



Связь генетических факторов регуляции артериального давления и параметров индивидуальной жизнеспособности у пожилых жителей европейского Севера России

Н.А. Бебякова¹, Е.А. Кригер¹, С.Н. Левицкий¹, И.А. Шабалина¹, Л.В. Поскотинова^{1,2}, Р.Н. Зеленцов¹,
М.А. Синайская¹, А.А. Моисеева¹, Е.В. Кривоногова², О.В. Кривоногова², Н.И. Печинкина¹,
Ю.М. Звездина¹, А.В. Кудрявцев¹

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
пр-т Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163000, Российская Федерация

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова»
УрО РАН, пр-т Никольский, д. 20, г. Архангельск, 163020, Российская Федерация

Резюме

Введение. Определение генетических факторов регуляции артериального давления важно для прогнозирования индивидуальной жизнеспособности (ИЖ) у пожилых жителей европейского Севера России.

Цель исследования: изучение связей однонуклеотидных вариантов генов (SNVs), вовлеченных в регуляцию артериального давления, с функциональными показателями ИЖ у лиц 60–74 лет, проживающих на европейском Севере России.

Материалы и методы. Обследовано 611 жителей в Архангельской области (36,8 % – мужчины) с оценкой социально-демографического статуса, артериальной гипертензии, параметров двигательного, сенсорного, когнитивно-психологического доменов ИЖ и генотипов шести SNVs генов *AGT* (rs699, rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs4646994), *NOS3* (rs2070744), *EDN1* (rs5370). Статистический анализ выполнен с применением линейной, логистической и квантильной регрессии с поправкой на возраст и пол.

Результаты. Аллель С *AGTR1* (rs5186) был связан с большей силой сжатия кисти (+1,9 кг/м²; $p = 0,045$) и снижением шансов нарушения слуха ($p = 0,040$). У гетерозигот (AC) *AGTR1* (rs5186) шансы нарушения слуха были в два раза ниже по сравнению с гомозиготами (AA) ($p = 0,020$). Аллель С *AGT* (rs4762) связан со снижением шансов нарушения зрения в 4,2 раза ($p = 0,030$), тогда как генотип TT – с повышением шансов в 3,9 раза ($p = 0,037$). Генотип CC *NOS3* (rs2070744) был ассоциирован с большей выраженностью симптомов депрессии ($p = 0,030$), а аллель G *EDN1* (rs5370) – с их меньшей выраженностью ($p = 0,039$).

Заключение. Выявлено несколько генетических биомаркеров снижения функциональных показателей ИЖ у пожилых жителей европейского Севера России: аллель Т *AGT* (rs4762) (острота зрения), аллель С *NOS3* (rs2070744) (симптомы депрессии). Сохранение функциональных показателей ИЖ ассоциировалось с аллелем С *AGTR1* (rs5186) (острота слуха, сила сжатия кисти) и аллелем G *EDN1* (rs5370) (симптомы депрессии).

Ключевые слова: индивидуальная жизнеспособность, пожилой возраст, однонуклеотидные варианты, гены, артериальное давление, Север.

Для цитирования: Бебякова Н.А., Кригер Е.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Поскотинова Л.В., Зеленцов Р.Н., Синайская М.А., Моисеева А.А., Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Печинкина Н.И., Звездина Ю.М., Кудрявцев А.В. Связь генетических факторов регуляции артериального давления и параметров индивидуальной жизнеспособности у пожилых жителей европейского Севера России // Здоровье населения и среда обитания. 2025. Т. 34. № 2. С. 36–49. doi: 10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49

Association between Genetic Factors of Blood Pressure Regulation and Intrinsic Capacity Parameters in Elderly Residents of the European North of Russia

Natalya A. Bebyakova,¹ Ekaterina A. Krieger,¹ Sergey N. Levitskiy,¹ Irina A. Shabalina,¹ Liliya V. Poskotinova,^{1,2}
Roman N. Zelentsov,¹ Mariya A. Sinayskaya,¹ Aleksandra A. Moiseeva,¹ Elena V. Krivonogova,²
Olga V. Krivonogova,² Natalia I. Pechinkina,¹ Julia M. Zvezdina,¹ Alexander V. Kudryavtsev¹

¹ Northern State Medical University, 51 Troitsky Avenue, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

² N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
20 Nikolsky Avenue, Arkhangelsk, 163020, Russian Federation

Summary

Introduction: Identification of genetic factors of blood pressure regulation is important for predicting intrinsic capacity (IC) in the elderly residents of the European North of Russia.

Objective: To investigate the associations between single nucleotide variants (SNVs) of the genes involved in blood pressure regulation with functional IC indicators in people aged 60–74 years living in the European North of Russia.

Materials and Methods: We examined 611 residents of the Arkhangelsk Region, 36.8 % of whom were men, and assessed their socio-demographic status, the presence of arterial hypertension, parameters of the locomotor, sensory, and cognitive, and psychological IC domains, and genotypes of six SNVs in the genes *AGT* (rs699, rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs4646994), *NOS3* (rs2070744), and *EDN1* (rs5370). Statistical analysis was performed using linear, logistic, and quantile regressions with adjustments for age and sex.

Results: The C allele of the *AGTR1* gene (rs5186) was associated with greater handgrip strength (+1.9 kg/m²; $p = 0.045$) and lower odds of hearing impairment ($p = 0.040$). Heterozygotes AC of the *AGTR1* gene (rs5186) had two times lower odds of hearing impairment compared to AA homozygotes ($p = 0.020$). The C allele of the *AGT* gene (rs4762) was associated with 4.2-fold lower odds of visual acuity reduction ($p = 0.030$), whereas the TT genotype was associated with a 3.9-fold higher odds ($p = 0.037$). The CC genotype of the *NOS3* gene (rs2070744) was associated with higher depression symptom scores ($p = 0.030$) whereas the G allele of the *EDN1* gene (rs5370) – with lower scores ($p = 0.039$).

Conclusions: We identified several genetic biomarkers of reduced functional IC parameters in elderly residents of the European North of Russia, namely the T allele of the *AGT* gene (rs4762) (visual acuity) and the C allele of the *NOS3* gene (rs2070744) (depression symptoms). The sustained functional IC parameters were associated with the C allele of the *AGTR1* gene (rs5186) (hearing acuity, handgrip strength), and the G allele of the *EDN1* gene (rs5370) (depression symptoms).

Keywords: intrinsic capacity, elderly population, single nucleotide variants, genes, blood pressure, North.

Cite as: Bebyakova NA, Krieger EA, Levitskiy SN, Shabalina IA, Poskotinova LV, Zelentsov RN, Sinayskaya MA, Moiseeva AA, Krivonogova EV, Krivonogova OV, Pechinkina NI, Zvezdina JM, Kudryavtsev AV. Association between genetic factors of blood pressure regulation and intrinsic capacity parameters in elderly residents of the European North of Russia. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2026;34(2):36–49. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>
Оригинальная исследовательская статья

Введение. Сохранение индивидуальной жизнеспособности человека является важным условием активного долголетия. Здоровое старение характеризуется наличием оптимального соотношения физических, сенсорных, когнитивных и психологических способностей – ключевых составляющих, доменов индивидуальной жизнеспособности (intrinsic capacity) [1]. Во многих этнических популяциях мира, особенно в странах с высокой долей пожилого населения, проводится формирование системы шкал оценки индивидуальной жизнеспособности пожилых людей в разрезе ее доменов, что необходимо для разработки стратегий сохранения здоровья национальных сообществ [2].

Формирование адаптивных стратегий сохранения здоровья и структура рисков развития «краевой» патологии у жителей Севера зависят от социально-экономического статуса и длительности проживания в условиях воздействия северного климата [3]. Сохранение устойчивого популяционного присутствия в северных регионах обеспечивается в первую очередь лицами среднего и пожилого возраста, сохраняющими традиции проживания на северных землях поколений. На территории Архангельска и Архангельской области высока представленность жителей, проживающих на данной территории на протяжении двух и более поколений, что дает основание считать их «укорененными» жителями, или, с точки зрения генетики, коренными жителями данной территории [4]. Есть основание полагать, что в возрасте старше 60 лет у северян формируются не только характерные признаки «краевой» патологии регуляторных систем организма, снижающие общую продолжительность жизни, но и остаются активными механизмы адаптации. Адаптационные механизмы обеспечивают поддержание функциональной независимости, социальной и трудовой активности и обусловлены генетическими факторами.

Наследственно детерминированные факторы вносят существенный вклад в физическое, сенсорное и когнитивно-психологическое функционирование пожилых людей. Особое значение могут иметь гены, вовлеченные в регуляцию артериального давления. Полиморфные варианты генов-кандидатов, регулирующих вазоактивные факторы эндотелия, могут обуславливать развитие патологии сердечно-сосудистой системы, а также развитие функциональных нарушений в пожилом возрасте, и могут выступать биомаркерами индивидуальной жизнеспособности [5]. Выявлено от 20 до 40 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием и прогрессированием заболеваний у пожилых людей [6]. Среди этих вариантов генов наиболее активно изучаются гены ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ангиотензиногена *AGT* (rs699 и rs4762), рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1* (rs5186), ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (rs4646994), а также ген эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* (rs2070744) и эндотелина-1 *EDN1* (rs5370).

Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, *AGTR1* кодирует рецептор 1-го типа ангиотензина II (AT1), а *ACE* – ангиотензин-превращающий фермент. Экспериментальные данные показали связь инсерционно-делеционного варианта rs4340

гена *ACE* (генотипы ID и DD) с повреждением ДНК, наиболее часто встречающиеся в пожилом возрасте [7]. Имеются убедительные данные о связи данного варианта с сердечно-сосудистыми заболеваниями и преждевременной смертностью. Так, у лиц старше 60 лет выявлено снижение частоты генотипа II гена *ACE*, которое становится статистически значимым после 70 лет, что может указывать на меньшую продолжительность жизни носителей этого генотипа [8].

