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Хранение и транспортировку биообразцов в лабораторию осуществляли при соблюдении температурного режима +4 °С. После доставки вакутейнеры с цельной кровью замораживали при -20 °С до проведения молекулярно-генетического исследования.

Молекулярно-генетический анализ включал определение аллелей и генотипов шести генов, вовлечённых в регуляцию АД. Изучали гены, связанные с вазоконстрикцией, детерминирующие синтез ангиотензиногена (*AGT*), рецептора 1 типа ангиотензина 2 (*AGTR1*), эндотелина-1 (*EDN1*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и эндотелиальной NO-синтазы, определяющие синтез вазодилатора — оксида азота. Анализируемые варианты генов (табл. 1) были выбраны на основании литературных данных, включающих метаанализы и оригинальные статьи [10–23]. При отборе вариантов генов учитывали данные собственных исследований, полученные при обследовании молодых уроженцев Архангельской области, в которых было показано, что изучаемые варианты генов способствуют развитию дисбаланса вазоактивных эндотелиальных факторов и могут выступать в качестве генетических факторов формирования вазоконстрикции [24–27].

Анализ частот встречаемости аллелей всех изучаемых полиморфных вариантов генов проводили в сравнении

с общемировыми данными (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) и данными жителей европейской части России проекта по объединению генетической информации между клиническими лабораториями и геномными центрами России RUSeq (<http://ruseq.ru/#/>).

Аналізу подвергали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагентов фирмы «Литех» (Россия). Полиморфизм генов определяли с помощью двух типов реагентов методом ПЦР с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени на амплификаторе LightCycler-96 (Roche, Швейцария/Германия). Для определения полиморфизма генов *AGT* Met235Thr, *AGTR1* A1166C, *ACE* Alu ins/del, *AGT* Thr174Met, *NOS3* C(-786)T в реакционной смеси содержались праймеры, необходимые для амплификации участка, содержащего полиморфизм, и два аллель-специфичных гидролизных зонда, содержащих полиморфный сайт. Зонд, содержащий полиморфизм аллель 1, был мечен флуорофором HEX, аллель 2 — флуорофором FAM.

Таблица 1. Рассматриваемые варианты генов-кандидатов артериальной гипертензии

Table 1. Considered variants of candidate genes for arterial hypertension

Ген The gene	NCBI, dbSNP	Локализация Localization	Полиморфный локус Polymorphic locus	Область изменения в гене (белке) The area of change in the gene (protein)	Аллель, повышающий риск сердечно-сосудистой патологии An allele that increases the risk of cardiovascular disease	Ссылки Links
Ангиотензиногена (<i>AGT</i>) Angiotensinogen (<i>AGT</i>)	rs699	1q42.2	T704C	Кодирующий участок Coding area; Met235Thr	C	[11, 20, 23]
Ангиотензиногена (<i>AGT</i>) Angiotensinogen (<i>AGT</i>)	rs4762	1q42.2	C521T	Кодирующий участок Coding area; Thr174 Met	T	[20, 23]
Рецептора 1 типа ангиотензина 2 (<i>AGTR1</i>) Angiotensin type 2 receptor 1 (<i>AGTR1</i>)	rs5186	3q24	A1166C	3 некодирующая зона 3 non-coding zone	C	[10, 17, 21]
Ангиотензин превращающего фермента (<i>ACE</i>) Angiotensin converting enzyme (<i>ACE</i>)	rs4646994	17q23.3	Инсерция/ делеция в 16 интроне Insertion/ deletion in 16 introns	Интронная область The intron area	D	[7, 10, 14]
Эндотелиальной NO-синтазы (<i>NOS3</i>) Endothelial NO synthase (<i>NOS3</i>)	rs2070744	7q35-36	T(-786)C	Промотер The promoter	C	[12, 13, 22]
Эндотелина-1 (<i>EDN1</i>) Endothelin-1 (<i>EDN1</i>)	rs5370	6p24.1	G596T	Кодирующий участок Coding area; Lys198Asn	T	[15, 16, 18, 19]

Дискриминация аллелей осуществлялась за счёт различной эффективности разрушения Taq-полимеразой полностью и неполностью комплементарного зонда.

С образцом выделенной ДНК для определения полиморфизма гена *EDN1* Lys198Asn (G596T) параллельно проводили две реакции амплификации — с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Для детекции амплифицированного фрагмента ДНК в данном случае использовали интеркалирующий краситель SYBR Green, специфичный к двухцепочечной ДНК.

Результаты лабораторных анализов вводили в электронную базу данных и дублировали на бумажном носителе. Во избежание ошибок результаты ввода впоследствии сверяли с результатами анализов, продублированными в бумажном виде.

Категориальные переменные описывали абсолютными значениями (абс.) и процентными долями (%). Отдельные категориальные переменные, отражающие пространённость изучаемых характеристик в популяции, представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнения частотных распределений изучаемых признаков в анализируемых группах проводили с помощью теста хи-квадрат Пирсона.

