

УДК 575.17; 612.59

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ

И.Н. Безменова

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения, а в северных регионах приобретает катастрофический характер, являясь наиболее распространенной причиной ранней инвалидности и смертности трудоспособного пришлого населения. В условиях высоких широт АГ характеризуется более тяжелым течением, сопровождается ранним поражением органов-мишеней, чаще возникает у лиц молодого возраста. АГ проявляется в результате сочетанного взаимодействия полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, и провоцирующих развитие заболевания факторов среды.

Целью исследования является оценка распространенности полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития АГ (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в популяции пришлого населения Северо-Востока России.

Материалы и методы. В поперечном одномоментном исследовании приняли участие практически здоровые неродственные мужчины, преимущественно европейцы, проживающие или рожденные на территории Магаданской области, в количестве 101 чел. Средний возраст обследуемых составил $46,12 \pm 1,5$ года (от 20 до 77 лет). Методом ПЦР проведено молекулярно-генетическое тестирование генов, непосредственно участвующих в детерминации работы основных систем регуляции уровня артериального давления: AGT, AGTR1, ADD1, NOS3. Рассчитаны фенотипические, генные частоты, наблюдаемый и ожидаемый уровень гетерозиготности, индекс фиксации Райта (D), генетические расстояния между популяциями (по Nei). Визуализация генетических взаимоотношений различных популяций проведена методами кластерного анализа и многомерного шкалирования.

Результаты. В популяции пришлого населения Северо-Востока России распределение генотипов соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьирует от $H_o = 0,25$ (для локуса AGT) до $H_o = 0,44$ (для локуса eNOS).

*Выводы. В результате исследования были выявлены особенности распределения частот генов-кандидатов АГ в популяции пришлых жителей Северо-Востока России. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития АГ, являются минорными, их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT*T локуса AGT) до 35,64 % (аллель eNOS*C локуса eNOS).*

Ключевые слова: генетическая структура, адаптация, популяции человека, Север.

Введение. Проживание человека в экстремальных климатических условиях является сильнейшим стрессовым фактором для организма человека, подрывающим его функциональные резервы. Для высоких широт основными детерминантами системы адаптации человека выступают особенности фотопериодики (продолжительный световой день летом, нормальная фотопериодика весной и осенью, продолжительная полярная ночь зимой); гелиофизические факторы, негативно влияющие на состояние здоровья человека; перепады атмосферного давления; геохимические особенности и наличие биогеохимических

провинций; значительные годовые амплитуды колебания температур [1, 2]. Результатом давления естественного отбора на популяции коренных северных этносов в экстремальных климатических условиях становятся уникальные генетически закрепленные механизмы адаптации, оптимально отвечающие требованиям среды [3–10].

В настоящее время основную часть населения Северо-Востока России составляют пришлые жители (адаптанты), приехавшие сюда из более южных регионов [11]. Установлено, что лишь у трети адаптантов имеются наследственно обусловленные механизмы,

позволяющие длительно сохранять здоровье в экстремальных климато-геофизических условиях высоких широт. У остальной части пришлых жителей формируется ряд дизадаптивных и патологических расстройств, ведущих к преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни [11–13]. Детальное же изучение генофонда вновь сформировавшейся популяции пришлых жителей-северян до сих пор не проводилось.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы отражает «цену адаптации» к дискомфортным условиям проживания [14]. В условиях высоких широт наиболее сильное напряжение в своей работе испытывает сердечно-сосудистая система [15]. Это связано с увеличением энергозатрат организма, повышением тонуса периферических сосудов при длительном действии низких температур. Адаптационным физиологическим ответом на воздействие неблагоприятных климатических факторов является поддержание у населения северных регионов более высокого уровня артериального давления по сравнению с жителями комфортных климатических зон [16], что в дальнейшем ведет к увеличению риска развития артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия (АГ) – это одна из серьезнейших проблем современного здравоохранения, которая на Севере приобретает катастрофический характер, являясь наиболее распространенной причиной ранней инвалидности и смертности трудоспособного населения. В условиях высоких широт АГ характеризуется более тяжелым течением, сопровождается ранним поражением органов-мишеней, чаще возникает у лиц молодого возраста [17, 18]. В литературе имеются данные, что в основе развития и прогрессирования АГ у жителей северных регионов лежат нарушения процессов адаптации к факторам внешней среды, прежде всего к климато-метеорологическим и гелиогеофизическим, изменения которых в условиях высоких широт носят экстремальный характер [17–19]. Вместе с тем мероприятия по профилактике и лечению АГ в экстремальных климато-географических условиях Севера, разработанные без учета экологических особенностей развития и тече-