Генотип ID rs4646994 гена *ACE* также ассоциирован с когнитивными нарушениями, однако данные литературы противоречивы. В исследовании Liu M.E. и соавт. [9] показано, что у пациентов без деменции данный аллельный вариант не ассоциирован с когнитивной функцией, однако в другом исследовании такая ассоциация выявлена [10]. Вариант rs5186 гена *AGTR1* также ассоциирован с когнитивными нарушениями у пожилых людей, в литературе описаны ассоциации с атрофией гиппокампа и когнитивными нарушениями [11]. Также показано, что генотип CC варианта rs5186 гена *AGTR1* сопряжен с развитием депрессии и отосклерозом, приводящим к тугоухости [12, 13]. Носители аллеля T варианта Lys198Asn (rs5370) гена *EDN1* также подвержены высокому риску снижения слуха [14].

Ткани глаза взрослого человека имеют свою собственную внутриглазную РАС. Экспрессия компонентов РАС в сосудистой оболочке глаза и сетчатке выше, чем в роговице, конъюнктиве и склере. Также показано, что компоненты местной РАС вовлечены в физиологию глаза, способны опосредовать патологические процессы, например, способствовать развитию диабетической ретинопатии, склеротических изменений сосудов сетчатки, дегенерации желтого пятна, а также нарушению регуляции внутриглазного давления, развитию глаукомы [15]. Ген *NOS3*, кодирующий фермент стимулирующий синтез оксида азота (NO), играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, кровотока, внутриглазного давления. Носительство аллеля C однонуклеотидного варианта rs2070744 гена *NOS3* рассматривается как фактор риска, а генотип CC ассоциирован с повышенной вероятностью развития глаукомы [16].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о вовлечении вариантов генов, определяющих синтез вазоактивных факторов и влияющих на обеспечение адекватного кровотока всех органов и тканей, в формирование функциональных способностей, определяющих индивидуальную жизнеспособность пожилого человека. В связи с этим целью данного исследования было оценить связь однонуклеотидных вариантов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с показателями двигательного, сенсорного, когнитивно-психологического доменов индивидуальной жизнеспособности у лиц 60–74 лет, проживающих на европейском Севере России.

Материалы и методы. В рамках проекта «Биомаркеры индивидуальной жизнеспособности у жителей Европейского Севера России» (далее – БИЖ) проведено поперечное исследование

с участием выборки пожилого населения. Выборка сформирована из участников популяционного исследования «Узнай свое сердце» ($n = 2380$), проведенного в 2015–2017 годах с использованием случайной выборки взрослого населения Архангельска возрасте 35–69 лет, сформированной на основе обезличенной базы данных регионального фонда обязательного медицинского страхования (доля отклика – 68,0 %). Детальное описание способа формирования выборки исследования «Узнай свое сердце» представлено в статье Cook S. и соавторов [17]. В 2023 году 982 участникам исследования «Узнай свое сердце», находящимся в возрасте 60–74 лет (пожилой возраст согласно классификации всемирной организации здравоохранения), проживающим в Архангельской области не менее 10 лет и ранее давшим согласие на приглашение к участию в дальнейших исследованиях, было предложено участие в БИЖ. Критериями исключения были наличие заболеваний, требующих психиатрического лечения. Приняли участие в исследовании 611 человек (доля отклика – 62,2 %).

Исследование БИЖ проходило в консультативно-диагностической поликлинике Северного государственного медицинского университета (Архангельск) и включало опрос, инструментальное обследование для оценки показателей двигательного, сенсорного, когнитивно-психологического доменов индивидуальной жизнеспособности, проведение молекулярно-генетического анализа. При проведении устного опроса участников собирались сведения о социально-демографических характеристиках, включая возраст (годы), пол (мужской/женский), уровень образования (наличие/отсутствие высшего образования), наличие постоянной работы (полная/частичная занятость по найму, в качестве индивидуального предпринимателя или самозанятого); семейное положение (состоит/не состоит в зарегистрированном или гражданском браке); курение (сообщение о курении на момент опроса); место рождения участника, место рождения родителей и родителей каждого из родителей (три поколения). Участников, у которых не менее двух предшествующих поколений со стороны обоих родителей родились в Архангельской области, считали коренными жителями области. Остальных участников рассматривали как некоренных жителей.

Артериальную гипертензию определяли как систолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и/или сообщение о приеме гипотензивных препаратов.

Оценка показателей двигательного домена включала проведение краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) и измерение силы сжатия кисти. Результат ≤ 9 баллов по КБТФФ использовался как критерий наличия начальной стадии старческой астении (преастении). Сила сжатия кисти (в кг/м²) измерялась с использованием цифрового ручного динамометра Jamar + Digital Dynamometer; фиксировался наилучший результат из шести попыток в соответствии с протоколом Southampton [18]. Показатели сенсорного домена включали остроту зрения и слуха. Острота зрения

вдаль определялась с использованием таблиц Сивцева-Головина. Снижение остроты зрения фиксировалось при значении ниже $\leq 0,7$ усл. ед. для лучше видящего глаза с максимальной коррекцией (< 10 -го перцентиля для исследуемой выборки). Острота слуха оценивалась по расстоянию восприятия шепотной речи (от 0 до 6 м). Снижение слуха определялось как дистанция восприятия шепотной речи лучше слышащим ухом $\leq 2,5$ метра (< 10 -го перцентиля для исследуемой выборки). Оценка когнитивно-психологического домена включала использование Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) и шкалы депрессии Бека.

Цельную кровь для молекулярно-генетического анализа собирали из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Хранение и транспортировку биообразцов в лабораторию осуществляли при соблюдении температурного режима $+4$ °C. После доставки вакутейнеры с цельной кровью замораживали при -20 °C до проведения исследования. Из лейкоцитов выделяли геномную ДНК с использованием реагентов «Литех» (Россия). Определение генотипов шести однонуклеотидных вариантов (далее SNVs – Single nucleotide variants) в генах, вовлеченных в регуляцию артериального давления (AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), ACE (rs4646994), NOS3 (rs2070744), EDN1 (rs5370)), проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием амплификатора LightCycler-96 (Roche, Швейцария/Германия). Для пяти SNVs (кроме SNV гена EDN1(rs5370)) применяли флуоресцентные гидролизные зонды: аллель 1 – мечен флуорофором HEX, аллель 2 – FAM. Аллельная дискриминация достигалась за счет различной эффективности деградации зонда Taq-полимеразой. SNV гена EDN1 (rs5370) определяли двумя параллельными реакциями с аллель-специфичными праймерами и интеркалирующим красителем SYBR Green. Результаты генотипирования вносили в электронную базу данных с последующей проверкой на соответствие бумажным протоколам.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел (n) и процентных долей (%). Количественные переменные описывались в зависимости от характера распределения: при нормальном – как среднее значение с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$), при скошенном – как медиана (Me) с минимальным и максимальным значением (Min–Max) или с межквартильным интервалом (Q1–Q3). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием визуальной оценки распределения данных и критерия Шапиро – Уилка.

Для сравнения независимых групп по количественным показателям применялись t -тест и дисперсионный анализ (ANOVA – analysis of variance). При наличии отклонений от нормального распределения использовались непараметрические альтернативы: критерий Манна – Уитни и тест Краскела – Уоллиса. Сравнение групп по категориальным признакам проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>

Оригинальная исследовательская статья

Для оценки связи между генотипами и наличием артериальной гипертензии использовалась логистическая регрессия с корректировкой на возраст и пол; зависимая переменная – наличие артериальной гипертензии (1 – есть, 0 – нет). Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ).

Связь между генотипами и аллелями SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, и показателями двигательного домена индивидуальной жизнеспособности оценивалась с помощью логистической и линейной регрессий, скорректированных на возраст и пол. В логистической модели в качестве бинарной зависимой переменной использовался результат КБТФФ (1 – наличие признаков астении (≤ 9 баллов), 0 – отсутствие признаков астении (> 9 баллов)). Результаты представлены в виде ОШ и 95 % ДИ. В линейной модели непрерывной зависимой выступала сила сжатия кисти (в кг). Результаты представлены в виде регрессионных коэффициентов (В) и 95 % ДИ.

Связь генетических вариантов с показателями сенсорного домена (снижение зрения, снижение слуха) оценивалась с использованием логистической регрессии с поправкой на возраст и пол. Зависимыми переменными служили бинарные признаки: снижение остроты зрения вдаль (1 – $\leq 0,7$ усл. ед. по лучшему глазу с максимальной коррекцией, 0 – $> 0,7$ усл. ед.) и снижение слуха (1 – восприятие шепотной речи на расстоянии ≤ 2 м лучшим ухом, 0 – > 2 м). Результаты представлены в виде ОШ и 95 % ДИ.

Ассоциации между генотипами и балльными оценками когнитивных функций (по шкале MoCA) и признаков депрессии (по шкале Бека) анализировались с использованием квантильной (медианной) регрессии, с коррекцией на возраст и пол. Результаты представлены в виде регрессионных коэффициентов (В), отражающих различия медиан между группами, с указанием 95 % ДИ.

Статистически значимыми считались различия и ассоциации при $p < 0,05$. Все расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения Stata 18.0 (StataCorp).

Исследование БИЖ одобрено локальным этическим комитетом СГМУ (Архангельск) Минздрава России (протокол № 03/04-23 от 26.04.2023). Все участники предоставили письменное добровольное информированное согласие.

