

# УЧАСТИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS 6842241 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-1 А-ТИПА (EDNRA) В ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

## INVOLVEMENT OF ENDOTHELIN-1 A-TYPE RECEPTOR (EDNRA) GENE POLYMORPHISM RS 6842241 IN CHANGES IN CARDIOVASCULAR SYSTEM FUNCTIONING IN EUROPEAN NORTH RESIDENTS

**N. Bebyakova  
S. Levitsky  
I. Shabalina  
E. Zhibort  
Yu. Nikonova**

*Summary:* The aim of this study was to investigate the involvement of EDNRA gene polymorphism (rs 6842241) (substitution of C for A) in the changes of cardiovascular system functioning in the young population living in the territory of the European North (Arkhangelsk region). It was found that the presence of polymorphic allele A led to changes in the levels of the main vasoactive endothelial factors nitric oxide (NO) and endothelin-1 (EDN1). The rs 6842241 polymorphism caused tendencies to changes in both the central hemodynamic indices and the indices of its reserve capacity, indicating its possible involvement in the formation of adaptive (maladaptive) reactions to the body's stress reactions.

*Keywords:* endothelin receptors, cardiovascular system, vasoconstrictor response, EDNRA gene polymorphism (rs 6842241).

**Бебякова Наталья Александровна**

доктор биологических наук, профессор,  
Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)  
nbebyakova@mail.ru

**Левицкий Сергей Николаевич**

кандидат биологических наук, доцент,  
Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)  
sergeylevitski@yandex.ru

**Шабалина Ирина Алексеевна**

кандидат биологических наук, доцент,  
Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)  
ira\_sha@mail.ru

**Жиборт Екатерина Леонидовна**

кандидат биологических наук, доцент,  
Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)  
zhibort71@yandex.ru

**Никонова Юлия Михайловна**

кандидат биологических наук,  
Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)  
nickonova.yulia2014@yandex.ru

*Аннотация.* Целью данного исследования являлось изучение участия полиморфизма гена *EDNRA* (rs 6842241) (замена С на А) на изменение функционирования сердечно-сосудистой системы у молодого населения, проживающего на территории Европейского Севера (Архангельская область). Установлено, что наличие полиморфного аллеля А приводило к изменению уровня основных vasoактивных эндотелиальных факторов — оксида азота (NO) и эндотелина-1 (EDN1). Полиморфизм rs 6842241 вызывал тенденции к изменению как показателей центральной гемодинамики, так и показателей ее резервных возможностей, что указывает на возможное его участие в формировании адаптивных (дезадаптивных) реакций на стресс-реакции организма.

*Ключевые слова:* эндотелиновые рецепторы, сердечно-сосудистая система, вазоконстрикторная реакция, полиморфизм гена *EDNRA* (rs 6842241)

По современным представлениям, в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний ключевая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением баланса vasoактивных систем эндотелия — оксида азота (NO) и эндотелина-1 (EDN1), что может рассматриваться как маркер развития данной патологии [1, 2]. В формиро-

вании сердечно-сосудистой патологии, обусловленной вазоконстрикторными реакциями сосудистого тонуса, наследственным факторам принадлежит большая роль, а в основе индивидуальных генетических различий в ее формировании лежит полиморфизм генов-кандидатов [3].

Особый интерес в этом плане представляет система EDN1, эндотелиновых рецепторов (EDNR) и их однонуклеотидные полиморфизмы, которые могут быть причастны к развитию вазоконстрикции. Важным механизмом действия EDN1 в формировании констрикторного эффекта сосудов является взаимодействие его со специфическими рецепторами EDNR различных типов.

EDNR A-типа (EDNRA) преобладают в гладкомышечных клетках сосудов и сердца, атриовентрикулярной и эндокардиальной проводящей системе и клетках эндокарда, при этом они отсутствуют в эндотелии. Взаимодействие EDN1 с EDNRA вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. При патологических состояниях EDNRA регулируются по-разному и это ведёт к дисбалансу эффектов в направлении вазоконстрикции и пролиферации клеток [4, 5]. При этом высокий уровень EDN1 при артериальной гипертензии ассоциируется, как правило, с нарушением регуляции тонуса сосудов [6]. Однако, в исследованиях на животных (различные линии гипертензивных крыс) показано, что блокада рецепторов EDNRA эффективна не при всех видах гипертензии [7]. Экспериментальные работы и клинические исследования по применению селективных блокаторов EDNRA показали их вовлечённость в развитие атеросклероза [8], сердечной недостаточности [9], легочной гипертензии [10].