ния заболевания, часто оказываются недостаточно эффективными [17, 20].

Установлено, что АГ является результатом сочетанного взаимодействия образа жизни, генетических факторов и факторов окружающей среды [21]. Так, в результате сравнительного анализа распространенности полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, у различных этнических групп жителей Крайнего Севера, страдающих АГ, были обнаружены статистически значимые различия между представителями коренных малочисленных народов и некоренными этническими группами по полиморфизмам генов ADD (1378 G/T), AGT (521 C/T), AGTR1 (1166 A/C), CYP 1B2-344 T/C, NOS3 (786 T/C, 894 G/T) [22, 23]. Данные различия авторы связывают с этническими особенностями рассматриваемых групп. В серии работ по изучению факторов риска развития АГ у молодого населения Европейского Севера было показано, что некоторые варианты полиморфизмов генов (AGT (521T/T), AGT2R1 (1666C/C), NOS3 (-786C/C)) повышают риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных и могут рассматриваться в качестве генетических предикторов риска развития АГ у жителей арктических и приарктических территорий [16, 24]. В связи с вышесказанным актуальным является изучение распространенности патологических аллелей генов-кандидатов формирования патологии сердечно-сосудистой системы в популяции жителей Северо-Востока России.

Цель исследования. Оценить распространенность полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития артериальной гипертензии (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в популяции пришлого населения Северо-Востока России.

Материалы и методы. В поперечном одномоментном исследовании принял участие 101 доброволец. Сбор материала проводился у практически здоровых неродственных мужчин, преимущественно европейцев, проживающих или рожденных на территории Магаданской области. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Средний

возраст обследуемых составил $46,12 \pm 1,5$ года (от 20 до 77 лет).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализованы.

Молекулярно-генетические исследования функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности анализ полиморфизмов в генах, непосредственно участвующих в детерминации работы основных систем регуляции уровня артериального давления: AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744), – проводились на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель – проф., д.м.н. М.И. Чурносков). Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипирова-

нием полиморфизмов исследуемых локусов методом полимеразной цепной реакции.

Расчет фенотипических и генных частот, наблюдаемого и ожидаемого уровня гетерозиготности, индекса фиксации Райта (D) проводился стандартными методами [25, 26]. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивалось с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Достоверность различий в частотах аллелей между исследованными выборками определялась по критерию χ^2 с применением поправки Йетса на непрерывность (при $p \leq 0,05$ результаты считались статистически значимыми) [27]. Вычисления производились с использованием онлайн-калькулятора, размещенного на сайте medstatistic.ru. Расчет генетических расстояний между популяциями проводился согласно Nei [28] в программе DJgenetic [29]. Обработка полученного материала и визуализация генетических взаимоотношений между популяциями производились методами кластерного анализа и многомерного шкалирования с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования мужчин по исследуемым локусам приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Table 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в группе пришлого населения Северо-Востока России

Genotype, observed and expected heterozygosity and fixation index of eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) genes in the newly arrived population of the North-East Russia

Локус Locus	Показатель Parameter	Значение показателя Value	
eNOS (rs2070744)	ΣN	101	
	$N_o (N_e)$	TT	43 (41,83)
		TC	44 (46,34)
		CC	14 (12,83)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,26 ($>0,05$)	
	$H_o (H_e)$	0,44 (0,46)	
D (t)	-0,05 (0,44)		