Результаты. В исследование включено 611 участников в возрасте от 60 до 74 лет; медиана возраста составила 67 лет (36,8 % – мужчины). Более 30,0 % были коренными жителями Архангельской области, 78,6 % имели артериальную гипертензию. Характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Участники с артериальной гипертензией были статистически значимо старше (медиана возраста 67,4 года против 64,7 лет; $p < 0,001$), реже имели постоянную занятость (27,7 % против 40,5 %; $p = 0,005$) и реже курили (11,5 % против 19,9 %; $p = 0,012$) по сравнению с участниками без артериальной гипертензии (табл. 2).

В таблице 3 представлено распределение генотипов и аллелей SNVs шести генов-кандидатов (AGT rs699, AGTR1 rs5186, ACE rs4646994, AGT rs4762, NOS3 rs2070744, EDN1 rs5370), вовлеченных в регуляцию артериального давления, по возрасту, полу и принадлежности к коренному населению Архангельской области. Статистически значимых ассоциаций между SNVs и исследуемыми демографическими признаками выявлено не было.

Результаты проведенного анализа, представленные в таблице 4, не подтвердили наличия статистически значимых ассоциаций между генотипами и аллелями SNVs шести генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, и фактическим наличием артериальной гипертензии у жителей Архангельской области в возрасте 60–74 лет.

Таблица 1. Характеристики анализируемой выборки жителей Архангельска 60–74 лет

Table 1. Description of the study sample of Arkhangelsk residents aged 60–74

Характеристики / Characteristics	$n = 611$
Возраст, годы / Age, years; Me (Min-Max) ^a	67,0 (60,0–74,0)
Пол, мужской / Male sex, n (%)	225 (36,8)
Коренной житель Архангельской области / Native resident of the Arkhangelsk Region ^b , n (%)	200 (32,8)
Высшее образование / Higher education, n (%)	189 (30,9)
Наличие постоянной работы / Stable employment ^c , n (%)	186 (30,4)
Зарегистрированный или гражданский брак / Married or cohabiting, n (%)	340 (55,7)
Курение / Smoking, n (%)	81 (13,3)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension ^d , n (%)	480 (78,6)
– Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg, $M \pm SD$ ^e	138,2 $\pm$ 21,0
– Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg, $M \pm SD$	81,5 $\pm$ 10,8
– Прием гипотензивных препаратов / Use of antihypertensive medications, n (%)	379 (62,0)

Примечание: ^aМедиана с минимальным и максимальным значением, ^bНе менее двух предшествующих поколений со стороны отца и матери родились в Архангельской области; ^cПолная или частичная занятость по найму, в качестве индивидуального предпринимателя или самозанятого; ^dСистолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и/или сообщение о приеме гипотензивных препаратов; ^eСреднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Notes: ^aMedian with minimum and maximum values; ^bAt least two previous generations on both sides were born in the Arkhangelsk Region; ^cFull-time or part-time employment as a hired worker, individual entrepreneur, or self-employed person; ^dSystolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg and/or self-reported use of antihypertensive medication; ^eMean $\pm$ standard deviation.

Таблица 2. Характеристики анализируемой выборки жителей Архангельска 60–74 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии**Table 2. Description of the study sample of Arkhangelsk residents aged 60–74 years by arterial hypertension status**

Характеристики / Characteristics	Артериальная гипертензия / Arterial hypertension ^a		<i>p</i> ^b
	Нет / No <i>n</i> = 131	Есть / Yes <i>n</i> = 480	
Возраст, лет / Age, years, Me (Min–Max) ^c	64,7(60,0–74,0)	67,4 (60,0–74,0)	< 0,001
Пол, мужской / Male sex, <i>n</i> (%)	44 (33,6)	181 (37,7)	0,386
Коренной житель Архангельской области / Native resident of the Arkhangelsk Region ^d , <i>n</i> (%)	45 (34,4)	155 (32,4)	0,667
Высшее образование / Higher education, <i>n</i> (%)	49 (37,4)	140 (29,2)	0,071
Наличие постоянной работы / Stable employment ^e , <i>n</i> (%)	53(40,5)	133 (27,7)	0,005
Зарегистрированный или гражданский брак / Married or cohabiting, <i>n</i> (%)	71 (54,2)	269 (56,0)	0,707
Курение / Smoking, <i>n</i> (%)	26 (19,9)	55(11,5)	0,012

Примечание: ^aСистолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и/или сообщение о приеме гипотензивных препаратов; ^bТест Манна – Уитни для сравнения по возрасту, тест χ^2 Пирсона для сравнения по качественным признакам; ^cМедиана с минимальным и максимальным значением; ^dНе менее двух предшествующих поколений со стороны отца и матери родились в Архангельской области; ^eПолная или частичная занятость по найму, в качестве индивидуального предпринимателя или самозанятого.

Note: ^aSystolic BP > 140 mmHg and/or diastolic BP > 90 mmHg and/or self-reported use of antihypertensive medications; ^bMann-Whitney U test for age, Pearson's chi-square test (χ^2) for categorical variables; ^cMedian with minimum and maximum values; ^dAt least two previous generations on both sides were born in the Arkhangelsk Region; ^eFull-time or part-time employment as a hired worker, individual entrepreneur, or self-employed person.

Таблица 3. Связи распределения генотипов и аллелей SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с возрастом, полом, принадлежностью к коренному населению Архангельской области (*n* = 611)**Table 3. Associations between genotype and allele distributions of candidate gene SNVs involved in blood pressure regulation and age, sex, and indigenous origin in the Arkhangelsk Region cohort (*n* = 611)**

Ген / Gene	Генотип, аллель / Genotype, allele	<i>n</i> = 611	Возраст, годы / Age, years		Пол, мужской / Male sex		Коренные жители / Native residents ^a	
			Me (Q1–Q3) ^b	<i>p</i> ^c	<i>n</i> (%)	<i>p</i> ^d	<i>n</i> (%)	<i>p</i> ^d
AGT (rs699)	TT	167	67,0 (63,0–71,0)	0,205	62 (37,1)	0,845	51 (30,7)	0,146
	TC	315	66,0 (62,0–71,0)		113 (35,9)		114 (36,2)	
	CC	129	67,0 (63,0–71,0)		50 (38,8)		35 (27,1)	
	TT+TC vs. CC	482	67,0 (62,0–71,0)	0,394	175 (36,3)	0,608	165 (34,3)	0,123
	CC+TC vs. TT	444	66,0 (62,5–71,0)	0,226	163 (36,7)	0,925	149 (33,6)	0,507
AGTR1(rs5186)	AA	374	67,0 (63,0–71,0)	0,281	130 (34,8)	0,376	130 (34,9)	0,289
	AC	200	66,0 (62,0–71,0)		79 (39,5)		57 (28,5)	
	CC	37	67,0 (64,0–71,0)		16 (43,2)		13 (35,1)	
	AA+AC vs. CC	574	67,0 (63,0–71,0)	0,507	209 (36,4)	0,404	187 (32,6)	0,754
	CC+AC vs. AA	237	66,0 (62,0–71,0)	0,245	95 (40,1)	0,184	70 (29,5)	0,173
ACE (rs4646994)	II	182	66,0 (63,0–70,0)	0,821	66 (36,3)	0,538	65 (35,7)	0,604
	ID	269	67,0 (62,0–71,0)		105 (39,0)		85 (31,6)	
	DD	160	66,5 (62,5–71,0)		54 (33,8)		50 (31,5)	
	II+ID vs. DD	451	67,0 (63,0–71,0)	0,619	171 (37,9)	0,348	150 (33,3)	0,675
	DD+ID vs. II	429	67,0 (62,0–71,0)	0,873	159 (37,1)	0,851	135 (31,5)	0,315
AGT (rs4762)	CC	465	67,0 (63,0–71,0)	0,741	167 (35,9)	0,623	150 (32,3)	0,576
	CT	133	66,0 (62,0–71,0)		52 (39,1)		44 (33,1)	
	TT	13	66,0 (63,0–72,0)		6 (46,2)		6 (46,2)	
	CC+CT vs. TT	598	67,0 (63,0–71,0)	0,989	219 (36,6)	0,481	194 (32,5)	0,299
	TT+CT vs. CC	146	66,0 (62,0–71,0)	0,453	58 (39,7)	0,405	50 (34,3)	0,667
NOS3 (rs2070744)	TT	273	66,0 (62,0–71,0)	0,367	96 (35,2)	0,394	84 (30,8)	0,632
	TC	256	67,0 (63,0–71,0)		102 (39,8)		88 (34,5)	
	CC	82	67,0 (62,0–71,0)		27 (32,9)		28 (34,2)	
	TT+TC vs. CC	529	67,0 (63,0–71,0)	0,764	198 (37,4)	0,432	172 (32,6)	0,778
	CC+TC vs. TT	338	67,0 (63,0–71,0)	0,234	129 (38,2)	0,445	116 (34,4)	0,339
EDN1 (rs5370)	GG	363	66,0 (62,0–71,0)	0,947	138 (38,0)	0,512	123 (33,9)	0,783
	GT	219	67,0 (63,0–71,0)		79 (36,1)		68 (31,2)	
	TT	29	67,0 (62,0–72,0)		8 (27,6)		9 (31,0)	
	GG+GT vs. TT	582	67,0 (63,0–71,0)	0,771	217 (37,3)	0,291	191 (32,9)	0,837
	TT+GT vs. GG	248	67,0 (63,0–71,0)	0,818	87 (35,1)	0,460	77 (31,2)	0,484

Примечание: ^aНе менее двух предшествующих поколений со стороны отца и матери родились в Архангельской области; ^bМедиана с межквартильным интервалом; ^cДля сравнения возраста: тест Краскела – Уоллеса для генотипов, тест Манна – Уитни для аллелей; ^dТест χ^2 Пирсона для сравнения генотипов и аллелей.