EDNRA состоит из 427 аминокислотных остатков [11], а ген, кодирующий его, локализован в chr4:147479667 (GRCh38.p14) [12]. К настоящему времени обнаружено более 40 полиморфных вариантов гена EDNRA. Однако данные о роли этих полиморфизмов в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы очень малочисленны и противоречивы. Так, при изучении полиморфизма гена EDNRA (rs1801708) на особенности течения ишемической болезни сердца установлено, что он связан с негативными результатами чрезкожного коронарного вмешательства посредством развития более выраженной дисфункции сосудистого эндотелия в ответ на интервенционное вмешательство [13].

При изучении полиморфизмов -231G >A, 70C>G, 1222C>T установлена их взаимосвязь с повышенным внутриглазным давлением при глаукоме [14, 15]. В ряде работ установлено влияние полиморфизмов гена EDNRA в повышении риска сердечной недостаточности [16], резкой констрикторной реакции сосудистого тонуса при мигрени [17], в развитии дилатационной кардиомиопатии и диабетической микрососудистой дисфункции [18].

При изучении генетической основы эссенциальной гипертензии было показано, что в гене EDNRA замена G>A в 5'-UTR и C>T в экзоне 8 ассоциированы с повышением систолического и диастолического артериально-

го давления [19], а полиморфизм 138ex1 ins/del связан с худшим исходом сердечно-сосудистого повреждения [20]. Однако имеются работы, в которых не установлены ассоциации полиморфных вариантов изучаемого гена с вазоконстрикторными реакциями сосудистого тонуса, например, при прогрессировании атеросклероза у больных гипертонией [21].

В русскоязычных публикациях нами обнаружены единичные работы по изучению роли полиморфизмов EDNRA в развитии сердечно-сосудистой или иной патологии. Так, установлена ассоциация полиморфизма rs6842241 с эссенциальной гипертензией в татарской популяции России. Выявлено увеличение частоты генотипа A/A в группе больных гипертонической болезнью, демонстрирующие значительную роль рецепторов в опосредовании эффектов EDN1 [22, 23]. Получены данные об ассоциации полиморфизма rs6842241 гена EDNRA у больных с сахарным диабетом 2 типа. Факторами, повышающими риск развития заболевания, были гетеро- (C/A) и гомозиготный (A/A) минорные генотипы [24].

Климатические условия для проживания человека на Европейском Севере являются неблагоприятными, что приводит к повышенным требованиям ко всем системам организма человека, прежде всего к сердечно-сосудистой системе, особенности работы которой выражаются в высоких энергозатратах и повышенном тоне периферических сосудов при действии холода [1]. В связи с этим крайне необходимым является изучение распространённости патологических аллелей генов-кандидатов функционирования сердечно-сосудистой системы в популяциях жителей Европейского Севера.

**Цель** исследования: изучение влияния полиморфизма гена EDNRA (rs6842241) на функционирование сердечно-сосудистой системы у молодых коренных жителей Европейского Севера.

#### Методы и организация исследования

Исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, в нем приняли участие 96 человек. Средний возраст обследуемых 19,1 год (95 % ДИ 18,4–19,8). Критерии включения: постоянное проживание на территории Архангельской области, возраст, не диагностированные сердечно-сосудистые заболевания. Критерии исключения: курение и наличие хронических заболеваний.

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллельспецифичными праймерами с последующим рестрикционным анализом. Номенклатура исследуемых локусов:

F 5/ — aactgcctcttttggaggaa-3/  
R 5/ — accaccattgaaagagcctta-3/

A 5/ — tggttggctgattctcctca-3/  
G 5/ — tggttggctgattctcctcc-3/

Уровень EDN1 определяли иммуноферментным методом, NO оценивали в сыворотке крови по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов.

Показатели работы сердца — систолический объем крови (СОК) и минутный объем кровообращения (МОК) рассчитывали по общепринятым формулам.

Коэффициент выносливости (КВ), характеризующий функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, интегративно объединяя ЧСС, СД и ДД в состоянии покоя, рассчитывали по формуле Кваса:  $KB = ЧСС \times 10 / ПД$ , где: ЧСС — частота сердечных сокращений, ПД — пульсовое давление.

Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК) рассчитывали по формуле:  $КЭК = (СД - ДД) \times ЧСС$ , где: СД — систолическое давление, ДД — диастолическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Тип саморегуляции кровообращения (ТСК), который показывает уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы определяли как:  $ТСК = ДД / ЧСС \times 100$ , где: ДД — диастолическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений. Данный показатель отражает фенотипические особенности организма. Изменение регуляции кровообращения в сторону преобладания сосудистого компонента свидетельствует об ее экономизации и повышении функциональных резервов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23. Проводили анализ дисперсии распределения частотных показателей с оценкой стандартного отклонения, дисперсии, размаха, минимальных и максимальных значений, коэффициента асимметрии и коэффициента вариации. Распределение частот генотипов рассчитывали при помощи программного калькулятора KnudChristensen. Для оценки нормальности распределения использовали тест Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы и квартилей (Me, Q1, Q3). Парные сравнения количественных данных проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическую взаимосвязь между количественными данными и вариантом генотипа по полиморфизму гена EDNRA (rs 6842241) оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и отношения шансов (OR). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частот встречаемости генотипов по полиморфизму EDNRA показал, что у обследованных преобладающим был генотип C/C («дикий тип»), который составил 65,67 %. Генотип C/A составил 32,84 %, генотип A/A — 1,49 %. В соответствии с распределением генотипов в выборке, частота аллеля C составила 0,122, аллеля A — 0,878. Полученные данные согласуются с данными распространения изучаемых аллелей в мире: C — 0,847079; A — 0,152921 и в европейских популяциях: C — 0,858554; A — 0,141446 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6842241>).

Уровень вазоактивных эндотелиальных факторов в группе исследования соответствовал нормальным значениям: EDN1 — 0,49 (0,27; 1,34) фмоль/мл, NO — 68,2 (63,6; 76,5) мкмоль/мл. Статистически значимых половых различий концентраций вазоактивных эндотелиальных факторов не было установлено: уровень EDN1 у юношей — 0,46 (0,26; 1,41) фмоль/мл, у девушек — 0,5 (0,27; 1,31) фмоль/мл ( $p=0,602$ ), уровень NO у юношей — 69,2 (63,6; 80,5) мкмоль/мл, у девушек — 68,0 (63,7; 72,8) мкмоль/мл ( $p=0,393$ ).

Показатели функционирования сердечно-сосудистой системы у большинства обследуемых значительно не отклонялись от нормальных физиологических значений и не имели половых различий.

Для установления роли полиморфизма rs 6842241 гена EDNRA в изменении гемодинамических показателей были сформированы две группы: C/C («дикий тип») и C/A+A/A (в генотипе присутствует мутантный аллель).

При наличии в генотипе мутантного аллеля A наблюдалась тенденция к повышению как уровня EDN1 на 4,08 % ( $\chi^2=57,02$ ;  $p=0,44$ ), так и NO — на 0,88 % ( $\chi^2=57,39$ ;  $p=0,46$ ).

Хотя наличие полиморфного варианта rs6842241 гена EDNRA не приводило к статистически достоверным изменениям показателей функционирования сердечно-сосудистой системы у молодого населения Европейского Севера, однако, наблюдалась тенденция к изменению ее функционально-резервных возможностей (таблица 1).

Таким образом, установлено, что наличие полиморфного варианта гена приводило к снижению функциональных показателей работы сердца: МОК на 7,77 %, а СОК — на 8,76 %.

Особо следует отметить изменение показателя КВ. У лиц с генотипами C/A и A/A абсолютные его показатели были на 14,6 % выше, чем у лиц с генотипом C/C. Кроме

того, у людей с «диким» генотипом он встречался с частотой 47,73 %, а в группе C/A+A/A — 65,22 % (OR=1,518, S=0,546, CI=0,521-4,426), что говорит об ослаблении функциональных возможностей миокарда.

Показатель	Генотипы Me (P 25-75)		Значение $\chi^2$ , значимость различий (p)
	C/C	C/A+A/A	
СД	113 (109,5; 120)	115 (106; 124)	40,53; 0,143
ДД	70 (67; 78)	74 (68; 80)	30,55; 0,29
ПД	42,5 (35,5; 48,5)	40 (31; 52)	33,21; 0,408
ЧСС	76 (71; 89)	75 (67; 80)	31,27; 0,26
СОК	68,5 (64,9; 73,15)	62,5 (60,4; 71,4)	58,12; 0,434
МОК	5382 (4837; 5763)	4964 (4371; 5720)	67,00; 0,408
КВ	18,5 (15,6; 22,3)	21,2 (14,3; 25,1)	64,78; 0,313
КЭК	3330 (2757; 3811)	2800 (2304; 3900)	64,78; 0,414
ТСК	89,26 (84,28; 100,0)	101,21 (86,25; 105,48)	67,00; 0,443

Показатель резервных возможностей сердечно-сосудистой системы — КЭК был незначительно выше нормы у 73,13 % обследованных молодых людей. У представителей с «диким» генотипом частота встречаемости показателей КЭК выше нормы составляла 81,82 %, в то время как в группе C/A+A/A снижалась до 73,91 % (OR=0,630, S=0,615, CI=0,189–2,102), что также говорит о наличии сдвигов в работе сердечно-сосудистой системы, напряжении механизмов ее адаптации, неэкономичном расходовании ее резервов.

