

# АНАЛИЗ ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА –1

## ANALYSIS OF ETHNIC FEATURES OF POLYMORPHISM LYS198ASN ENDOTHELIN –1 GENE

**S. Levitsky**  
**A. Sumarokova**  
**E. Kurochkina**  
**N. Bebyakova**

*Summary.* In this study, the materials on the frequency of occurrence of the endothelin-1(EDN1) polymorphic variant Lys198Asn (rs5370) in various populations and ethnic groups of Russia and the world was conducted. Analysis of Russian and foreign publications, as well as the Allele Frequency Database, showed that the distribution of allele frequencies and genotypes of the EDN1 gene by the Lys198Asn polymorphism in practically healthy individuals in different populations of the world varies significantly. The highest frequency of the mutant T allele is recorded in Asian populations, and the lowest — in the populations of South and North America, the average values of the T allele were found in all the studied European populations and in some African populations. In most of the studied populations of Russia, the frequency of this allele was 0.21, both among Russians and among other ethnic groups, and was close to European indicators. The available data on the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and its influence on the formation of cardiovascular pathology are few, and was conducted on small groups of subjects, which indicates the need for further study of this polymorphism in large cohorts of subjects, taking into account ethnic characteristics.

*Keywords:* ethnic genomics, single nucleotide substitutions (SNP), cardiovascular diseases, EDN1 gene polymorphism, allele, genetic marker.

**Левицкий Сергей Николаевич**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Северный  
государственный медицинский университет»  
(г. Архангельск)  
sergeylevitski@yandex.ru

**Сумарокова Алина Владимировна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Северный  
государственный медицинский университет»  
(г. Архангельск)  
arh.alina@gmail.com

**Курочкина Екатерина Леонидовна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Северный  
государственный медицинский университет»  
(г. Архангельск)  
zhibort71@yandex.ru

**Бебякова Наталья Александровна**

Д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный  
государственный медицинский университет»  
(г. Архангельск)  
nbebyakova@mail.ru

*Аннотация.* В статье представлены материалы по частоте встречаемости полиморфного варианта гена эндотелина –1 (EDN1) Lys198Asn (5665G>T), rs5370 в различных популяциях и этнических группах России и мира. Анализ российских и зарубежных публикаций, а также базы данных аллельных частот The Allele Frequency Database, показал, что частота аллелей и генотипов полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 у практически здоровых лиц в разных популяциях мира значительно варьирует. Наибольшая частота мутантного аллеля T регистрируется в азиатских популяциях, а наименьшая — в популяциях Южной и Северной Америки, средние значения аллеля T выявлены во всех изученных европейских популяциях и в некоторых африканских популяциях. В большинстве изученных популяций России частота данного аллеля составила 0,21, как среди русских, так и среди других этнических групп, и была близка к европейским показателям. Имеющиеся на сегодняшний день данные, по полиморфизму Lys198Asn гена EDN1 и его влияние на формирование сердечно — сосудистой патологии, являются немногочисленными и проведены на небольших группах обследуемых, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного полиморфизма на больших когортах исследуемых с учетом этнических особенностей.

*Ключевые слова:* этническая геномика, однонуклеотидные замены (SNP), сердечно-сосудистые заболевания, полиморфизм гена EDN1, аллель, генетический маркер.

**Р**аспределение частот аллелей и генотипов отдельных популяций и этнических групп населения имеет важное значение не только в изучении происхождения и миграции народов, но и в изучении наследственной предрасположенности людей к мультифакторным заболеваниям (МФЗ). В случае МФЗ, проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции. Генотип, преобладающий в одной популяции, может оказаться минорным в другой. Это показывает, что исследования для каждой популяции и этнической группы является актуальным и значимым.

Большую группу МФЗ составляют сердечно — сосудистые заболевания (ССЗ), которые в общей структуре заболеваемости по России составляют 18,8% и первое место среди причин смертности взрослого населения [1]. Это определяет важность ранней профилактики болезней системы кровообращения не только с учетом индивидуальных физиологических особенностей человека, но и генетических, и этнических характеристик.

Изучение генома человека в различных популяционных исследованиях и проектах («Геном человека», «1000 геномов», TSC, HGP и др.) позволило определить генетическую вариабельность вида *Homo sapiens*, и не малый вклад однонуклеотидных замен (SNP) в генетический полиморфизм популяций. В качестве молекулярно — генетических факторов риска развития патологии сердечно — сосудистой системы рассматриваются гены, кодирующие эндотелиальные факторы и регулирующие сосудистый тонус (гены NO-синтаз, EDN1, ангиотензиногена и др.); гены, регулирующие метаболизм и транспорт липидов; гены, кодирующие элементы системы антиоксидантной защиты и участвующие в регуляции метаболизма [2, 3]. Установлено, что существуют различия в распределении аллельного полиморфизма генов в зависимости от популяционной и этнической принадлежности [4, 5]. Поэтому немаловажно изучить распространенность нежелательных аллелей в разных этносах и популяциях для выявления групп риска уже непосредственно с генетической точки зрения.