Оценка соответствия эмпирического распределения генотипов в группах коренных и некоренных жителей теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (ХВ) и сравнение эмпирических распределений в группах производили в программном обеспечении Stata с использованием команды `genhwsc1`, предложенной J. Cui и соавт. [28, 29]. Данная команда оценивает частоты аллелей и генотипов, коэффициентов неравновесия и соответствующей стандартной ошибки для кододоминантных признаков или данных полностью известных генотипов в исследованиях «случай–контроль». В данном анализе группу коренных жителей рассматривали в качестве группы случаев, группу некоренных — в качестве контрольной. Для генотипической оценки каждой из групп выполнены асимптотические тесты равновесия ХВ, а также тесты ХВ на предмет генотипического распределения случаев при условии, что генотипическое распределение контрольной группы имеет равновесие ХВ, результаты которых отражали различия распределения генотипов в группах коренных и некоренных жителей. Результаты анализа представлены в виде результатов тестов хи-квадрат и отношения правдоподобия.

Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Для анализа данных использовали Stata 18.0 (Stata Corp, USA, Texas, College Station).

От всех участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, форма которого была подготовлена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрена локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 03/04–23 от 26.04.2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируемая выборка ($n=604$) включала 384 (63,6%) женщины и 220 (36,4%) мужчин. Все участники исследования принадлежали к европеоидной расе, проживали на территории Архангельской области более 10 лет. Жители, предки которых не менее двух предшествующих поколений со стороны отца и матери родились в Архангельской области, были определены в группу коренных — 200 (33,1%) человек, остальные участники были отнесены в группу некоренных жителей — 404 (66,9%) человека.

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа абсолютных показателей частот встречаемости референсных и вариативных аллелей изучаемых генов и генотипов.

Исследование частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров изученных генов показало, что в популяции коренного и некоренного пожилого населения Архангельской области эмпирическое распределение генотипов соответствовало теоретически ожидаемому при равновесии ХВ ($p > 0,05$), за исключением локуса *AGT* (rs699), для которого отмечалось несоответствие закону ХВ, связанное с увеличением гетерозиготности: выявлено увеличение фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической на 14,7% (с 99,4 до 114,0); $p=0,037$.

Сравнительный анализ частот встречаемости аллелей полиморфных локусов генов популяции жителей Архангельской области в сравнении с общемировыми данными [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>] и популяций жителей Европейской России [<http://ruseq.ru/#/>] представлен в табл. 3.

Установлено, что частоты аллелей полиморфных маркеров изучаемых генов в исследовании не отличались от мировых данных и данных по европейским популяциям, кроме аллеля 1166С гена *AGTR1*. В группе коренных жителей Архангельской области частота встречаемости данного аллеля составила 0,208 (95% ДИ: 0,169–0,251), что ниже средних общемировых показателей (0,275) и показателей жителей Европейской России (0,256). В группе некоренных жителей также наблюдалось снижение частоты встречаемости аллеля 1166С гена *AGTR1* (0,234; 95% ДИ: 0,205–0,265) по сравнению с общемировыми показателями (0,275).

Сравнительный анализ частот аллелей изучаемых полиморфных локусов генов в группах коренных и некоренных жителей пожилого возраста, проживающих на территории Архангельской области, также не выявил статистически значимых различий в распространении аллелей, связанных с повышением АД (табл. 4).

Аналогичные результаты показал и сравнительный анализ частот встречаемости генотипов в группах коренного и некоренного населения пожилых людей Архангельской области (см. табл. 4).

Было выявлено, что аллели, увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, являлись

Таблица 2. Абсолютные частоты встречаемости гомозигот по референсному и вариативному аллелю, гетерозигот, ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность среди коренных и некоренных жителей Архангельской области 60–74 лет

Table 2. Absolute frequencies of homozygotes for the reference and variant alleles, heterozygotes, expected and observed heterozygosity among the indigenous and non-indigenous residents of Arkhangelsk region aged 60–74 years