Notes: ^aAt least two previous generations on both the sides were born in the Arkhangelsk Region; ^bMedian with interquartile range; ^cFor age comparison: Kruskal-Wallis test for genotypes, Mann-Whitney U test for alleles; ^dPearson's χ^2 test for genotype and allele distributions.

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>

Оригинальная исследовательская статья

Таблица 4. Связи генотипов и аллелей SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с наличием артериальной гипертензии у жителей Архангельской области 60–74 лет

Table 4. Associations between genotypes and alleles of candidate gene SNVs involved in blood pressure regulation and arterial hypertension in 60–74-year-old residents of the Arkhangelsk Region

Ген / Gene	Генотип, аллель / Genotype/allele	n = 611	Артериальная гипертензия / Arterial hypertension ^a			
			n (%)	p ^b	Логистическая регрессия / Logistic regression	
					ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) ^c	p
AGT (rs699)	ТТ	167	137 (82,0)	0,305	1,0	
	ТС	315	240 (76,2)		0,76 (0,47; 1,25)	0,281
	СС	129	103 (79,8)		0,87 (0,48; 1,59)	0,648
	ТТ+ТС vs. СС	482	377 (78,2)	0,689	0,96 (0,58; 1,58)	0,870
	СС+ТС vs. ТТ	444	343 (77,3)	0,199	0,79 (0,50; 1,26)	0,329
AGTR1 (rs5186)	АА	374	289 (77,3)	0,545	1,0	
	АС	200	160 (80,0)		1,28 (0,83; 1,99)	0,266
	СС	37	31 (83,8)		1,45 (0,57; 3,68)	0,641
	АА+АС vs. СС	574	449 (78,2)	0,424	0,75 (0,30; 1,89)	0,543
	СС+АС vs. АА	237	191 (80,6)	0,330	1,31 (0,86; 1,98)	0,212
ACE (rs4646994)	II	182	141 (77,5)	0,381	1,0	
	ID	269	218 (81,0)		1,23 (0,76; 1,98)	0,397
	DD	160	121 (75,6)		0,92 (0,55; 1,54)	0,749
	II+ID vs. DD	451	359 (79,6)	0,292	1,23 (0,79; 1,91)	0,367
	DD+ID vs. II	429	339 (79,0)	0,670	1,09 (0,71; 1,69)	0,681
AGT (rs4762)	СС	465	373 (80,2)	0,192	1,0	
	СТ	133	98 (73,7)		0,70 (0,44; 1,11)	0,131
	ТТ	13	9 (69,2)		0,52 (0,15; 1,82)	0,308
	СС+СТ vs. ТТ	598	471 (78,8)	0,407	1,76 (0,51; 6,11)	0,375
	ТТ+СТ vs. СС	146	107 (73,3)	0,075	0,68 (0,43; 1,07)	0,092
NOS3 (rs2070744)	ТТ	273	206 (75,5)	0,242	1,0	
	ТС	256	208 (81,3)		1,30 (0,85; 2,01)	0,230
	СС	82	66 (80,5)		1,37 (0,73; 2,59)	0,327
	ТТ+ТС vs. СС	529	414 (78,3)	0,648	0,82 (0,45; 1,50)	0,523
	СС+ТС vs. ТТ	338	274 (81,1)	0,093	1,32 (0,88; 1,97)	0,175
EDN1 (rs5370)	GG	363	288 (79,3)	0,822	1,0	
	GT	219	169 (77,2)		0,87 (0,57; 1,32)	0,514
	ТТ	29	23 (79,3)		1,00 (0,38; 2,64)	0,999
	GG+GT vs. ТТ	582	457 (78,5)	0,920	0,95 (0,36; 2,46)	0,911
	ТТ+GT vs. GG	248	192 (77,4)	0,570	0,88 (0,59; 1,33)	0,550

Примечание: ^aСистолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и/или сообщение о приеме гипотензивных препаратов; ^bТест χ^2 Пирсона для сравнения распределения генотипов и аллелей; ^cОтношение шансов с 95 % доверительными интервалами, оцененное с помощью логистической регрессии с коррекцией на возраст и пол.

Note: ^aSystolic BP > 140 mmHg and/or diastolic BP > 90 mmHg and/or self-reported use of antihypertensive medications; ^bPearson's χ^2 test for comparison of genotype and allele distributions; ^cOdds ratio with 95 % confidence intervals estimated using logistic regression with adjustment for age and sex.

При проведении анализа связей между SNVs и показателями двигательного домена индивидуальной жизнеспособности было выявлено, что среднее значение силы сжатия кисти у носителей аллеля CSNV гена *AGTR1* (rs5186) (генотипы СС+АС) на 1,9 кг выше в сравнении с гомозиготами АА, $p = 0,045$ (табл. 5). Однако данное различие утрачивало статистическую значимость при коррекции на пол и возраст. Значимых ассоциаций между SNVs и наличием преастиении (КБТФФ ≤ 9 баллов) выявлено не было.

По результатам логистического регрессионного анализа показателей сенсорного домена, с учетом коррекции на возраст и пол шансы снижения остроты зрения были ниже при наличии аллеля С SNV гена *AGT* (rs4762) (генотипы СС+СТ) в сравнении с генотипом ТТ (ОШ = 0,24; 95 % ДИ: 0,07–0,87; $p = 0,030$) (табл. 6). У носителей гомозиготного генотипа ТТ

шансы снижения остроты зрения были практически в четыре раза выше в сравнении с генотипом СС (ОШ = 3,94; 95 % ДИ: 1,09–14,28; $p = 0,037$). Наличие аллеля CSNV гена *AGTR1* (rs5186) (генотипы СС+АС) демонстрировало протективный эффект в отношении развития нарушения слуха в пожилом возрасте в сравнении с генотипом АА (ОШ = 0,54; 95 % ДИ: 0,30–0,97; $p = 0,040$). У носителей гетерозиготного генотипа АС SNV гена *AGTR1* (rs5186) шансы нарушения слуха были в два раза ниже по сравнению с гомозиготами АА (ОШ = 0,45; 95 % ДИ: 0,23–0,88; $p = 0,020$). Для остальных исследованных SNVs статистически значимых ассоциаций с показателями сенсорного домена не выявлено.

По результатам квантильной регрессии с коррекцией на возраст и пол не выявлено статистически значимых ассоциаций между отдельными генотипами и аллелями с результатами оценки

Таблица 5. Связи генотипов и аллелей SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с показателями двигательного домена индивидуальной жизнеспособности у жителей Архангельской области 60–74 лет

Table 5. Associations between genotypes and alleles of candidate gene SNVs involved in blood pressure regulation with intrinsic capacity locomotion domain scores in 60–74-year-old residents of the Arkhangelsk Region

Ген / Gene	Генотип, аллель / Genotype, allele	n = 608	КБТФФ ≤ 9 баллов / SPPB ≤ 9 points ^a				Сила сжатия кисти, кг / Hand grip strength, kg			
			n (%)	p ^b	Логистическая регрессия / Logistic regression		M ± SD ^d	p ^e	Линейная регрессия / Linear regression	
					ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) ^c	p			B (95% ДИ) / B (95% CI) ^f	p
AGT (rs699)	ТТ	167	19 (11,4)	0,564	1,0		34,1 ± 11,6	0,500	0,0	
	ТС	312	33 (10,6)		0,96 (0,52; 1,76)	0,895	35,3 ± 11,7		1,1 (-0,1; 2,3)	0,065
	СС	129	10 (7,8)		0,66 (0,29; 1,48)	0,310	35,4 ± 10,9		1,0 (-0,5; 2,4)	0,189
	ТТ+ТС vs. СС	479	52 (10,9)	0,301	1,48 (0,73; 3,03)	0,279	34,9 ± 11,6	0,636	-0,2 (-1,5; 1,0)	0,697
	СС+ТС vs. ТТ	441	43 (9,8)	0,554	0,87 (0,49; 1,47)	0,628	35,4 ± 11,4	0,241	1,1 (-0,0; 2,2)	0,067
AGTR1 (rs5186)	АА	371	41 (11,1)	0,276	1,0		34,3 ± 11,1	0,123	0,0	
	АС	200	20 (10,0)		0,95 (0,54; 1,69)	0,748	36,0 ± 11,9		0,6 (-0,5; 1,7)	0,271
	СС	37	1 (2,7)		0,23 (0,03; 1,70)	0,123	36,9 ± 12,1		1,2 (-1,0; 3,3)	0,283
	АА+АС vs. СС	571	61 (10,7)	0,120	4,37 (0,58; 32,75)	0,151	34,9 ± 12,4	0,297	-1,0 (-3,1; 1,2)	0,373
	СС+АС vs. АА	237	21 (8,9)	0,384	0,83 (0,47; 1,45)	0,507	36,2 ± 11,9	0,045	0,7 (-0,3; 1,7)	0,185
ACE (rs4646994)	II	181	18 (9,9)	0,707	1,0		35,4 ± 11,2	0,829	0,0	
	ID	267	30 (11,2)		1,15 (0,62; 2,15)	0,657	34,8 ± 11,8		-1,0 (-2,2; 0,2)	0,095
	DD	160	14 (8,8)		0,84 (0,40; 1,77)	0,651	34,9 ± 11,3		-0,0 (-1,4; 1,3)	0,991
	II+ID vs. DD	448	48 (10,7)	0,481	1,29 (0,69; 2,44)	0,425	35,0 ± 11,5	0,932	-0,6 (-1,8; 0,6)	0,305
	DD+ID vs. II	427	44 (10,3)	0,893	1,03 (0,57; 1,85)	0,916	34,8 ± 11,6	0,554	-0,6 (-1,8; 0,5)	0,255
AGT (rs4762)	СС	462	46 (10,0)	0,369	1,0		34,7 ± 11,3	0,553	0,0	
	СТ	133	16 (12,0)		1,31 (0,71; 2,42)	0,390	35,8 ± 11,7		0,3 (-1,0; 1,5)	0,658
	ТТ	13	0 (0,0)		–	–	36,8 ± 14,6		0,1 (-3,4; 3,6)	0,965
	СС+СТ vs. ТТ	595	62 (10,4)	0,219	–	–	35,0 ± 11,4	0,566	0,0 (-3,5; 3,6)	0,993
	ТТ+СТ vs. СС	146	16 (11,0)	0,727	1,18 (0,64; 2,17)	0,603	35,9 ± 11,9	0,296	0,3 (-0,9; 1,5)	0,667
NOS3 (rs2070744)	ТТ	272	27 (9,9)	0,816	1,0		34,6 ± 11,5	0,484	0,0	
	ТС	255	28 (11,0)		1,13 (0,64; 2,00)	0,666	35,7 ± 11,8		0,5 (-0,6; 1,5)	0,417
	СС	81	7 (8,6)		0,83 (0,34; 2,01)	0,683	34,3 ± 10,6		0,2 (-1,4; 1,8)	0,827
	ТТ+ТС vs. СС	527	55 (10,4)	0,619	1,28 (0,55; 2,94)	0,446	35,1 ± 11,6	0,543	0,0 (-1,4; 1,5)	0,956
	СС+ТС vs. ТТ	336	35 (10,4)	0,843	1,06 (0,62; 1,81)	0,840	35,3 ± 11,5	0,449	0,4 (-0,6; 1,4)	0,460
EDN1 (rs5370)	GG	363	37 (10,2)	0,411	1,0		35,2 ± 11,8	0,496	0,0	
	GT	216	20 (9,2)		0,90 (0,50; 1,60)	0,708	35,1 ± 11,0		0,3 (-0,8; 1,4)	0,594
	ТТ	29	5 (17,6)		1,72 (0,61; 4,85)	0,306	32,6 ± 10,7		-0,5 (-2,9; 1,9)	0,689
	GG+GT vs. ТТ	579	57 (9,8)	0,199	0,56 (0,20; 1,55)	0,262	35,1 ± 11,5	0,238	0,6 (-1,8; 3,0)	0,619
	ТТ+GT vs. GG	245	25 (10,2)	0,996	0,99 (0,58; 1,70)	0,971	34,8 ± 11,0	0,669	0,2 (-0,8; 1,2)	0,705