Развитие и прогрессирование ССЗ связано со многими факторами, в том числе с функцией эндотелия [6]. Эндотелиоциты секретируют биологические активные вещества, которые по механизму действия являются либо констрикторами, либо дилататорами. Самым известным фактором из семейства эндотелинов, обеспечивающим нормальную работу сердечно — сосудистой системы, является EDN1.

Образование EDN1 в организме происходит в эндотелиальных клетках на поверхности и внутри клеточ-

ной мембраны, а также на поверхности лежащих рядом гладко — мышечных клеток (ГМК) из неактивного полипептидного предшественника. Ген, кодирующий предшественник EDN1, локализуется на хромосоме 6 (p24–23, 5.5 kb), состоит из пяти экзонов и четырех интронов и включает 6836 нуклеотидов. В промоторной области гена располагаются последовательности СААТ и ТАТА, регулирующие транскрипцию [7, 8]. Из известных 10 полиморфизмов гена EDN1, которые влияют на генетический риск ССЗ и которые были исследованы и генотипированы [9,10,11,12], неоспорима роль полиморфного варианта Lys198Asn [13,14]. Мутация затрагивает 5-й экзон гена EDN1 и представляет собой трансверсию G>T в 5665-м нуклеotide, приводящую к замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в 198-м положении аминокислотной последовательности [15]. Для носителей аллеля Asn (T) характерен более высокий уровень EDN1 в плазме крови по сравнению с лицами, имеющими аллель Lys (G).

Многочисленные исследования свидетельствуют о взаимосвязи полиморфизма Lys198Asn с отклонениями в работе сердечно — сосудистой системы: выявлена ассоциация данного полиморфизма с развитием дилатационной кардиомиопатии [15], с развитием хронической болезни почек [16], диабетической ретинопатией у больных сахарным диабетом [17], хронической сердечной недостаточностью [18]. Среди больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей частота встречаемости генотипа GG наблюдается в 2 раза чаще, чем при обычной варикозной болезни и в 1,5 раза чаще при посттромбофлебическом синдроме, чем у здоровых людей [19]. Данные Barden A.E. et al. свидетельствуют о том, что у беременных женщин с генотипом TT уровень EDN1 выше, чем у женщин с генотипами GT и GG; также была установлена связь аллеля T с развитием у беременных артериальной гипертензии [20]. В связи с этим, полиморфизм Lys198Asn гена EDN1 можно рассматривать как маркер и предиктор тяжести различных патологических состояний, связанных с работой сердца и его сосудов.

Однако, о взаимосвязи полиморфизма гена EDN1 с ССЗ в разных популяциях и этнических группах населения, имеются неоднозначные результаты. Доказана ассоциация полиморфизма гена EDN1 с легочной гипертензией у испанцев [21] и индийцев [22], с величиной артериального давления (АД) у европейцев, страдающих ожирением [23]; казахов [13], причем у последних, генетический риск связан с аллелем T гена EDN1. Другими исследователями установлено, что минорный аллель повышает в 2 раза риск артериальной гипертензии (АГ) европеоидов, но при этом его эффект модулируется физической активностью [24]. У мужчин-китайцев с генотипом TT повышен риск развития ишемического инсульта в 1,49 раза [25]. Согласно исследованиям,

проведенным на европейской популяции, носительство аллеля T сопряжено с высоким риском развития ИБС, особенно у больных АГ [26]. В группе испанцев было установлено, что наличие гомозиготного генотипа Lys198Lys является фактором риска развития гипертрофии левого желудочка [27]. В тоже время Wiltshire S. и соавт. (2008) при исследовании австралийцев, не обнаружили ассоциации между данным полиморфизмом и риском развития гипертонии, гиперлипидемии, резистентности к инсулину, метаболическим синдромом и атеросклерозом коронарных сосудов [28].

Однако недостаточно изученным остается вопрос о распространенности данного полиморфизма среди практически здорового населения с учетом этнических особенностей. В связи с этим целью данной работы явилось изучение и анализ литературных данных о распространении частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена EDN1 Lys198Asn (rs5370) в различных популяциях мира и России.