Группа жителей области A group of residents of the region	<i>n</i>	Гомозиготы (референсный аллель), абс. Homozygotes (reference allele), abs.	Гетеро- зиготы, абс. Hetero- zygotes, abs.	Гомозиготы (вариативный аллель), абс. Homozygotes (variable allele), abs.	Референсный аллель, абс. The reference allele, abs.	Вариативный аллель, абс. The variable allele, abs.	Ожидаемая гетеро- зиготность, абс. Expected hetero- zygosity, abs.	Наблюдаемая гетеро- зиготность, абс. Observed hetero- zygosity, abs.	Тест на равно- весие ХВ, <i>p</i> The HW, <i>p</i> equilibrium test	Различие генотипов у коренных и некоренных жителей АО, <i>p</i> * The difference in genotypes between indigenous and non- indigenous residents of AO, <i>p</i> *
AGT (rs699)										
Коренные Indigenous	200	51	114	35	216	184	99,4	114,0	0,037	0,103
Некоренные Non-indigenous	404	113	200	91	426	382	201,4	200,0	0,889	
AGT (rs4762)										
Коренные Indigenous	200	150	44	6	344	56	48,2	44,0	0,246	0,409
Некоренные Non-indigenous	404	309	88	7	706	102	89,1	88,0	0,802	
AGTR1 (rs5186)										
Коренные Indigenous	200	130	57	13	317	83	65,8	57,0	0,069	0,111
Некоренные Non-indigenous	404	239	141	24	619	189	144,8	141,0	0,601	
ACE (rs4646994)										
Коренные Indigenous	200	50	85	65	215**	185***	99,0	85,0	0,040	0,083
Некоренные Non-indigenous	404	106	183	115	413**	395***	201,0	183,0	0,060	
EDN1 (rs5370)										
Коренные Indigenous	200	123	68	9	314	86	67,5	68,0	0,918	0,808
Некоренные Non-indigenous	404	237	147	20	621	187	143,7	147,0	0,645	
NOS3 (rs2070744)										
Коренные Indigenous	200	28	88	84	144	256	92,2	88,0	0,520	0,507
Некоренные Non-indigenous	404	51	166	187	268	540	179,1	166,0	0,140	

* Тест Харди–Вайнберга (ХВ) на предмет генотипического распределения коренных жителей при условии, что генотипическое распределение группы некоренных жителей имеет равновесие ХВ; ** аллель I для гена ACE; *** аллель D для гена ACE.

* Hardy–Weinberg test (HW) for the genotypic distribution of indigenous people, provided that the genotypic distribution of a group of non-indigenous people has an equilibrium of HW; ** allele I for the ACE gene; *** allele D for the ACE gene.

Таблица 3. Распределение аллелей полиморфных маркеров генов-кандидатов, вовлечённых в регуляцию артериального давления, у коренных и некоренных жителей Архангельской области 60–74 лет в сравнении с общемировыми данными и данными по европейской части России

Table 3. Allele distributions of polymorphic markers of candidate genes involved in blood pressure regulation in indigenous and non-indigenous residents of the Arkhangelsk region aged 60–74 years, in comparison with global data and data for the European part of Russia

Ген The gene	Аллель The allele	Коренные жители Indigenous people	Некоренные жители Non-indigenous people	Общемировые данные Global data	Жители Европейской России Residents of European Russia
		Пропорция (95% ДИ) Proportion (95% CI)		Пропорция Proportion	
<i>AGT</i> (rs699)	T	0,540 (0,490–0,590)	0,527 (0,492–0,562)	0,545	0,508
	C	0,460 (0,410–0,510)	0,473 (0,438–0,508)	0,455	0,492
<i>AGTR1</i> (rs5186)	A	0,793 (0,750–0,831)	0,766 (0,735–0,795)	0,725	0,744
	C	0,208 (0,169–0,251)	0,234 (0,205–0,265)	0,275	0,256
<i>ACE</i> rs4646994	I	0,538 (0,487–0,587)	0,511 (0,476–0,546)	Нет данных No data available	Нет данных No data available
	D	0,463 (0,413–0,513)	0,489 (0,454–0,524)		
<i>AGT</i> (rs4762)	C	0,860 (0,822–0,892)	0,874 (0,849–0,896)	0,879	0,842
	T	0,140 (0,108–0,178)	0,126 (0,104–0,151)	0,121	0,158
<i>NOS3</i> (rs2070744)	C	0,360 (0,313–0,409)	0,332 (0,299–0,365)	0,349	0,382
	T	0,640 (0,591–0,687)	0,668 (0,635–0,701)	0,651	0,619
<i>EDN1</i> (rs5370)	G	0,785 (0,741–0,824)	0,769 (0,738–0,797)	0,781	0,810
	T	0,215 (0,176–0,259)	0,231 (0,203–0,262)	0,219	0,190

минорными для вариантов генов *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *NOS3* (rs2070744) и *EDN1* (rs5370). Гомозиготы по данным аллелям, участвующим в формировании сердечно-сосудистой патологии, встречались значительно реже остальных вариантов. Исключение составили аллель 704C гена *AGT* (rs699), который встречался с частотой 47,3% у некоренных и 46,0% у коренных жителей, и аллель D гена *ACE* (48,9% у некоренных жителей и 46,3% у коренных).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время увеличивается число работ, посвящённых изучению особенностей частоты функционально-значимых вариантов генов в различных популяциях. Однако на сегодняшний день имеется сравнительно мало

исследований полиморфизма генов в различных возрастных группах. Такого рода исследования могут дать важные данные о роли и функциях того или иного гена в формировании функционального статуса организма человека на определённом этапе жизни. Особый интерес представляет пожилой возраст, так как в настоящее время растёт численность пожилого населения в мире, встаёт вопрос об увеличении периода активного долголетия для каждого человека.