Примечание: ^aКБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования; ^bТест χ^2 Пирсона для сравнения генотипов и аллелей; ^cОтношение шансов с 95 % доверительными интервалами, оцененное с помощью логистической регрессии с коррекцией на возраст и пол; ^dСреднее значение ± стандартное отклонение; ^eДисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения генотипов, *t*-тест для независимых выборок для сравнения аллелей; ^fРегрессионный коэффициент B, отражающий различие средних значений, оцененное с помощью линейной регрессии с коррекцией на возраст и пол.

Notes: ^aSPPB, Short Physical Performance Battery; ^bPearson's χ^2 test for genotype and allele distributions; ^cOdds ratio with 95 % confidence intervals estimated using logistic regression adjusted for age and sex; ^dMean ± standard deviation; ^eAnalysis of variance (ANOVA) for genotype comparison, independent samples *t*-test for alleles; ^fRegression coefficient B representing the difference in mean values estimated using linear regression and adjusted for age and sex.

когнитивных функций по шкале MoCA (табл. 7). При этом отдельные SNVs были связаны с выраженностью симптомов депрессии, выраженных в балльных оценках по шкале Бека. Носители генотипа CC NSV гена NOS3 (rs2070744) имели статистически значимо более высокие баллы по шкале депрессии Бека по сравнению с носителями генотипа ТТ (различие медиан: B = 1,5; 95 % ДИ: 0,1–2,9, *p* = 0,030). Наличие аллеля G (генотипы GG+GT) SNV гена EDN1 (rs5370) было ассоциировано со статистически значимым снижением баллов по шкале Бека по сравнению с носителями генотипа ТТ (различие медиан: B = -2,3; 95 % ДИ: -4,5 ... -0,1, *p* = 0,039).

Обсуждение. Был проведен анализ связи SNVs генов, детерминирующих синтез вазоактивных эндотелиальных факторов (вазоконстрикторов: AGT rs699, AGT rs4762, AGTR1 rs5186, ACE rs4646994, EDN1 rs5370 и вазодилаторов - NOS3 rs2070744), и наличием артериальной гипертензии, а также параметрами двигательного, сенсорного, когнитивно-психологического доменов ИЖ пожилых жителей, проживающих в Архангельской области. Анализ не выявил статистически значимых ассоциаций между аллелями/генотипами изучаемых вариантов генов, являющихся генами-кандидатами сердечно-сосудистой патологии, и наличием артериальной гипертензии в анализируемой выборке. Отсутствие ассоциаций

Таблица 6. Связи генотипов и аллелей SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с показателями сенсорного домена индивидуальной жизнеспособности у жителей Архангельской области 60–74 лет**Table 6. Associations between genotypes and alleles of candidate gene SNVs involved in blood pressure regulation and intrinsic capacity sensory domain indicators in 60–74-year-old residents of the Arkhangelsk Region**

Ген / Gene	Генотип, аллель / Genotype, allele	n = 610	Нарушение зрения / Visual impairment ^a				n = 611	Нарушение слуха / Hearing impairment ^b			
			n (%)	p ^c	Логистическая регрессия / Logistic regression			n (%)	p ^c	Логистическая регрессия / Logistic regression	
					ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) ^d	p				ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) ^d	p
AGT (rs699)	ТТ	167	15 (9,0)	0,211	1,0		167	16 (9,6)	0,850	1,0	
	ТС	314	35 (11,2)		1,38 (0,72; 2,65)	0,332	315	33 (10,5)		1,20 (0,63; 2,27)	0,581
	СС	129	20 (15,5)		1,92 (0,93; 4,00)	0,079	129	15 (11,6)		1,24 (0,58; 2,64)	0,584
	ТТ+ТС vs. СС	481	50 (10,4)	0,106	0,64 (0,36; 1,15)	0,135	482	49 (10,2)	0,630	0,91 (0,49; 1,70)	0,768
	СС+ТС vs. ТТ	443	55 (12,4)	0,236	1,54 (0,83; 2,84)	0,169	444	48 (10,8)	0,658	1,21 (0,66; 2,22)	0,539
AGTR1 (rs186)	АА	374	44 (11,8)	0,487	1,0		374	47 (12,6)	0,041	1,0	
	АС	199	24 (12,1)		1,12 (0,65; 1,94)	0,678	200	12 (6,0)		0,45 (0,23; 0,88)	0,020
	СС	37	2 (5,4)		0,41 (0,09; 1,80)	0,238	37	5 (13,5)		1,01 (0,37; 2,77)	0,989
	АА+АС vs. СС	573	68 (11,9)	0,232	2,53 (0,58; 10,96)	0,214	574	59 (10,3)	0,533	0,80 (0,29; 2,16)	0,654
	СС+АС vs. АА	236	26(11,0)	0,778	0,99 (0,58; 1,68)	0,974	237	17 (7,2)	0,034	0,54 (0,30; 0,97)	0,040
ACE (rs4646994)	II	181	16 (8,8)	0,389	1,0		182	22 (12,1)	0,342	1,0	
	ID	269	35 (13,0)		1,53 (0,81; 2,89)	0,195	269	30 (11,2)		0,86 (0,47; 1,57)	0,627
	DD	160	19 (11,9)		1,39 (0,68; 2,84)	0,374	160	12(7,5)		0,59 (0,28; 1,25)	0,171
	II+ID vs. DD	450	51 (11,3)	0,854	0,94 (0,53; 1,68)	0,846	451	52 (11,5)	0,153	1,55 (0,79; 3,01)	0,199
	DD+ID vs. II	429	54 (12,6)	0,185	1,47 (0,81; 2,68)	0,206	429	42(9,8)	0,396	0,76 (0,44; 1,33)	0,340
AGT (rs4762)	СС	464	54 (11,6)	0,062	1,0		465	47 (10,1)	0,772	1,0	
	СТ	133	12 (9,0)		0,80 (0,41; 1,56)	0,510	133	16 (12,0)		1,26 (0,68; 2,34)	0,510
	ТТ	13	4 (30,8)		3,94 (1,09; 14,28)	0,037	13	1 (7,7)		0,72 (0,09; 5,81)	0,759
	СС+СТ vs. ТТ	597	66 (11,1)	0,027	0,24 (0,07; 0,87)	0,030	598	63 (10,5)	0,741	1,47 (0,18; 11,72)	0,719
	ТТ+СТ vs. СС	146	16 (11,0)	0,822	1,0 (0,54; 1,83)	0,990	146	17 (11,6)	0,597	1,21 (0,66; 2,21)	0,533
NOS3 (rs2070744)	ТТ	272	32 (11,8)	0,663	1,0		273	28 (10,3)	0,982	1,0	
	ТС	256	31 (12,1)		1,01 (0,59; 1,74)	0,965	256	27 (10,6)		0,95 (0,54; 1,68)	0,861
	СС	82	7 (8,5)		0,65 (0,27; 1,57)	0,342	82	9 (11,0)		1,07 (0,48; 2,41)	0,865
	ТТ+ТС vs. СС	528	63 (11,9)	0,369	1,54 (0,67; 3,57)	0,312	529	55 (10,4)	0,874	0,91 (0,42; 1,95)	0,807
	СС+ТС vs. ТТ	338	38 (11,2)	0,841	0,92 (0,55; 1,54)	0,750	338	36 (10,6)	0,874	0,98 (0,57; 1,67)	0,937
EDN1 (rs5370)	GG	362	41 (11,3)	0,602	1,0		363	37 (10,2)	0,729	1,0	
	GT	219	24 (11,0)		0,96 (0,56; 1,66)	0,883	219	25 (11,4)		1,14 (0,66; 1,97)	0,647
	ТТ	29	5 (17,2)		1,55 (0,54; 4,43)	0,411	29	2 (6,9)		0,63 (0,14; 2,82)	0,547
	GG+GT vs. ТТ	581	65 (11,2)	0,318	0,63 (0,23; 1,78)	0,386	582	62 (10,7)	0,519	1,67 (0,38; 7,34)	0,500
	ТТ+GT vs. GG	245	29 (11,7)	0,889	1,03 (0,61; 1,72)	0,920	248	27 (10,9)	0,783	1,07 (0,63; 1,83)	0,794

Примечание: ^aОстрота зрения вдаль лучше видящего глаза с максимальной коррекцией ≤ 0,7 усл. ед.; ^bРасстояние восприятия шепотной речи лучше слышащим ухом ≤ 2 метров; ^cТест χ^2 Пирсона для сравнения генотипов и аллелей; ^dОтношение шансов с 95 % доверительными интервалами, оцененное с помощью логистической регрессии с коррекцией на возраст и пол.