По данным литературных источников и представленным в базе частот аллелей в популяциях людей (The ALlete FREquency Database, 2021) частота аллеля G и мутантного аллеля T, а также распределение частот генотипов по данным аллелям сильно варьируют в различных популяциях мира.

Анализ данных, представленных в базе частот аллелей в популяциях человека (The ALlete FREquency Database, 2021) показал, что самая высокая частота встречаемости аллеля T отмечается в азиатских популяциях и колеблется от 0,11 до 0,55. Самые высокие показатели данного аллеля 0,5 и 0,55 отмечены среди исследованных племени Бурушо и индийской смешанной группе. В большинстве популяций частота варьирует от 0,3 до 0,45. Ожидаемая частота гетерозигот колеблется от 26 до 50%. При этом анализ научных публикаций по данному полиморфизму показал и более низкие значения частот мутантного аллеля в азиатских популяциях. Так, в казахской популяции концентрация аллеля T составляет 0,16, в алжирской — 0,2, в корейской — 0,25, в японской — 0,27, в сирийской популяции — 0,29, в малайской — 0,31. Частота гетерозигот варьировала от 32,5% в казахской популяции до 46,6% в малайской [13, 29].

Самая низкая концентрация аллеля T, согласно базе частот аллелей, наблюдается среди жителей южной Америки (0–0,11) и северной Америки (0–0,17). Ожидаемые значения гетерозиготности также низки и варьируют от 0 до 27–29% в популяциях мексиканцев и пуэрториканцев. Однако, в исследованиях Frank A.T. (2003) показано, что частота данного аллеля составила 0,25 в группе белого населения Америки и 0,22 среди афро-

американцев, при этом достоверных различий по частоте аллеля T в данных группах, выявлено не было [30].

В различных популяциях и этнических группах Африки частота мутантного аллеля T колеблется от 0 (племя Мбути) до 0,33 (народность Мандинка). Сходные значения от 0 до 0,27 отмечены в популяциях Океании. Расчетные значения частоты встречаемости гетерозигот в данных популяциях составили от 0 до 44%.

Согласно базе частот аллелей, во всех представленных популяциях европейцев и африканцев была зафиксирована частота аллеля T, которая изменялась от 0,10 до 0,32. Анализ литературных данных также показал средние значения анализируемого аллеля во многих исследованных европейских популяциях. Так среди обследованных ирландцев частота аллеля T составила 0,22, у украинцев — 0,23, в популяции испанцев — 0,27, [29, 31]. Ожидаемая частота гетерозигот варьирует от 23% в популяциях русских до 44% у адыгейцев.

В различных российских популяциях частоты встречаемости аллелей и генотипов по данному полиморфизму различны, что, по-видимому, связано с этнической и экологической неоднородностью данных популяций. Согласно базе данных аллельных частот (The ALlete FREquency Database, 2021) частота мутантного аллеля в популяциях русских Европейской части России варьирует от 0,13 до 0,18. Более высокие частоты аллеля T выявлены в Сибири: в Республике Тыва — 0,31, в Якутии — 0,24, у чувашей — 0,32. Эти данные согласуются с исследованиями Бутенко А.И. и соавт. (2011), которыми было установлено, что частота встречаемости аллеля T у жителей популяции Ростова-на-Дону составляет 0,11. Распределение частот генотипов (в %) GG, GT и TT в данной популяции составило 82,0; 14,0; 4,0 соответственно. Причем отмечено, что распределение генотипов в популяции г. Ростова-на-Дону отличается от такового в европейской популяции. Так, частота встречаемости нормального генотипа GG на 25% выше, чем в европейских популяциях, а гетерозиготы GT встречаются почти в 3 раза реже, хотя частота встречаемости генотипа TT близка к европейской [32]. В популяции русских Ставропольского края процентное соотношение генотипов было сходным с описанной выше популяцией 78,0%; 20,0% и 2,0% соответственно, при этом отмечается большее число носителей мутантного аллеля [33].

В тоже время в исследованиях Аит А.А. представлены данные по популяции русских Центральной России, где частота аллеля T составила 0,3. Частота гетерозигот в данной популяции была выше частот других генотипов и составила 54,2%, а гомозигот по аллелю G — 42,3%. Частота генотипа TT — 3,4% и была примерно такой же как в популяции г. Ростова-на-Дону.

Сравнительный анализ частот аллелей у русских Центральной России и жителей арабских стран (сирийцев, алжирцев) показал более высокую частоту аллеля G у алжирских берберов по сравнению с русскими, сирийцами и общей группой арабов. При изучении частот генотипов в данных популяциях было установлено, что в выборке русских преобладают гетерозиготы, у алжирцев — гомозиготы GG, в то время как у сирийцев, частота этих двух генотипов приблизительно одинакова [34].