Преобладающими ТСК в выборке являлись сердечно-сосудистый тип (46,27 %) и сердечный тип (44,78 %). Данный факт свидетельствует о смещении регуляции кровообращения в сторону понижения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Однако

межгрупповое сравнение частот встречаемости различных вариантов ТСК показало, что частота встречаемости сердечного типа в группе C/A+A/A в 1,97 раза ниже, чем в группе обследованных с генотипом C/C (OR=0,582, S=0,528, CI=0,207–1,638), сердечно-сосудистого — выше в 1,1 раза (OR=1,192, S=0,513, CI=0,436–3,254), сосудистого типа — выше в 4 раза (OR=4,632, S=0,908, CI=0,781–27,482).

#### Заключение

Проведенное исследование показало, что распределение частот генотипов (C/C, C/A и A/A) и аллелей (C и A) гена EDNRA в обследуемой выборке соответствовало закону Харди — Вайнберга и значительно не отличалось от общемировых и европейских популяций. Основные физиологические показатели функционирования сердечно-сосудистой системы показали тенденцию к изменению их абсолютных величин, что указывает на напряженность механизмов регуляции сосудистого тонуса и в целом функционирования сердечно-сосудистой системы уже в молодом возрасте у жителей Европейского Севера. Наличие мутантного аллеля A в генотипе приводило к изменению уровня NO и EDN1, однако не оказывало статистически значимого влияния на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы в целом. Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что в исследование были включены молодые люди, проживающие с рождения на Европейского Севере и не имеющие сердечно-сосудистой патологии. Так по данным И.В. Аверьяновой [25] с увеличением сроков проживания в северных широтах происходит последовательное снижение степени напряжения в работе сердечно-сосудистой системы. Изучение роли полиморфизма rs 6842241 гена EDNRA у людей более старшего возраста и с диагностированной кардио-васкулярной патологией может показать более выраженное влияние полиморфизма rs 6842241 гена EDNRA на функционирование сердечно-сосудистой системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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. — №10. — С. 4–9.
2. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Командресова Т.М. Полиморфизм генов рецепторов эндотелина-1 и вазоактивные эндотелиальные факторы // Вестник Биомедицина и социология. — 2020. — Т. 5, №2. — С. 58–62. DOI 10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-58-62.
3. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у жителей европейского севера // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 3. — С. 108.
4. Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // Nature, Lond. — 1990. — Vol. 348. — P. 730–732.
5. Sakurai T., Yanagisawa M., Takuwa Y., Miyazaki H., et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor // Nature, Lond. — 1990. — Vol.348. — P. 732–735.
6. Moreau P., d'Uscio L.V., Shaw S., Takase H., Barton M., Lüscher T.F. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist. Circulation. 1997 Sep 2;96(5):1593-7. doi: 10.1161/01.cir.96.5.1593. PMID: 9315552.
7. Barton M., d'Uscio L.V., Shaw S., Meyer P., Moreau P., Lüscher T.F. ET(A) receptor blockade prevents increased tissue endothelin-1, vascular hypertrophy, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension. Hypertension. 1998 Jan;31(1 Pt 2):499–504. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.499. PMID: 9453352.