Локус Locus	Показатель Parameter		Значение показателя Value
AGT (rs4762)	ΣN		101
	$N_o (N_e)$	CC	75 (75,80)
		CT	25 (23,39)
		TT	1 (1,80)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,48 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,25 (0,23)
D (t)		0,07 (0,29)	
AGTR1 (rs5186)	ΣN		100
	$N_o (N_e)$	AA	55 (55,50)
		AC	39 (37,99)
		CC	6 (6,50)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,07 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,39 (0,38)
D (t)		0,03 (0,18)	
ADD1 (rs4961)	ΣN		101
	$N_o (N_e)$	GG	67 (67,39)
		GT	31 (30,22)
		TT	3 (3,39)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,07 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,31 (0,30)
D (t)		0,03 (0,13)	

Примечание. ΣN – объем выборки; N_o – наблюдаемое распределение фенотипов; N_e – ожидаемое распределение фенотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

Note. ΣN – Sample size; N_o – observed phenotype frequency; N_e – expected phenotype frequency; $\chi^2_{(HWE)}$ – Hardy-Weinberg equilibrium of genotype frequencies; p – significance level for $\chi^2_{(HWE)}$; H_o – observed heterozygosity; H_e – expected heterozygosity; D – Wright's fixation index; t – Student's t-test.

Исследование частот генотипов полиморфных маркеров изученных генов показало, что в популяции пришлого населения Северо-Востока эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). По локусу eNOS (rs2070744) можно отметить снижение фактической гетерозигот-

ности по сравнению с теоретической, вследствие чего индекс фиксации Райта приобретает отрицательное значение ($D = -0,05$).

Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьирует от $H_o = 0,25$ (для локуса AGT (rs4762)) до $H_o = 0,44$ (для локуса eNOS (rs2070744)).

Таблица 2

Table 2

Анализ частот аллелей и генотипов по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в группе пришлого населения Северо-Востока России

Allele and genotype frequency of eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) genes in the newly arrived population of the North-East Russia

Локус Locus	Распределение частот аллелей/генотипов, n (%) Allele/Genotype frequency in the newly-arrived population of the North-East Russia, n (%)		χ^2	p	
eNOS (rs2070744)	Частота аллелей Allele frequency	T	130 (64,36)	0,26	>0,05
		C	72 (35,64)		
	Частота генотипов Genotype frequency	TT	43 (42,57)		
		TC	44 (43,56)		
		CC	14 (13,87)		
AGT (rs4762)	Частота аллелей Allele frequency	C	175 (86,63)	0,48	>0,05
		T	27 (13,37)		
	Частота генотипов Genotype frequency	TT	1 (0,99)		
		CT	25 (24,75)		
		CC	75 (74,26)		
AGTR1 (rs5186)	Частота аллелей Allele frequency	A	149 (74,50)	0,07	>0,05
		C	51 (25,50)		
	Частота генотипов Genotype frequency	AA	55 (55,00)		
		AC	39 (39,00)		
		CC	6 (6,00)		
ADD1 (rs4961)	Частота аллелей Allele frequency	G	165 (81,68)	0,07	>0,05
		T	37 (18,32)		
	Частота генотипов Genotype frequency	GG	67 (66,34)		
		GT	31 (30,69)		
		TT	3 (2,97)		

Анализ генных частот по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в популяции пришлых жителей Северо-Востока России показал, что дикий аллель является преобладающим по распространенности, что соответствует общемировым

данным [13–15]. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития АГ, являются минорными в исследованной популяции и их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT*Т локуса AGT (rs4762)) до 35,64 % (аллель eNOS*С локуса eNOS (rs2070744)).