При сравнении аллельных частот в популяции русских Центральной России и жителей Южной Африки установлено, что частота аллеля T у южноафриканцев составила 0,15 и была достоверно ниже, чем у русских. По частоте генотипов в группе южноафриканцев отмечается достоверно более высокое число гомозигот по аллелю G (70,6%) и отсутствие гомозигот по аллелю T [35].

Исследование полиморфизма в гене EDN1 Lys198Asn в условиях Европейского Севера показало, что частота аллеля T близка к таковой в европейских популяциях и составила 0,21. Распределение частот генотипов GG, GT и TT в данной популяции составило 63,0%; 31,0%; 6,0% соответственно [36].

При сравнении аллельных вариантов Lys198Asn гена EDN1 в Забайкальском крае между резидентами бурятской и русской национальности среди практически здоровых не было установлено статистически значимых различий в частоте аллелей. Мутантный аллель у русских составил 0,18, у лиц бурятской национальности — 0,21. В русской популяции полиморфные варианты Lys198Asn гена EDN1 распределились следующим образом: 67,5% — генотип GG, 24% — генотип GT, 8% — генотип TT. В группе бурятской национальности — 67,7%, 22,6% и 9,7% соответственно [37]. Сходные варианты распределения частот аллелей и генотипов отмечены в группе татар, проживающих на территории Республики Башкортостан, где частота аллеля T составила также 0,21, а соотношение генотипов GG, GT и TT — соответственно 62,7%, 31,4% и 5,86% [9].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что распределение частот аллелей и генотипов Lys198Asn гена EDN1 у практически здоровых лиц в различных популяциях мира сильно варьирует. При этом именуемые на сегодняшний день данные немногочисленны и противоречивы. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения данного полиморфизма гена EDN1 на больших когортах исследуемых с учетом этнических особенностей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Росс. кардиол. журн. — 2012. — Т. 97, № 5. — С. 6–11.
2. Мирошникова В.В. Роль транспортера ABCG1 и аполинпопретна А-I в формировании предрасположенности к атеросклерозу: дис. . на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: 03.01.03 / Мирошникова Валентина Вадимовна; [Место защиты: Петербургский институт ядерной физики]. — СПб., 2014. — 133 с.
3. Wang X.L. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity/ X.L. Wang, A.S. Sim, M.X. Wang [et al.] // Federation of European Biochemical Societies letters. — 2000a. — Vol. 471. — P. 45–50.
4. Кутуев И.А. Генетическая структура и молекулярная филогенетика народов Евразии / И.А. Кутуев, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: Гилем, 2011. — 240 с.
5. Хуснутдинова Э.К. Этногеомика населения Евразии: состояние, проблемы и перспективы / Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова // Вестн. биотехнологии и физико-хим. биологии им. Ю.А. Овчинникова. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 40–49.
6. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно — сосудистой системы/ Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковская. — М.: — Харьков: Форсинг, 2000. — 432 с.
7. Banno M. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives/ M. Banno [et al.] // Hypertens Res. — 2007. — Vol.30. — N6. — P. 513–520.
8. Richard V. L'endothéline: de la découverte aux avancées thérapeutiques / V. Richard // Pres. Med. — 2014. — Vol.1, — N. 1. — P. 3.
9. Тимашева Я.Р. Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск развития эссенциальной гипертензии/ Я.Р. Тимашева [и др.] // Медицинская генетика. — 2015. — № 10 — С. 29–35.
10. Ahmed M. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview / M. Ahmed, A. Rghigh // Curr. Clin. Pharmacol. — 2016. — Vol. 11. — N3. — P. 191–210.
11. Dhawan I. Is endothelin gene polymorphism associated with postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting? / I. Dhawan [et al.] // Ann. Card. Anaesth. — 2017. — Vol. 20. — № 3. — P. 341–347.
12. Fang Z. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population / Z. Fang [et al.] // Genet. Mol. Res. — 2017. — Vol. 16. — N3. doi: 10.4238/gmr16037446
13. Dzholdasbekov A.U. The association between polymorphism of Lys189Asn of endothelin-1 gene and arterial hypertension risk in Kazakh people / A.U. Dzholdasbekova, A.E. Gaipov // European Journal of General Medicine. — 2010. — Vol. 7, № 2. P. 110–111.