8. Böhm F, Ahlborg G, Pernow J. Endothelin-1 inhibits endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm: reversal by ETA receptor blockade in patients with atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Mar;102(3):321-7. PMID: 11869173.
9. Mulder P, Boujedaini H, Richard V, Henry J.P., Renet S., Münter K., Thuillez C. Long-term survival and hemodynamics after endothelin-a receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with chronic heart failure: monotherapy versus combination therapy. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1159-64. doi: 10.1161/01.cir.0000027138.07524.38. PMID: 12196345.
10. Schulze-Neick I, Li J., Reader J.A., Shekerdemian L., Redington A.N., Penny D.J. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Sep;124(3):435-41. doi: 10.1067/mtc.2002.121492. PMID: 12202858.
11. Шамитова Е.Н., Серебрякова А.А., Жукова А.А. Что такое эндотелины, понятие, роль, происхождение, значение // Международный студенческий научный вестник. — 2019. — № 2.; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19594> (дата обращения: 12.02.2023).
12. Cyr C., Huebner K., Druck T., Kris R. Cloning and chromosomal localization of a human endothelin ETA receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Nov 27;181(1):184-90. doi: 10.1016/s0006-291x(05)81399-3. PMID: 1659806.
13. Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Мацкеплишвили С.Т., Инаури И.А., Бузиашвили В.Ю., Шуваев И.П., Шерстянникова О.М. Влияние полиморфизма гена эндотелинового рецептора типа А (ENDRA rs1801708) и дисфункции сосудистого эндотелия на результаты чрескожных коронарных вмешательств // Клиническая физиология кровообращения. — 2019. — Т. 16(3). — С. 192–208. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-3-192-208.
14. Lisi V., Paternoster D.M., Stecca A., Micciché F., Fantinato S., Leon A., Damante G., Fabbro D., Clementi M. Investigation of endothelin-1 type A receptor gene polymorphism (-231 G > A) in preeclampsia susceptibility. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Feb;20(2):145-9. doi: 10.1080/14767050601127797. PMID: 17437213
15. Kim S.H., Kim J.Y., Kim D.M., Ko H.S., Kim S.Y., Yoo T., Hwang S.S., Park S.S. Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes. *Mol Vis*. 2006 Aug 29;12:1016-21. PMID: 16971893.
16. Colombo M.G., Ciofini E., Paradossi U., Bevilacqua S., Biagini A. ET-1 Lys198Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. *Cardiology*. 2006; 105(4):246-52. doi: 10.1159/000092374. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16582543.
17. Tzourio C., El Amrani M., Poirier O., Nicaud V., Bousser M.G., Alperovitch A. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1273-7. doi: 10.1212/wnl.56.10.1273. PMID: 11376172.
18. Nasser S.A., El-Mas M.M. Endothelin ETA receptor antagonism in cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2014 Aug 15;737:210-3. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.046. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24952955.
19. Benjafield A.V., Katyk K., Morris B.J. Association of EDNRA, but not WNK4 or FKBP1B, polymorphisms with essential hypertension. *Clin Genet*. 2003 Nov;64(5):433-8. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00148.x. PMID: 14616768.
20. Tamiozzo S.R., Lassen O.C., Herrera J., Igarzabal P., Tabares S., Sembaj A. Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial [Single nucleotide polymorphisms in genes of endothelin-1 and receptor A associated to cardiovascular in essential hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017 Apr-Jun;34(2):78-84. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2016.10.003. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27876299.
21. Yasuda H., Kamide K., Takiuchi S., Matayoshi T., Hanada H., Kada A., Yang J., Miwa Y., Yoshii M., Horio T., Yoshihara F., Nakamura S., Nakahama H., Tei C., Miyata T., Kawano Y. Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007 Nov; 21(11):883-92. doi: 10.1038/sj.jhh.1002234. Epub 2007 May 24. PMID: 17525706.
22. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б., Мирсаева Г.Х., Мустафина О.Е. Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск эссенциальной гипертензии // Медицинская генетика. — 2015. — Т. 14(10). — С. 29–35.
23. Тимашева Ю., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б., Закирова А.Н., Мустафина О.Е. Полиморфизмы генов А и В рецепторов эндотелина-1 ассоциированы с эссенциальной гипертензией у татар России // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Т. 33(5). — С. 378. DOI: 10.1097/01.hjh.0000468555.40726.67. Режим доступа: [https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2015/06001/pp\\_28\\_16\\_\\_endothelin\\_1\\_receptor\\_a\\_and\\_b\\_gene.1205.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2015/06001/pp_28_16__endothelin_1_receptor_a_and_b_gene.1205.aspx) (дата обращения: 01.02.2023)
24. Чернобривцева М.П. Полиморфизм генов рецепторов эндотелина-1 и риск развития сахарного диабета 2 типа // *Материалы 82-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины»*. — Донецк. — 2020. — С. 90–91.
25. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка степени напряжения функционального состояния организма человека при различных сроках адаптации к условиям севера // *Экология человека*. — 2021. — № 7. — С. 12–17. — DOI 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17.

© Бебякова Наталья Александровна (nbebyakova@mail.ru); Левицкий Сергей Николаевич (sergeylevitski@yandex.ru);

Шабалина Ирина Алексеевна (ira\_sha@mail.ru); Жиборт Екатерина Леонидовна (zhibort71@yandex.ru);

Никонова Юлия Михайловна (nickonova.yulia2014@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»