В условиях Севера наиболее сильное напряжение испытывает сердечно-сосудистая система. Это связано с увеличением энергетических затрат организма, повышением тонуса периферических сосудов [30]. Сердечно-сосудистая система, обеспечивая адекватное кровоснабжение всех органов и тканей, является важным фактором, влияющим на качество жизни. Патология

Таблица 4. Распределение аллелей генов *AGT* (rs699), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs4646994), *AGT* (rs4762), *NOS3* (rs2070744), *EDN1* (rs5370) и генотипов у некоренных и коренных жителей Архангельской области 60–74 лет

Table 4. Allele distributions for genes *AGT* (rs699), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs4646994), *AGT* (rs4762), *NOS3* (rs2070744), *EDN1* (rs5370) and genotypes in the non-indigenous and indigenous residents of Arkhangelsk region aged 60–74 years

Полиморфизм/аллель/генотип Polymorphism/allele/genotype	Некоренное население Non-indigenous population	Коренное население The indigenous population	Различия генотипов, p^* Differences in genotypes, p^*	Различия частот аллелей, p^* Differences in allele frequencies, p^*
	Пропорции, % Proportions, %			
<i>AGT</i> (rs699)			0,186	0,676
T	52,7	54,0		
C	47,3	46,0		
TT	28,0	25,5		
TC	49,5	57,0		
CC	22,5	17,5		
<i>AGTR1</i> (rs5186)			0,288	0,302
A	76,6	79,3		
C	23,4	20,7		
AA	59,3	65,0		
AC	34,9	28,5		
CC	5,9	6,5		
<i>ACE</i> (rs4646994)			0,593	0,541
D	48,9	46,3		
I	51,1	53,8		
DD	26,2	25,0		
ID	45,3	42,5		
II	28,5	32,5		
<i>AGT</i> (rs4762)			0,595	0,505
C	87,4	86,0		
T	12,6	14,0		
CC	76,5	75,0		
TC	21,8	22,0		
TT	1,7	3,0		
<i>NOS3</i> (rs2070744)			0,603	0,663
C	33,2	36,0		
T	66,8	64,0		
CC	12,6	14,0		
TC	41,1	44,0		
TT	46,3	42,0		
<i>EDN1</i> (rs5370)			0,798	0,521
G	76,9	78,50		
T	23,1	215,0		
GG	58,7	61,5		
GT	36,4	34,0		
TT	4,9	4,5		

* Тест хи-квадрат Пирсона.

* Pearson χ -square test.

сердечно-сосудистой системы — это результат сочетанного взаимодействия социальных, экологических и генетических факторов. Выявлены варианты генов, определяющих синтез вазоактивных факторов и влияющих на формирование сердечно-сосудистой патологии. Среди этих вариантов генов активно изучаются гены ренин-ангиотензиновой системы: это гены ангиотензиногена *AGT* (rs699 и rs4762), рецептора 1-го типа ангиотензина 2 *AGTR1* (rs5186), ангиотензин-превращающего фермента

ACE (rs4646994), а также ген эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* (rs2070744) и эндотелина-1 *EDN1* (rs5370).

Популяционное исследование, в котором приняли участие люди в возрасте 55 лет и старше, показало, что у лиц с аллелем D гена *ACE* наблюдались более высокие средние значения систолического и пульсового давления, чем у лиц с аллелем I [7]. В другом исследовании [8] авторы показали, что полиморфизм I/D гена *ACE* модулирует изменения систолического и диастолического

АД с возрастом. В популяции японцев было установлено, что полиморфизм T(-786)C гена *NOS3* был связан с артериальной жёсткостью и сопровождался её возрастными и половыми различиями. В частности, аллель С значимо связан с более высокой скоростью пульсовой волны у женщин в возрасте 65 лет и старше [6]. В метаанализе, включающем 17 статей с более чем 8000 участников, показаны сильные корреляционные связи полиморфизма гена *END1* (rs5370) с риском развития артериальной гипертензии [31], аналогичные взаимосвязи получены и при изучении полиморфизмов PAC [32].

В связи с вышеизложенным изучение частот распределения вариантов нуклеотидной последовательности генов, вовлечённых в регуляцию АД у пожилых жителей Архангельской области, является актуальным.

В исследуемой популяции коренного и некоренного пожилого населения Архангельской области эмпирическое распределение генотипов вариантов генов *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *NOS3* (rs2070744) и *EDN1* (rs5370) соответствовало теоретически ожидаемому при равновесии ХВ. Однако по локусу *AGT* (rs699) у коренных жителей отмечалось несоответствие закону ХВ, связанное с увеличением фактической гетерозиготности.