Далее для оценки положения популяции пришлого населения Северо-Востока в пространстве частот генов нами был проведен сравнительный анализ с мировыми популяциями по частотам генов (из баз данных [30–32]) изученных полиморфизмов. Установлено, что по частотам генов популяция пришлого населения Северо-Востока России наиболее близка к европейской и американской популяциям.

Следующим этапом нашего исследования стала визуализация генетических взаимоотношений популяции пришлох жителей Северо-Востока России и общемировых популяций в пространстве генетических расстояний. Ми-

нимальные генетические расстояния у пришлох жителей Северо-Востока фиксируются с популяцией европейцев. На основании матриц генетических расстояний проведены кластерный анализ и многомерное шкалирование. На рис. 1 представлен график двумерного шкалирования (5 итераций, величина стресса $S_0=0,003$, кривая Шепарда удовлетворительная), на котором в пространстве координат генетических расстояний в четком соответствии с географическим положением популяция пришлох жителей Северо-Востока России заняла промежуточное положение между европейской и американской популяцией.

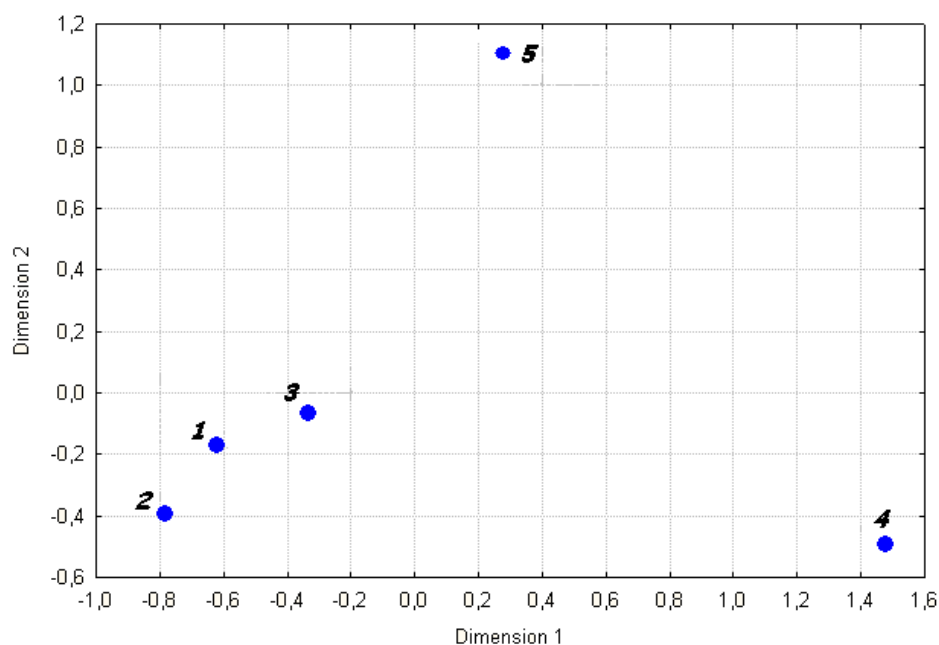


Рис. 1. График двумерного шкалирования популяции пришлох жителей Северо-Востока России (1) и основных общемировых популяций (2 – европейцы, 3 – американцы, 4 – азиаты, 5 – африканцы)

Fig. 1. 2D graph of multidimensional scaling of the newly-arrived population of the North-East Russia (1) and the main global populations (2 – Europeans, 3 – Americans, 4 – Asians, 5 – Africans)

Заключение. В результате исследования были выявлены особенности распределения частот генов-кандидатов артериальной гипертензии в популяции пришлох жителей Северо-Востока России. Показано, что распространенность полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития артериальной гипертензии (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в рассматриваемой популяции близка к таковой у европейцев, прожи-

вающих в более комфортных климатических условиях. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития артериальной гипертензии, являются минорными, их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT*T локуса AGT) до 35,64 % (аллель eNOS*C локуса eNOS).