Notes: ^aVisual acuity of the better-seeing eye with best correction ≤ 0,7 c.u.; ^bWhispered speech perception distance with the better-hearing ear ≤ 2 meters; ^cPearson's χ^2 test for genotype and allele distributions; ^dOdds ratio with 95 % confidence intervals estimated using logistic regression and adjusted for age and sex.

объясняется тем, что механизмы повышения давления у лиц старшего возраста связаны не только с дисбалансом вазоактивных факторов в сторону констрикторных, но представляют собой сложнейший комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов. Изучение механизмов повышения давления выявило ряд отличительных особенностей формирования артериальной гипертензии у пожилых людей. Так, установлено, что у лиц пожилого возраста имеет место повышение вязкости крови, что способствует увеличению нагрузки на сердце и повышению артериального давления [19], формируется фиброз миокарда из-за дисбаланса в системе коллагенового метаболизма, снижения реактивности РАС [20]. Показано, что с возрастом в артериальной системе нарастают диффузные

склеротические процессы, снижается растяжимость аорты и сонных артерий в области барорецепторных зон, что повышает порог их раздражения, и для их включения в систему регуляции артериального давления необходим более высокий его уровень. Также авторы считают увеличение дисфункции автономной нервной системы одним из основных факторов, способствующих повышению артериального давления [21]. Вероятно, роль неблагоприятных вариантов генов, детерминирующих синтез эндотелиальных вазоактивных факторов, в большей степени проявляется в более раннем возрасте.

Результаты настоящего исследования показали, что аллель T SNV rs4762 гена ангиотензиногена AGT является фактором риска снижения остроты зрения у пожилых людей. Носительство аллеля

Таблица 7. Связи генотипов и аллелей SNVs генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, с показателями когнитивно-психологического домена индивидуальной жизнеспособности у жителей Архангельской области 60–74 лет

Table 7. Associations between genotypes and alleles of candidate gene SNVs involved in blood pressure regulation with intrinsic capacity cognitive and psychological domain indicators in 60–74-year-old residents of the Arkhangelsk Region

Ген / Gene	Генотип, аллель / Genotype, allele	n = 529	Шкала MoCa, баллы / MoCA scale, scores ^a				n = 531	Шкала депрессии Бека, баллы / Beck Depression Inventory, scores			
			Me (Q1-Q3) ^b	p ^c	Квантильная регрессия / Quantile regression			Me (Q1-Q3) ^b	p ^c	Квантильная регрессия / Quantile regression	
					B (95% ДИ) / B (95% CI) ^d	p				B (95% ДИ) / B (95% CI) ^d	p
AGT ± (rs699)	TT	145	27,0 (26,0–29,0)	0,556	0,0		144	5,0 (2,0–8,0)	0,594	0,0	
	TC	277	28,0 (26,0–29,0)		0,0 (–0,6; 0,6)	1,000	280	5,0 (2,0–8,0)		0,3 (–0,8; 1,5)	0,580
	CC	107	27,0 (26,0–29,0)		0,1 (–0,6; 0,8)	0,720	107	5,0 (2,0–8,0)		0,5 (–1,0; 2,0)	0,504
	TT+TC vs. CC	422	28,0 (26,0–29,0)	0,899	–0,1 (–0,7; 0,5)	0,675	424	5,0 (2,0–9,0)	0,421	–0,4 (–1,7; 0,8)	0,504
	CC+TC vs. TT	384	28,0 (26,0–29,0)	0,288	0,0 (–0,5; 0,5)	1,000	387	5,0 (2,0–9,0)	0,398	0,5 (–1,6; 1,6)	0,364
AGTR1 (rs5186)	AA	322	28,0 (26,0–29,0)	0,850	0,0		324	5,0 (2,0–9,0)	0,602	0,0	
	AC	174	28,0 (26,0–29,0)		0,0 (0,3; 0,5)	1,000	174	4,0 (2,0–8,0)		–0,3 (–1,4; 0,6)	0,460
	CC	33	27,0 (26,0–29,0)		–0,1 (–1,1; 0,8)	0,798	33	5,0 (1,0–8,0)		–0,3 (–2,3; 1,7)	0,761
	AA+AC vs. CC	496	28,0 (26,0–29,0)	0,582	0,1 (–0,8; 1,1)	0,795	498	5,0 (2,0–9,0)	0,797	0,0 (–2,0; 2,0)	1,000
	CC+AC vs. AA	207	27,0 (26,0–29,0)	0,968	0,0 (–0,5; 0,5)	1,000	207	4,0 (2,0–8,0)	0,315	–0,4 (–1,4; 0,6)	0,504
ACE (rs4646994)	II	150	27,5 (26,0–29,0)	0,665	0,0		150	4,5 (1,0–8,0)	0,343	0,0	
	ID	241	28,0 (26,0–29,0)		0,2 (–0,3; 0,8)	0,388	243	5,0 (3,0–9,0)		0,6 (–0,5; 1,8)	0,298
	DD	138	28,0 (26,0–29,0)		0,1 (–0,5; 0,8)	0,703	138	5,0 (2,0–9,0)		0,5 (–0,8; 1,9)	0,422
	II+ID vs. DD	391	28,0 (26,0–29,0)	0,377	0,0 (–0,5; 0,5)	1,000	391	5,0 (2,0–8,0)	0,682	0,0 (–1,1; 1,1)	1,000
	DD+ID vs. II	379	28,0 (26,0–29,0)	0,617	0,1 (–0,5; 0,6)	0,639	381	5,0 (2,0–9,0)	0,146	0,5 (–0,6; 1,6)	0,360
AGT (rs4762)	CC	410	28,0 (26,0–29,0)	0,785	0,0		412	5,0 (2,0–8,0)	0,390	0,0	
	CT	108	27,0 (26,0–29,0)		0,0 (–0,6; 0,6)	1,000	108	5,0 (2,0–9,0)		0,0 (–1,1; 1,1)	1,000
	TT	11	28,0 (27,0–29,0)		0,8 (–0,8; 2,3)	0,348	11	6,0 (4,0–12,0)		2,8 (–0,3; 6,0)	0,077
	CC+CT vs. TT	518	28,0 (26,0–29,0)	0,776	–0,8 (–2,3; 0,8)	0,354	520	5,0 (2,0–8,0)	0,199	–2,8 (–6,2; 0,6)	0,103
	TT+CT vs. CC	119	27,0 (26,0–29,0)	0,491	0,0 (–0,6; 0,6)	1,000	119	5,0 (2,0–9,0)	0,414	0,2 (–0,9; 1,2)	0,762
NOS3 (rs2070744)	TT	240	29,0 (26,0–29,0)	0,317	0,0		241	5,0 (2,0–8,0)	0,331	0,0	
	TC	212	27,5 (26,0–29,0)		0,0 (–0,5; 0,5)	1,000	214	5,0 (2,0–9,0)		0,3 (–0,6; 1,3)	0,499
	CC	77	27,0 (26,0–29,0)		–0,6 (–1,3; 0,1)	0,101	76	6,0 (2,5–9,0)		1,5 (0,1; 2,9)	0,030
	TT+TC vs. CC	452	28,0 (26,0–29,0)	0,203	0,6 (–0,1; 1,2)	0,082	455	5,0 (2,0–8,0)	0,227	–1,3 (–2,7; 0,0)	0,052
	CC+TC vs. TT	289	27,0 (26,0–29,0)	0,215	–0,1 (–0,6; 0,3)	0,601	290	5,0 (2,0–9,0)	0,209	0,5 (–0,4; 1,4)	0,295
EDN1 (rs5370)	GG	314	28,0 (26,0–29,0)	0,631	0,0		315	5,0 (2,0–9,0)	0,128	0,0	
	GT	187	28,0 (26,0–29,0)		0,1 (–0,5; 0,6)	0,607	188	4,0 (2,0–8,0)		–0,4 (–1,4; 0,7)	0,475
	TT	28	27,0 (26,0–29,0)		–0,5 (–1,5; 0,5)	0,336	28	7,0 (3,5–11,5)		2,2 (–0,1; 4,4)	0,062
	GG+GT vs. TT	501	28,0 (26,0–29,0)	0,357	0,6 (–0,4; 1,6)	0,222	503	5,0 (2,0–8,0)	0,053	–2,3 (–4,5; 0,1)	0,039
	TT+GT vs. GG	215	27,0 (26,0–29,0)	0,993	0,0 (–0,5; 0,5)	1,000	216	5,0 (2,0–8,5)	0,985	–0,2 (–1,1; 0,8)	0,504

Примечание: ^aMoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки; ^bМедиана с межквартильным интервалом; ^cТест Краскела – Уоллиса для сравнения генотипов, тест Манна – Уитни для сравнения аллелей; ^dРегрессионный коэффициент B с 95 % доверительными интервалами – различие медиан, оцененное с помощью квантильной регрессии с коррекцией на возраст и пол.