Выявлено, что аллели, увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, являлись минорными для вариантов генов *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *NOS3* (rs2070744) и *EDN1* (rs5370). Гомозиготы по данным аллелям, участвующим в формировании сердечно-сосудистой патологии, встречались значительно реже остальных вариантов, за исключением аллеля 704С гена *AGT* (rs699) и аллеля D гена *ACE*. Подобные данные были получены в исследовании А.С. Глотова и соавт. [33], по данным которых частота гетерозиготного генотипа TC гена *AGT* (rs699) у лиц пожилого возраста Северо-Западного региона России встречалась в 2 раза чаще по сравнению с группой в возрасте 18–45 лет. Также выявлено увеличение частоты генотипа ID гена *ACE* у лиц пожилого возраста. Авторы считают, что гетерозиготность *AGT* и *ACE* можно рассматривать как наследственный фактор, ассоциированный с долгожительством. Вероятно, несоответствие эмпирического распределения генотипов по варианту rs699 гена *AGT* теоретически ожидаемому по закону ХВ, связанное с увеличением гетерозиготности у коренных жителей Архангельской области, можно рассматривать как вариант адаптации к условиям Севера.

Сравнительный анализ распределения частот вариантов изучаемых генов *AGT* (rs699 и rs4762), *NOS3* (rs2070744) и *EDN1* (rs5370) у пожилых жителей Архангельской области не выявил отличий от мировых данных и данных по европейским популяциям России, которые включают людей разного возраста.

В исследовании выявлено, что частота аллеля 1166С гена *AGTR1* в группе коренных жителей Архангельской области была ниже средних общемировых показателей и показателей жителей Европейской России. В группе

некоренных жителей также наблюдалось снижение частоты встречаемости аллеля 1166С гена *AGTR1* по сравнению с общемировыми показателями. Вероятно, данный аллель является вариантом отбора, связанным с адаптацией к северным условиям. Снижение частоты аллеля 1166С по сравнению с европейскими популяциями выявлено и при исследовании уроженцев Архангельской области в возрасте 18–20 лет. Генотип CC у них сочетался с дисбалансом вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону констрикторных и формированием ряда гемодинамических факторов сердечно-сосудистого риска [25]. Исследование небольшой группы малочисленного аборигенного населения Крайнего Севера Якутии (эвены и эвенки) не выявило ни одного человека с генотипом CC по варианту гена *AGTR1* (rs5186) [34].

Достоинством проведённого исследования является обследование случайной популяционной выборки, результаты которого могут быть обобщены на жителей Архангельска в возрасте 60–74 лет. С другой стороны, ограниченность выборки жителями Архангельска позволяет обобщать результаты на более широкие территории Севера России только с учётом предположения об отсутствии существенных отличий пожилых жителей Архангельска от такового у пожилых жителей других северных регионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой популяции коренного и некоренного пожилого населения Архангельской области эмпирическое распределение генотипов соответствовало теоретически ожидаемому при равновесии ХВ. Однако по локусу *AGT* (rs699) отмечалось несоответствие закону ХВ, связанное с увеличением фактической гетерозиготности.

Не выявлены различия в частотах аллелей и генотипов у жителей Европейского Севера России, предки которых родились и проживали в течение не менее трёх поколений в Архангельской области, и жителей, которые проживали в данных условиях не менее 10 лет, что свидетельствует об отсутствии элиминации мутантных аллелей изучаемых вариантов генов из популяции при проживании в условиях Европейского Севера.

Установлено, что аллели, увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, являются минорными. Исключение составили аллель 704С гена *AGT* (rs699) и аллель D гена *ACE*, частота встречаемости которых была сопоставима с частотой распространённости дикого аллеля. Характерна высокая частота гетерозигот по данным маркерам.

Сравнение данных пожилых людей, проживающих в Архангельской области, с общемировыми данными и с данными по популяции европейской части России не выявило различий в частоте встречаемости аллелей изучаемых генов, за исключением аллеля 1166С гена *AGTR1*, который встречался реже в сравнении с общемировыми данными как у коренных, так и некоренных