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межси-

стемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «серверного типа» на разных этапах онтогенеза

лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях, с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Осипова Л.П., Личман Д.В., Холлмарк Б. Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (3): 323–337. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4.
2. Казначеев В.П., Куликов В.Ю., Панин Л.Е., Казначеева В.П. (ред.). Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Ленинград: Медицина; 1980. 200.
3. Малярчук Б.А. Генетическая структура, адаптация и здоровье коренного населения Северо-Восточной Азии (современное состояние проблемы). Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2017; 2: 118–127.
4. Sikora M., Allentoft M.E., Vinner L. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene. Nature. 2019; 570 (7760): 182–188. DOI: 10.1038/s41586-019-1279-z.
5. Stepanov V.A., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. Russian Journal of Genetics. 2017; 53 (11): 1172–1183. DOI: 10.7868/S0016675817110121.
6. Snodgrass J.J., Sorensen M.V., Tarskaia L.A., Leonard W.R. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians. Am J. Hum Biol. 2007; 19 (2): 165–180. DOI: 10.1002/ajhb.20624.
7. Khrunin A.V., Khvorykh G.V., Fedorov A.N., Limborska S.A. Genomic landscape of the signals of positive natural selection in populations of Northern Eurasia: A view from Northern Russia. PLoS ONE. 2020; 15 (2): e0228778. DOI: 10.1371/journal.pone.0228778.
8. Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh Ping Hsun, Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic Evidence of Local Adaptation to Climate and Diet in Indigenous Siberians. Molecular Biology and Evolution. 2019; 36 (2): 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211.
9. Cardona A., Pagani L., Antao T. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. PLoS ONE. 2014; 9 (5): e98076. DOI: 10.1371/journal.pone.0098076.
10. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. In the Light of Evolution. 2010; 107 (suppl. 2): 8924–8930. DOI: 10.1073/pnas.0914625107.
11. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33 (6): 5–10.
12. Никитин Ю.П., Хаснулин В.И., Гудков А.Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014; 3: 63–72.
13. Максимов А.Л. Современные проблемы адаптационных процессов и экологии человека в приполярных и арктических регионах России: концептуальные подходы к решению. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 1: 131–143.
14. Хаснулин В.И., Безпрозванная Е.А., Хаснулина А.В., Волкова Т.В. Адаптационно-восстановительные возможности у больных с артериальной гипертензией, проживающих на Севере. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009; 7 (1): 48–53.
15. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка степени напряжения функционального состояния организма человека при различных сроках адаптации к условиям Севера. Экология человека. 2021; 7: 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17.
16. Бебякова Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В., Шабалина И.А. Роль полиморфизма -786Т>С гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. Экология человека. 2018; 4: 36–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42.

17. Хаснулин В.И., Севостьянова Е.В. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013; 1 (25): 92–101.
18. Зенченко Т.А., Варламова Н.Г. Характеристики реакции показателей гемодинамики здоровых людей на изменения метеорологических и геомагнитных факторов в условиях Севера. Геофизические процессы и биосфера. 2015; 14 (2): 50–66.
19. Варламова Н.Г. Артериальное давление у мужчин и женщин Севера. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2011; 4 (8): 52–55.
20. Колпаков А.Р., Розуменко А.А., Панин Л.Е. Приполярная медицина: итоги, проблемы, перспективы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014; 2 (48): 56–59.
21. Pim van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 122 (3): 433–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086; PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277.
22. Стрекаловская А.А., Петрова П.Г., Комзин К.В. Чувствительность сердечно-сосудистой системы человека к геомагнитной возмущенности в Арктической зоне РС(Я) и полиморфизмы генов, регулирующих артериальное давление. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2021; 4 (25): 29–34. DOI: 10.25587/SVFU.2021.25.4.004.
23. Комзин К.В. Полиморфизмы генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления у различных этнических групп жителей Крайнего Севера Якутии, страдающих артериальной гипертензией. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019; 4 (17): 5–12. DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733.
24. 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: 4–9. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9.
25. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир; 1995. 555.
26. Животовский Л.А. Статистические методы анализа частот генов в природных популяциях. Итоги науки и техники. Общая генетика. ВИНТИ. 1983; 8: 76–104.
27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312.
28. Кузнецов В.М. Методы Нея для анализа генетических различий между популяциями. Проблемы биологии продуктивных животных. 2020; 1: 91–110.
29. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (1): 236–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.019.
30. ALFRED (Allele Frequency Database). URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (дата обращения: 01.07.2022).
31. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms. URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (дата обращения: 01.07.2022).
32. Database of The National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (дата обращения: 01.07.2022).