Notes: ^aMoCA, Montreal Cognitive Assessment; ^bMedian with interquartile range; ^cKruskal-Wallis test for genotypes, Mann-Whitney U test for alleles; ^dRegression coefficient B with 95 % CI representing the difference in medians, estimated using quantile regression and adjusted for age and sex.

T SNV rs4762 гена AGT обуславливает вазоконстрикцию [22], у носителей этого аллеля риск снижения остроты зрения может быть опосредован развитием артериальной гипертензии. Экспериментальные исследования на животных с гипертензией, вызванной нарушением функциональной активности PAC, демонстрировали дегенерацию ганглионарных клеток, которую авторы трактуют как сосудистую дегенерацию [23]. Снижения остроты зрения в пожилом возрасте возможны также вследствие развития глаукомы [15].

У пожилых жителей Архангельской области были получены несколько неожиданные результаты, а именно протективное действие аллеля C SNV rs5186 гена рецептора 1 типа ангиотензина II AGTR1 в отношении развития нарушения слуха. В то же время в литературе описана ассоциация носительства этого аллеля с повышенным риском отосклероза [12]. Данные о наличии локальной PAC в органе слуха остаются противоречивыми. Так, в культуре клеток стремной кости пациентов с отосклерозом были выявлены рецепторы 1 и 2

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>

Оригинальная исследовательская статья

типов ангиотензина II [12], тогда как другие исследователи не обнаружили экспрессии генов PAC в стременной кости, пораженной отосклерозом [24].

По результатам нашего исследования, гетерозиготный генотип AC SNV rs5186 гена *AGTR1* ассоциирован с протективным эффектом в отношении снижения слуха в сравнении с гомозиготами AA. Есть мнение, что из популяции с возрастом вытесняются гомозиготы по диному и мутантному аллелю, а наиболее устойчивыми остаются гетерозиготы [25]. Авторы связывают гомозиготный вариант компонентов PAC с долгожительством.

Также неожиданным был факт, что аллель C SNV rs5186 гена *AGTR1* у пожилых жителей Архангельской области связан с более высокой силой сжатия кисти. Экспериментальные исследования показали наличие рецепторов 1-го типа ангиотензина II на скелетных мышцах, преимущественно в быстрых волокнах II типа [26]. Блокада этих рецепторов снижает активность PAC, защищает мышцы от окислительного стресса и протеолиза, предотвращает атрофию и повышает мышечную силу, поэтому такие препараты применяются при тренировках [27]. Однако у пожилых мужчин (> 65 лет), занимавшихся силовыми тренировками, их применение не предотвратило атрофию мышц [28]. Возможно, протективное действие аллеля C SNV rs 5186 гена *AGTR1* на силу сжатия кисти у пожилых жителей Архангельской области обусловлено снижением чувствительности PAC мышечной системы, характерным для пожилых людей.

Выявленный протективный эффект аллеля G варианта rs 5370 гена *EDN1* в отношении депрессии у пожилых жителей Архангельской области вероятно связан с оптимальным уровнем эндотелина-1 в крови и мозге у носителей этого аллеля. Ранее было показано, что минорные аллели (T) SNV rs5370 гена *EDN1* связаны с увеличением уровня эндотелина-1 [29]. В экспериментальном исследовании было показано участие эндотелина-1 в развитии депрессии: эндотелины могут модулировать выработку и высвобождение цитокинов иммунными клетками, а цитокины участвуют в развитии депрессивных расстройств [30]. Авторы другого экспериментального исследования с использованием в качестве модели мышей с высокой и низкой тревожностью выявили, что эндотелин-1 и его рецепторы в миндалевидном теле участвуют в патогенезе тревожных расстройств [31].

Результаты проведенного исследования также показали связь гомозиготного носительства мутантного аллеля C SNV rs2070744 гена *NOS3* с риском развития депрессии у жителей Архангельской области. В литературе нет единого мнения о связи варианта rs2070744 гена *NOS3* с эмоциональными и психическими расстройствами. По данным одних авторов, нет ассоциации данного варианта с депрессией [22]. Другие авторы показали его связь с геморрагическими заболеваниями сосудов мозга и биполярным расстройством [33]. У носителей генотипа CC SNV rs2070744 гена *NOS3* с биполярным расстройством отмечено снижение уровня оксида азота, что указывает на вовлечение нитринергичес-

кого пути в развитии данной патологии [34]. Также описаны связи данного генотипа с вазовагальными обмороками и более высокой частотой тревожных и депрессивных расстройств [35]. Эти данные могут быть подтверждением выявленного риска развития депрессии у носителей генотипа CC SNV rs2070744 гена *NOS3*. Известно, что SNV rs2070744 гена *NOS3* существенно влияет на экспрессию гена, что приводит к снижению концентрации оксида азота в крови и тканях [36]. В клинической практике при применении ингаляционного оксида азота у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями наблюдалось улучшение эмоционального состояния, уменьшались проявления депрессии [37]. В ряде исследований было выявлено, что ген *NOS3* является мишенью для антидепрессантов [38]. Собственные и литературные данные свидетельствуют о том, что необходима профилактика возможных депрессивных расстройств у людей с генотипом CC SNV гена *NOS3*.

Отсутствие значимых связей вариантов изучаемых генов и когнитивного снижения по данным MoCA теста можно объяснить относительно сохранными когнитивными функциями у участников исследования и небольшой долей лиц в выборке с низкими показателями (менее 26 баллов). Вероятно, ассоциации вариантов изучаемых генов наиболее вероятно проявляются клиническими признаками когнитивного снижения на фоне сосудистой деменции в сочетании с нейродегенерацией, например, у пациентов с болезнью Альцгеймера [18].

Связи вариантов рассмотренных генов с параметрами функций мышечной, сенсорных систем и эмоционального состояния свидетельствуют об их значимой регуляторной роли на уровне микроциркуляторных процессов в тканях, что может проявиться на этапе сосудистых и дистрофических осложнений артериальной гипертензии. Полученные результаты свидетельствуют, что носительство тех или иных вариантов рассмотренных генов может способствовать как ускорению нарушений сосудистой регуляции на микроциркуляторном уровне, в первую очередь в области зрительного и слухового анализаторов, мышечной ткани и эмоциогенных структур головного мозга, так и сдерживанию данных процессов, обеспечивая оптимальную жизнеспособность пожилых жителей европейского Севера России.

Ограничением исследования является небольшая численность участников с когнитивными и двигательными нарушениями, что проявлялось в ограниченной статистической мощности для выявления связей рассматриваемых генов с когнитивными и двигательными способностями пожилых людей.

Закключение. У пожилых жителей Архангельской области выявлены биомаркеры снижения функциональных показателей, определяющих индивидуальную жизнеспособность: аллель T SNV гена ангиотензиногена *AGT* (rs4762) (снижение остроты зрения), аллель C варианта rs2070744 гена *NOS3* (выраженные симптомы депрессии). Также определены генетические маркеры сохранения относительно высоких функциональных показателей:

аллель С варианта rs5186 гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1*, включая гетерозиготное носительство АС данного варианта гена (большая острота слуха), аллель С варианта rs5186 гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1* (большая сила сжатия кисти), аллель G варианта гена *EDN1* (rs 5370) (низкие баллы на шкале депрессии).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frolova E, Arosio B, Lim WS. Editorial: Intrinsic capacity and resilience vs. frailty: On the way to healthy aging. *Front Med (Lausanne)*. 2023;21;10:1155648. doi: 10.3389/fmed.2023.1155648
2. Meng LC, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY. Biological features of the outcome-based intrinsic capacity composite scores from a population-based cohort study: Pas de Deux of biological and functional aging. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851882. doi: 10.3389/fmed.2022.851882
3. Проворова А.А., Смиренникова Е.В., Уханова А.В. Здоровье населения российской Арктики: проблемы, вызовы и пути их решения // Арктика и Север. 2024. № 55. С. 161–181. doi: 10.37482/issn2221-2698.2024.55.161
4. 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. С. 131–143.
5. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Командресова Т.М., Кудрявцев А.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 571–587. doi: 10.17816/humeco516580
6. Павлова О.С., Коробко И.Ю., Ливенцева М.М. и др. Патогенез клеточного старения: полиморфизм генов и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020. Т. 4. № 1. С. 898–903
7. Pavlyushchik OO, Afonin VYu, Sarokina VN, Chak TA, Khapaliuk AV, Anisovich MV. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men. *Tsitol Genet*. 2016;50(5):48–58.
8. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетические полиморфизмы и старение // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. № 2. С. 35–55.
9. Liu ME, Tsai SJ, Lu T, et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia. *Neuromolecular Med*. 2011;13(3):212–216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y
10. Zhang Z, Deng L, Bai F, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*. 2011;218(1):114–120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032
11. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry*. 2014;171(11):1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
12. Imauchi Y, Jeunemaitre X, Boussion M, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: A genetic association and in vitro study. *Otol Neurotol*. 2008;29(3):295–301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
13. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1113–1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
14. Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. Endothelin-1 gene polymorphism and hearing impairment in elderly Japanese. *Laryngoscope*. 2009;119(5):938–943. doi: 10.1002/lary.20181
15. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*. 2016;29(1):7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
16. Salari N, Bokaei S, Farshchian N, Mohammadi M, Kazemini M. The role of polymorphisms rs2070744 and rs1799983 eNOS gene in patients with POAG: A systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021;41(8):2747–2763. doi: 10.1007/s10792-021-01832-y
17. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, 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
18. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423–429. doi: 10.1093/ageing/afr051
19. Löwik MR, Odink J, Kok FJ, Ockhuizen T. Hematocrit and cardiovascular risk factors among elderly men and women (Dutch Nutrition Surveillance System). *Gerontology*. 1992;38(4):205–213. doi: 10.1159/000213329
20. Faulhaber HD, Gruner R, Homuth V, et al. Nitrendipine treatment in so-called therapy-resistant arterial hypertension; effect as monotherapy and in combination with propranolol on blood pressure, heart rate, other hemodynamic parameters, plasma renin activity, and catecholamines. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12(Suppl 4):S146–S148. doi: 10.1097/00005344-198806124-00033
21. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
22. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, et al. Angiotensinogen gene missense polymorphisms (rs699 and rs4762): The association of end-stage renal failure risk with type 2 diabetes and hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi: 10.3390/genes12030339
23. 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
24. Liktó B, Csomó P, Szász CS, Sziklai I, Karosi T. No evidence for the expression of renin-angiotensin-aldosterone system in otosclerotic stapes footplates. *Otol Neurotol*. 2013;34(5):808–815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
25. 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. doi: 10.17816/ecogen2440-43
26. Deminice R, Hyatt H, Yoshihara T, et al. Human and rodent skeletal muscles express angiotensin II type 1 receptors. *Cells*. 2020;9(7):1688. doi: 10.3390/cells9071688
27. Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, Lentine KL, Edwards JC. Renin angiotensin system-induced muscle wasting: Putative mechanisms and implications for clinicians. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(4):1935–1949. doi: 10.1007/s11010-024-05043-8