жителей Архангельской области, а у коренных также реже, чем у жителей европейской части России. Это, вероятно, связано с давлением дискомфортных экологических факторов Севера, то есть снижение мутантных аллелей данного варианта гена является фактором адаптации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.А. Бебякова — общая концепция статьи, сбор и анализ литературных источников, написание разделов «Обсуждение» и «Заключение», редактирование статьи; Н.И. Печинкина — выполнение молекулярно-генетических анализов, описание материалов и методов; С.Н. Левицкий — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и описание разделов «Результаты» и «Обсуждение»; И.А. Шабалина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание введения; А.В. Кудрявцев — общая концепция статьи, статистический анализ данных, описание материалов и методов, редактирование статьи, руководство научным коллективом. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20017 (<https://rscf.ru/project/23-15-20017/>).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. N.A. Bebyakova — general concept of the article, collection and analysis of literary sources, writing the discussion section and the conclusion, editing the article; N.I. Pechinkina — performing molecular genetic analyses, writing the materials and methods section; S.N. Levitsky — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article for the results and discussion section; I.A. Shabalina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing the introduction; A.V. Kudryavtsev — general concept of the article, statistical data analysis, description of materials and methods, editing the article, leading the research team. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The study was supported by a grant of Russian Science Foundation No. 23-15-20017 (<https://rscf.ru/project/23-15-20017/>).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. 2023. Т. 69, № 5. С. 45–54. EDN: GOBPLP doi: 10.14341/probl13278
2. Дерновой Б.Ф. Функциональный ответ сердечно-сосудистой системы северян на холодовую пробу в контрастные по температуре сезоны года // Экология человека. 2016. Т. 23, № 10. С. 31–36. EDN: WQSICD doi: 10.33396/1728-0869-2016-10-31-36
3. Лимборская С.А., Вербенко Д.А., Хрунин А.В., и др. Этническая геномика: анализ геномного полиморфизма популяций Архангельской области // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2011. № 3. С. 100–119. EDN: OOFHVD
4. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // Curr Clin Pharmacol. 2016. Vol. 11, N 3. P. 191–210. doi: 10.2174/1574884711666160701000900
5. Pal G.K., Adithan C., Umamaheswaran G., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives // J Am Soc Hypertens. 2016. Vol. 10, N 11. P. 865–872. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001
6. Hashimoto M., Miyai N., Hattori S., et al. Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan // Environ Health Prev Med. 2016. Vol. 21, N 4. P. 274–282. doi: 10.1007/s12199-016-0527-1
7. Mattace-Raso F.U., Sie M.P., van der Cammen T.J., et al. Insertion/deletion gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and blood pressure changes in older adults. The Rotterdam study // J Hum Hypertens. 2007. Vol. 21, N 9. P. 736–740. doi: 10.1038/sj.jhh.1002229
8. Rudnichi A., Safar M.E., Lajemi M., Benetos A. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes in systolic and diastolic blood pressure in subjects with hypertension // Am J Hypertens. 2004. Vol. 17, N 4. P. 321–327. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003
9. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A., et al. Know your heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18 // Wellcome Open Res. 2018. Vol. 3. P. 67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
10. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № S1. С. 35–40. EDN: SCHTRS doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
11. Муженя Д.В. Патфизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечно-сосудистой системы (БСС) // Вестник АГУ. Серия естественно-математических и технических наук. 2011. № 3. С. 69–81. EDN: OQRJEJ