Поступила в редакцию 13.07.2022; принята 22.09.2022.

Автор

Безменова Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, НИЦ «Арктика» ДВО РАН. 685000, Россия, г. Магадан, пр. К. Маркса, 24; e-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

Образец цитирования

Безменова И.И. Оценка распространенности генов-кандидатов артериальной гипертензии в популяции пришлых жителей Северо-Востока России. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119.

PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION CANDIDATE GENES IN THE NEWLY ARRIVED POPULATION OF THE NORTH-EAST RUSSIA

I.N. Bezmenova

Research Center "Arktika", Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most serious problems of modern health care. In the northern regions it has become a catastrophe, being the most common cause of early disability and mortality among the employable newly-arrived population. At high latitudes, AH is characterized by a more severe course; it is accompanied by early damage to target organs; and it is more often in young people. AH occurs as a result of a combined interaction of polymorphism in genes, which are involved in blood pressure regulation. It is also provoked by the environmental factors.

The aim of the study is to assess the prevalence of polymorphisms in four AH candidate genes (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) in the newly arrived population of the North-East Russia.

Materials and methods. The cross-sectional study involved practically healthy unrelated men, mostly Europeans, living or born on the territory of the Magadan region (n=101). The average age of the subjects was 46.12±1.5 (20–77 years old). PCR was used to perform molecular genetic testing of genes directly involved in the work of the main blood pressure regulation systems: AGT, AGTR1, ADD1, NOS3. The author calculated phenotypic and gene frequencies, observed and expected heterozygosity levels, Wright's fixation index (D) and population genetic distance (according to Nei). Clustering methods and multidimensional scaling were used to visualize the genetic relationship of different populations.

Results. In the newly arrived population of the North-East Russia, genotype distribution corresponds to the Hardy – Weinberg equilibrium ($p>0.05$). Allelic diversity for the studied loci varies from $H_o=0.25$ (AGT locus) to $H_o=0.44$ (eNOS locus).

Conclusion. The result of the study is the revealed characteristics of AH candidate gene frequency in the newly arrived population of the North-East Russia. It is found that allelic variants that increase the risk of AH developing are minor. Their frequency varies from 13.37 % (AGT*T allele, AGT locus) to 35.64 % (eNOS*C allele, eNOS locus).

Key words: genetic structure, adaptation, human populations, North.

The work is supported by Research Center "Arktika", Russian Academy of Sciences, the topic "Study of inter-system and intrasystem reaction mechanisms in the formation of functional adaptive reserves of the "northern type" human body at different stages of ontogenesis in persons living in uncomfortable and extreme conditions, with the determination of integral informative health indices" (registration number AAAA-A21-121010690002-2).