14. Panoulas V.F. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Endothelium*. — 2008. — Vol. 15(4). — P. 203–212.
15. Holzhauser L. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening/ L. Holzhauser, R. Zolty // *Heart Fail Rev*. — 2014. — Vol. 6. — P. 743–758.
16. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A. et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2015. Vol. 7. ID103.
17. Li H., Louey J.W., Choy K.W. et al. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Mol. Vis*. 2008. Vol. 14. — P. 1698–1704.
18. Manea S.A., Robciuc A., Guja C., Heltianu C. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011. Vol. 407. — № 3. — P. 486–490.
19. Калинин Р.Е., Грязной С.В., Никифоров А.А. и др. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. — 2015. — № 4. — С. 97–102.
20. Barden A.E. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre- 140 eclamptic pregnancy // A.E. Barden, C.E. Herbison, L.J. Beilin [et al.] // *Journal of hypertension*. — 2001. — Vol. 19. — P. 1775–1782.
21. Pousada G. Estudio del polimorfismo K198N en el gen EDN1 en pacientes afectados de hipertension arterial pulmonar / G. Pousada [et al.] // *Med. Clin. (Barc)*. — 2015— Vol. 144. — N8. — P. 348–352
22. Vadapalli S. Epistatic interactions in idiopathic pulmonary arterial hypertension/ S. Vadapalli [et al.] // *Indian J Hum Genet*. — 2012. — Vol. 18. — N1. — P. 56–61.
23. Jin Y. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism / Y. Jin [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2012. — Vol. 25. — P. 472–478.
24. Rankinen T. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels / T. Rankinen // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50. — № 6. — P. 1120–1125.
25. Zhang L. Effect of SNP polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB gene on ischemic stroke / L. Zhang, R. Sui // *Cell Biochem Biophys*. — 2014. — Vol. 70. — N1. — P. 233–239.
26. Popov A.F. Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives / A.F. Popov, E.G. Schulz, J. Hinz [et al.] // *Coronary artery disease*. — 2008. — Vol. 19. — № 7. — P. 429–434.
27. Castro M.G. Screening of the endothelin1 gene (EDN1) in a cohort of patients with essential left ventricular hypertrophy / M.G. Castro [et al.] // *Ann Hum Genet*. — 2007. — Vol. 71. — P. 601–610.
28. Wiltshire S. Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease / S. Wiltshire [et al.] // *Human Genetic*. — 2008. — № 3. — P. 307–313.
29. Bray M.S. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006–2007 Update / M.S. Bray [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc*. — 2009. — Vol. 41, N1. — P. 35–73
30. Frank A.T. Endothelin-1 Gene LYS198ASN Polymorphism and Blood Pressure Reactivity / A.T. Frank [et al.] // *Am.J. Hypertension* — 2003. — Vol. 42. — P. 494–499.
31. Tiret L. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people / L. Tiret [et al.] // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — N5. — P. 1169–1174.
32. Бутенко А.И. Исследование генетического полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы и эндотелина-1 у профессиональных футболистов/ А.И. Бутенко, Т.П. Шкурат // *Валеология*. — 2011. — № 3. — С. 67–72.
33. Ягода А.В. Роль полиморфизма некоторых генов-кандидатов в контроле эндотелиальной функции у пациентов с сердечными микроаномалиями / А.В. Ягода [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2008 — № 2. — С. 26–29.
34. Аит А.А. Генетические аспекты предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у населения арабских стран: дисс. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: 03.02.07/ Аит Аисса Амира; [Место защиты: Российский университет дружбы народов]. Москва, 2016. — 131 с.
35. Ait A.A. Distribution of EDN1 Lys198Asn polymorphic marker of cardiovascular diseases among population of South Africa / A.A. Ait [et al.] // *FEBS OPEN BIO*. — 2019. — Vol. 9. — P. 99.
36. Левицкий С.Н. Влияние полиморфизма Lys198Asn гена EDN-1 на функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста. Материалы конф. Ломоносовские научные чтения студентов, молодых ученых, аспирантов. Архангельск, Из-во САФУ, 2018. — С. 38–42.
37. Серебренникова С.В., Голубина Л.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена эндотелина –1 (Lys198Asn) у больных с периферической витреохориоретинальной дистрофией в Забайкальском крае // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2012. — № 1 — P. 76–78.

© Левицкий Сергей Николаевич ( sergeylevitski@yandex.ru ), Сумарокова Алина Владимировна ( arh.alina@gmail.com ),  
Курочкина Екатерина Леонидовна ( zhibort71@yandex.ru ), Бебякова Наталья Александровна ( nbebyakova@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»