12. Augeri A.L., Tsongalis G.J., Van Heest J.L., et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204, N 2. P. 28–34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.015
13. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // *Am J Epidemiol*. 2006. Vol. 164, N 10. P. 921–935. doi: 10.1093/aje/kwj302
14. Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study // *Eur J Med Res*. 2015. Vol. 20, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9
15. Ebrahimi N., Asadikaram G., Mohammadi A., et al. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis // *Arch Med Sci*. 2019. Vol. 17, N 3. P. 613–620. doi: 10.5114/aoms.2019.86770
16. Fatima I., Ihsan H., Masoud M.S., et al. Screening of drug candidates against Endothelin-1 to treat hypertension using computational based approaches: Molecular docking and dynamics simulation // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 8. P. 0269739. doi: 10.1371/journal.pone.0269739
17. Jaźwiec P., Gać P., Chaszczewska-Markowska M., et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography // *Respir Physiol Neurobiol*. 2018. Vol. 254. P. 10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
18. Kanai S.M., Clouthier D.E. Endothelin signaling in development // *Development*. 2023. Vol. 150, N 24. P. 201786. doi: 10.1242/dev.201786
19. Aslan O., Gurger M., Atescelik M., et al. Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke // *Biomedical Research*. 2017. Vol. 28, N 2. P. 750–754.
20. Park H.K., Kim M.C., Kim S.M., Jo D.J. Assess men of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
21. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M., et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the *AGTR1* 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes // *Am J Hum Genet*. 2007. Vol. 81, N 2. P. 405–413. doi: 10.1086/519979
22. Xie X., Shi X., Xun X., Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects // *Clin Exp Hypertens*. 2017. Vol. 39, N 2. P. 175–182. doi: 10.1080/10641963.2016.1235177
23. Yao R., Du Y.Y., Zhang Y.Z., et al. Association between G-217A polymorphism in the *AGT* gene and essential hypertension: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N 2. P. 5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
24. Бебякова Н.А., Куба А.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Взаимосвязь эстрадиола и вазоактивных факторов у женщин с вариантом rs2070744 в гене эндотелиальной NO-синтазы // *Якутский медицинский журнал*. 2022. № 1. С. 8–10. EDN: IQQTAX doi: 10.25789/УМЖ.2022.77.02
25. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А., Шабалина И.А. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера // *Журнал медико-биологических исследований*. 2019. Т. 7, № 4. С. 371–380. EDN: NLNZNK doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.37
26. Бебякова Н.А., Первухина О.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор риска развития дисбаланса вазоактивных факторов // *Экология человека*. 2020. Т. 27, № 10. С. 4–9. EDN: LWFSHN doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9
27. Левицкий С.Н., Сумарокова А.В., Курочкина Е.Л., Бебякова Н.А. Анализ этнических особенностей полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021. № 6. С. 26–30. EDN: ACDDLY doi: 10.37882/2223-2966.2021.06.25
28. Cui J. GENHWCCI: Stata module to calculate Hardy-Weinberg equilibrium test in case-control studies. 2004. Statistical Software Components S437101. Boston College Department of Economics. Режим доступа: <https://www.gnu.org/licenses/gpl-3.0.txt>. Дата обращения: 12.04.2024.
29. Shim S., Kim J., Jung W., et al. Meta-analysis for genome-wide association studies using case-control design: application and practice // *Epidemiol Health*. 2016. Vol. 38. P. e2016058. doi: 10.4178/epih.e2016058
30. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка степени напряжения функционального состояния организма человека при различных сроках адаптации к условиям севера // *Экология человека*. 2021. Т. 28, № 7. С. 12–17. EDN: YEUBYQ doi: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17
31. Jiao Y.R., Wang W., Lei P.C., et al. 5-*HIT*, *BMP2*, *EDN1*, *ENG*, *KCNA5* gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis // *Gene*. 2019. Vol. 680. P. 34–42. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.020
32. Mocan O., Rădulescu D., Buzdugan E., et al. Association between polymorphisms of genes involved in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension // *Biomed Rep*. 2021. Vol. 15, N 4. P. 80. doi: 10.3892/br.2021.1456
33. Глотов А.С., Глотов О.С., Москаленко М.В., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в популяции Северо-Западного региона России, у атлетов и у долгожителей // *Экологическая генетика*. 2004. Т. 2, № 4. С. 40–43. EDN: HUWATV doi: 10.17816/ecogen2440-43
34. Комзин К.В. Полиморфизмы генов, вовлечённых в регуляцию артериального давления у различных этнических групп жителей крайнего севера Якутии, страдающих артериальной гипертензией // *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019. № 4. С. 5–12. EDN: GQEQRK doi: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733

REFERENCES

1. Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, et al. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):45–54. EDN: GOBPLP doi: 10.14341/probl13278
2. Dernovoy BF. Functional response of the cardiovascular system of northerners to cold test in temperature contrast year seasons. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(10):31–36. EDN: WQSICD doi: 10.33396/1728-0869-2016-10-31-36
3. Limborskaya SA, Verbenko DA, Khrunin AV, et al. Ethnic genomics: analysis of genomic polymorphism of populations of the Arkhangelsk region. *Lomonosov Journal of Anthropology (Moscow University Anthropology Bulletin)*. 2011;(3):100–119. EDN: OOFHDV
4. Ahmed M, Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(3):191–210. doi: 10.2174/1574884711666160701000900
5. Pal GK, Adithan C, Umamaheswaran G, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):865–872. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001
6. Hashimoto M, Miyai N, Hattori S, et al. Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2016;21(4):274–282. doi: 10.1007/s12199-016-0527-1
7. Mattace-Raso FU, Sie MP, van der Cammen TJ, et al. Insertion/deletion gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and blood pressure changes in older adults. The Rotterdam study. *J Hum Hypertens*. 2007;21(9):736–740. doi: 10.1038/sj.jhh.1002229
8. Rudnichi A, Safar ME, Lajemi M, Benetos A. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes in systolic and diastolic blood pressure in subjects with hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(4):321–327. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003
9. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev A, et al. Know your heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18. *Wellcome Open Res*. 2018;3:67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
10. Elkina AY, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):35–40. EDN: SCHTRS doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
11. Muzhenya DV. Pathophysiological role and the prognostic importance of the angiotensinogen (AGT) gene M235T polymorphism at illnesses of a heart continuum. *The Bulletin of the Adyge State University. Series: Natural-Mathematical and Technical Sciences*. 2011;(3):69–81. EDN: OQRJEJ
12. Augeri AL, Tsongalis GJ, Van Heest JL, et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):28–34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.015
13. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):921–935. doi: 10.1093/aje/kwj302
14. Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9
15. Ebrahimi N, Asadikaram G, Mohammadi A, et al. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis. *Arch Med Sci*. 2019;17(3):613–620. doi: 10.5114/aoms.2019.86770
16. Fatima I, Ihsan H, Masoud MS, et al. Screening of drug candidates against Endothelin-1 to treat hypertension using computational based approaches: Molecular docking and dynamics simulation. *PLoS One*. 2022;17(8):0269739. doi: 10.1371/journal.pone.0269739
17. Jaźwiec P, Gać P, Chaszczewska-Markowska M, et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;254:10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
18. Kanai SM, Clouthier DE. Endothelin signaling in development. *Development*. 2023;150(24):201786. doi: 10.1242/dev.201786
19. Aslan O, Gurger M, Atescelik M, et al. Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke. *Biomedical Research*. 2017;28(2):750–754.
20. Park HK, Kim MC, Kim SM, Jo DJ. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5(1):343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
21. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2007;81(2):405–413. doi: 10.1086/519979
22. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):175–182. doi: 10.1080/10641963.2016.1235177
23. Yao R, Du YY, Zhang YZ, et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
24. Bebyakova NA, Kuba AA, Fadeeva NA, Khromova AV. Interaction of oestradiol and vasoactive factors in women with rs2070744 polymorphism of endothelial NO-synthase gene. *Yakut Medical Journal*. 2022;(1):8–11. EDN: IQQTAX doi: 10.25789/YMJ.2022.77.02
25. Bebyakova NA, Levitskiy SN, Pervukhina OA, Shabalina IA. The Role of the A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Receptor Type 1 (AGT2R1) Gene in the Formation of Cardiovascular Risk Factors in Young Men and Women Living in the European North of Russia. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):371–380. EDN: NLNZNK doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371