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Osipova L.P., Lichman D.V., Kholmark B. Sovremennaya genomika v izuchenii problem adaptatsii cheloveka k klimatu v vysokikh shirotakh Sibiri [Modern genomics in studying the problems of human adaptation to climate in North Siberia]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2020; 6 (3): 323–337. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4 (in Russian).
2. Kaznacheev V.P., Kulikov V.Yu., Panin L.E., Kaznacheeva V.P. *Mekhanizmy adaptatsii cheloveka v usloviyakh vysokikh shirot* [Mechanisms of high-altitude adaptation in humans]. Leningrad: Meditsina; 1980. 200 (in Russian).
3. Malyarchuk B.A. Geneticheskaya struktura, adaptatsiya i zdorov'e korennoy naseleniya Severo-Vostochnoy Azii (sovremennoe sostoyanie problemy) [Genetic structure, adaptation and health of the indigenous population of Northeast Asia: Current state of the problem]. *Vestnik Severo-Vostochnogo nauchnogo tsentra DVO RAN*. 2017; 2: 118–127 (in Russian).
4. Sikora M., Allentoft M.E., Vinner L. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene. *Nature*. 2019; 570 (7760): 182–188. DOI: 10.1038/s41586-019-1279-z.
5. Stepanov V.A., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. *Russian Journal of Genetics*. 2017; 53 (11): 1172–1183. DOI: 10.7868/S0016675817110121.

6. Snodgrass J.J., Sorensen M.V., Tarskaia L.A., Leonard W.R. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians. *Am J Hum Biol.* 2007; 19 (2): 165–180. DOI: 10.1002/ajhb.20624.
7. Khrunin A.V., Khvorykh G.V., Fedorov A.N., Limborska S.A. Genomic landscape of the signals of positive natural selection in populations of Northern Eurasia: A view from Northern Russia. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0228778. DOI: 10.1371/journal.pone.0228778.
8. Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh Ping Hsun, Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic Evidence of Local Adaptation to Climate and Diet in Indigenous Siberians. *Molecular Biology and Evolution.* 2019; 36 (2): 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211.
9. Cardona A., Pagani L., Antao T. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. *PLoS ONE.* 2014; 9 (5): e98076. DOI: 10.1371/journal.pone.0098076.
10. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *In the Light of Evolution.* 2010; 107 (suppl. 2): 8924–8930. DOI: 10.1073/pnas.0914625107.
11. Panin L.E. Fundamental'nye problemy pripolyarnoy i arkticheskoy meditsiny [Fundamental problems of circumpolar and arctic medicine]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 33 (6): 5–10 (in Russian).
12. Nikitin Yu.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Sovremennye problemy severnoy meditsiny i usiliya uchenykh po ikh resheniyu [Contemporary problems of northern medicine and researchers' efforts to solve them]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta.* Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 2014; 3: 63–72 (in Russian).
13. Maksimov A.L. Sovremennye problemy adaptatsionnykh protsessov i ekologii cheloveka v pripolyarnykh i arkticheskikh regionakh Rossii: kontseptual'nye podkhody k resheniyu [Modern problems of adaptation processes and human ecology in the polar and arctic regions of Russia: Conceptual approaches to solve them]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2015; 1: 131–143 (in Russian).
14. Khasnulin V.I., Bezprozvannaya E.A., Khasnulina A.V., Volkova T.V. Adaptatsionno-vosstanovitel'nye vozmozhnosti u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey, prozhivayushchikh na Severe [Adaptation and recovery capabilities in patients with arterial hypertension living in the North]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta.* Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2009; 7 (1): 48–53 (in Russian).
15. Aver'yanova I.V., Vdovenko S.I. Otsenka stepeni napryazheniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka pri razlichnykh srokakh adaptatsii k usloviyam Severa [Human physiological conditions at different stages of adaptation to the high North]. *Ekologiya cheloveka.* 2021; 7: 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17 (in Russian).
16. Bebyakova N.A., Feliksova O.M., Khromova A.V., Shabalina I.A. Rol' polimorfizma -786T>S gena endotelial'noy NO-sintazy v formirovanii faktorov riska razvitiya arterial'noy gipertenzii [Polymorphism -786T>C of endothelial no-synthase as a risk factor of arterial hypertension]. *Ekologiya cheloveka.* 2018; 4: 36–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42 (in Russian).
17. Khasnulin V.I., Sevost'yanova E.V. Rol' patologicheskoy meteochuvstvitel'nosti v razvitii arterial'noy gipertenzii na Severe [The role of pathological meteosensitivity in the development of arterial hypertension in the North]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2013; 1 (25): 92–101 (in Russian).
18. Zenchenko T.A., Varlamova N.G. Kharakteristiki reaktsii pokazateley gemodinamiki zdorovykh lyudey na izmeneniya meteorologicheskikh i geomagnitnykh faktorov v usloviyakh Severa [Hemodynamic response characteristics of healthy people to changes in meteorological and geomagnetic factors in the North]. *Geofizicheskie protsessy i biosfera.* 2015; 14 (2): 50–66 (in Russian).
19. Varlamova N.G. Arterial'noe davlenie u muzhchin i zhenshin Severa [Blood pressure in men and women of the North]. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2011; 4 (8): 52–55 (in Russian).
20. Kolpakov A.R., Rozumenko A.A., Panin L.E. Pripolyarnaya meditsina: itogi, problemy, perspektivy [Subpolar medicine: Results, problems and prospects]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; 2 (48): 56–59 (in Russian).
21. Pim van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 122 (3): 433–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086; PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277.
22. Strelakovskaya A.A., Petrova P.G., Komzin K.V. Chuvstvitel'nost' serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka k geomagnitnoy vozmushchennosti v Arkticheskoy zone RS(Ya) i polimorfizmy genov, reguliruyushchikh arterial'noe davlenie [Cardiovascular system sensitivity to geomagnetic disturbances in the

- Arctic zone of the Sakha Republic (Yakutia) and gene polymorphisms regulating blood pressure]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. Seriya: Meditsinskie nauki. 2021; 4 (25): 29–34. DOI: 10.25587/SVFU.2021.25.4.004 (in Russian).
23. Komzin K.V. Polimorfizmy genov, вовлеченных в регуляцию артериального давления у различных этнических групп жителей Крайнего Севера Якутии, страдающих артериальной гипертонией [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 arterial hypertension]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. Seriya: Meditsinskie nauki. 2019; 4 (17): 5–12. DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733 (in Russian).
24. Bebyakova N.A., Pervukhina O.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V. Polimorfizm genov AGT, AGT2R1 i NOS3 kak faktor riska razvitiya disbalansa vazoaktivnykh faktorov [Polymorphism of AGT, AGT2R1 and NOS3 genes as a risk factor for imbalance in vasoactive factors]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 10: 4–9. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9 (in Russian).
25. Li Ch. Vvedenie v populyatsionnyu genetiku [Introduction to population genetics]. Moscow: Mir; 1995. 555 (in Russian).
26. Zhivotovskiy L.A. Statisticheskie metody analiza chastot genov v prirodnykh populyatsiyakh. Itogi nauki i tekhniki. Obshchaya genetika [Statistical methods for analyzing gene frequencies in natural populations. Scientific and technological results. General genetics]. *VINITI*. 1983; 8: 76–104 (in Russian).
27. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. STATISTICA application]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 (in Russian).
28. Kuznetsov V.M. Metody Neyn dlya analiza geneticheskikh razlichiy mezhdru populyatsiyami [Ney methods for analyzing genetic differences between populations]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*. 2020; 1: 91–110 (in Russian).
29. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (1): 236–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.019.
30. *ALFRED* (Allele Frequency Database). Available at: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (accessed: July 01, 2022).
31. *Database catalogs of single nucleotide polymorphisms*. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (accessed: July 01, 2022).
32. *Database of The National Center for Biotechnology Information*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (accessed: July 01, 2022).

Received 13 July 2022; accepted 22 September 2022.

Information about the author

Bezmenova Irina Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Researcher, Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Research Center “Arktika”, Russian Academy of Sciences. 685000, Russia, Magadan, K. Marx Ave., 24; e-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

For citation

Bezmenova I.N. Otsenka rasprostranennosti genov-kandidatov arterial'noy gipertenzii v populyatsii prishlykh zhitel'ey Severo-Vostoka Rossii [Prevalence of arterial hypertension candidate genes in the newly arrived population of the North-East Russia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119 (in Russian).