26. Bebyakova NA, Pervukhina OA, Fadeeva NA, Khromova AV. Polymorphism of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* genes as a risk factor for imbalance in vasoactive factors. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2020;27(10):4–9. EDN: LWFSHN
doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9
27. Levitsky SN, Sumarokova AV, Kurochkina EL, Bebyakova NA. Analysis of ethnic features of Lys198Asn polymorphism of the endothelin-1 gene. *Modern Science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;(6):26–30. EDN: ACDDLJ doi: 10.37882/2223-2966.2021.06.25
28. Cui J. GENHWCCI: Stata module to calculate Hardy-Weinberg equilibrium test in case-control studies. 2004. Statistical Software Components S437101. Boston College Department of Economics [cited 12 Apr 2024]. Available from: <https://www.gnu.org/licenses/gpl-3.0.txt>
29. Shim S, Kim J, Jung W, et al. Meta-analysis for genome-wide association studies using case-control design: application and practice. *Epidemiol Health*. 2016;38:2016058.
doi: 10.4178/epih.e2016058
30. Averyanova VV, Vdovenko SI. Human physiological conditions at different stages of adaptation to the high north. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(7):12–17. EDN: YEUBYQ
doi: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17
31. Jiao YR, Wang W, Lei PC, et al. *5-HTT*, *BMP2*, *EDN1*, *ENG*, *KCNA5* gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene*. 2019;680:34–42. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.020
32. Mocan O, Rădulescu D, Buzdugan E, et al. Association between polymorphisms of genes involved in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension. *Biomed Rep*. 2021;15(4):80. doi: 10.3892/br.2021.1456
33. Glotov AS, Glotov OS, Moskalenko MV, et al. Analysis of genes polymorphisms of renin-angiotensin systems in population, athletes and elderly people. *Ecological Genetics*. 2004;2(4):40–43. EDN: HUWATV doi: 10.17816/ecogen2440-43
34. Комзин КВ. Polymorphisms of genes involved in the regulation of arterial pressure in various ethnic groups of residents of the high far North of Yakutia suffering from with arterial hypertension. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(4):5–12. EDN: GQEGRK
doi: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733

ОБ АВТОРАХ

***Левицкий Сергей Николаевич**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 163069, Архангельск, Троицкий пр., 51;
ORCID: 0000-0003-2588-620X;
eLibrary SPIN: 9846-7867;
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Бебякова Наталья Александровна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

Печинкина Наталья Игоревна, младший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0001-9066-5687;
eLibrary SPIN: 5164-4187;
e-mail: belova-8@mail.ru

Шабалина Ирина Алексеевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9425-3882;
eLibrary SPIN: 8015-5230;
e-mail: ira_sha@mail.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич, PhD;
ORCID: 0000-0001-8902-8947;
eLibrary SPIN: 9296-2930;
e-mail: ispha09@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Sergey N. Levitsky**, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
address: 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia
ORCID: 0000-0003-2588-620X;
eLibrary SPIN: 9846-7867;
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Natalia A. Bebyakova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

Natalya I. Pechinkina, Junior Research Associate;
ORCID: 0000-0001-9066-5687;
eLibrary SPIN: 5164-4187;
e-mail: belova-8@mail.ru

Irina A. Shabalina, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9425-3882;
eLibrary SPIN: 8015-5230;
e-mail: ira_sha@mail.ru

Alexander V. Kudryavtsev, PhD;
ORCID: 0000-0001-8902-8947;
eLibrary SPIN: 9296-2930;
e-mail: ispha09@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author