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>

Оригинальная исследовательская статья

28. Heisterberg MF, Andersen JL, Schjerling P, *et al.* Losartan has no additive effect on the response to heavy-resistance exercise in human elderly skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(5):1536-1554. doi: 10.1152/jappphysiol.00106.2018
29. Сустретов А.С., Миронова Г.П., Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Степанова Г.Ю. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма lys198asn гена эндотелина-1 с его концентрацией в сыворотке больных множественной миеломой // Медицинская генетика. 2023. Т. 22. № 3. С. 54-58. doi: 10.25557/2073-7998.2023.03.54-58
30. Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Staurengo-Ferrari L, Filgueiras GB, Estanislau C, Verri WA Jr. Bosentan, a mixed endothelin receptor antagonist, induces antidepressant-like activity in mice. *Neurosci Lett*. 2014;560:57-61. doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.018
31. Chen M, Yan HH, Shu S, *et al.* Amygdalar endothelin-1 regulates pyramidal neuron excitability and affects anxiety. *Sci Rep*. 2017;7(1):2316. doi: 10.1038/s41598-017-02583-6
32. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, *et al.* Three polymorphisms of the eNOS gene and plasma levels of metabolites of nitric oxide in depressed Japanese patients: A preliminary report. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(7):531-534. doi: 10.1002/hup.1239
33. Wang Q, Sun H, Qi X, Zhou M. eNOS rs2070744 polymorphism might influence predisposition to hemorrhagic cerebral vascular diseases in East Asians: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(5):e01538. doi: 10.1002/brb3.1538
34. Kittel-Schneider S, Reuß M, Meyer A, *et al.* Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):31-38. doi: 10.1177/0269881114555251
35. Titov B, Matveeva N, Kulakova O, *et al.* Vasovagal syncope is associated with variants in genes involved in neurohumoral signaling pathways. *Genes (Basel)*. 2022;13(9):1653. doi: 10.3390/genes13091653
36. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010;16(4):314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013
37. Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15. № 6. С. 64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70
38. Wang H, Liu J, He J, *et al.* Potential mechanisms underlying the therapeutic roles of sinisan formula in depression: Based on network pharmacology and molecular docking study. *Front Psychiatry*. 2022;13:1063489. doi: 10.3389/fpsy.2022.1063489
4. Maksimov AL. 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 Russ.)
5. Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, Komandresova TM, Kudryavtsev AV. Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2023;(8):571-587. (In Russ.) doi: 10.17816/humeco516580
6. Pavlova OS, Korobko IYu, Liventseva MM, *et al.* The pathogenesis of cell aging: Gene polymorphism and renin-angiotensin-aldosterone system activity. *Neotlozhnaya Kardiologiya i Kardiovaskulyarnye Riski*. 2020;4(1):898-903. (In Russ.)
7. Pavlyushchik OO, Afonin VYu, Sarokina VN, Chak TA, Khapaliuk AV, Anisovich MV. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men. *Tsitol Genet*. 2016;50(5):48-58.
8. Glotov OS, Baranov VS. Genetic polymorphisms and aging. *Uspekhi Gerontologii*. 2007;20(2):35-55. (In Russ.)
9. Liu ME, Tsai SJ, Lu T, *et al.* No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia. *Neuromolecular Med*. 2011;13(3):212-216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y
10. Zhang Z, Deng L, Bai F, *et al.* ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*. 2011;218(1):114-120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032
11. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, *et al.* Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry*. 2014;171(11):1214-1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
12. Imauchi Y, Jeunemaitre X, Boussion M, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: A genetic association and in vitro study. *Otol Neurotol*. 2008;29(3):295-301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
13. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1113-1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
14. Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. Endothelin-1 gene polymorphism and hearing impairment in elderly Japanese. *Laryngoscope*. 2009;119(5):938-943. doi: 10.1002/lary.20181
15. Choudhary R, Kapoor MS, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*. 2016;29(1):7-16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
16. Salari N, Bokaei S, Farshchian N, Mohammadi M, Kazeminia M. The role of polymorphisms rs2070744 and rs1799983 eNOS gene in patients with POAG: A systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021;41(8):2747-2763. doi: 10.1007/s10792-021-01832-y
17. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, *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
18. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, *et al.* A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-429. doi: 10.1093/ageing/afr051

REFERENCES

1. Frolova E, Arosio B, Lim WS. Editorial: Intrinsic capacity and resilience vs. frailty: On the way to healthy aging. *Front Med (Lausanne)*. 2023;21:10:1155648. doi: 10.3389/fmed.2023.1155648
2. Meng LC, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY. Biological features of the outcome-based intrinsic capacity composite scores from a population-based cohort study: Pas de Deux of biological and functional aging. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851882. doi: 10.3389/fmed.2022.851882
3. Provorova AA, Smirennikova EV, Ukhanova AV. Population health in the Russian Arctic: Problems, challenges, solutions. *Arktika i Sever*. 2024;(55):161-181. (In Russ.) doi: 10.37482/issn2221-2698.2024.55.161

19. Löwik MR, Odink J, Kok FJ, Ockhuizen T. Hematocrit and cardiovascular risk factors among elderly men and women (Dutch Nutrition Surveillance System). *Gerontology*. 1992;38(4):205-213. doi: 10.1159/000213329
20. Faulhaber HD, Gruner R, Homuth V, et al. Nitrendipine treatment in so-called therapy-resistant arterial hypertension; effect as monotherapy and in combination with propranolol on blood pressure, heart rate, other hemodynamic parameters, plasma renin activity, and catecholamines. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12(Suppl 4):S146-S148. doi: 10.1097/00005344-198806124-00033
21. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
22. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, et al. Angiotensinogen gene missense polymorphisms (rs699 and rs4762): The association of end-stage renal failure risk with type 2 diabetes and hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi: 10.3390/genes12030339
23. 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
24. Liktor B, Csomor P, Szasz CS, Sziklai I, Karosi T. No evidence for the expression of renin-angiotensin-aldosterone system in otosclerotic stapes footplates. *Otol Neurotol*. 2013;34(5):808-815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
25. Glotov AS, Glotov OS, Moskalenko MV, Rogozkin VA, Ivashchenko TE, Baranov VS. Analysis of genes polymorphisms of renin-angiotensin systems in population, athletes and elderly people. *Ekologicheskaya Genetika*. 2004;2(4):40-43. (In Russ.) doi: 10.17816/ecogen2440-43
26. Deminice R, Hyatt H, Yoshihara T, et al. Human and rodent skeletal muscles express angiotensin II type 1 receptors. *Cells*. 2020;9(7):1688. doi: 10.3390/cells9071688
27. Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, Lentine KL, Edwards JC. Renin angiotensin system-induced muscle wasting: Putative mechanisms and implications for clinicians. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(4):1935-1949. doi: 10.1007/s11010-024-05043-8
28. Heisterberg MF, Andersen JL, Schjerling P, et al. Losartan has no additive effect on the response to heavy-resistance exercise in human elderly skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(5):1536-1554. doi: 10.1152/jappphysiol.00106.2018
29. Mordvinova EV, Sustretov AS, Mironova TP, Davydkin IL, Naumova KV, Stepanova TYu. Association of single nucleotide polymorphism Lys198Asn of the endothelin-1 gene with its concentration in the serum of multiple myeloma patients. *Meditsinskaya Genetika*. 2023;22(3):54-58. (In Russ.) doi: 10.25557/2073-7998.2023.03.54-58
30. Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Staurengo-Ferrari L, Filgueiras GB, Estanislau C, Verri WA Jr. Bosentan, a mixed endothelin receptor antagonist, induces antipressant-like activity in mice. *Neurosci Lett*. 2014;560:57-61. doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.018
31. Chen M, Yan HH, Shu S, et al. Amygdalar endothelin-1 regulates pyramidal neuron excitability and affects anxiety. *Sci Rep*. 2017;7(1):2316. doi: 10.1038/s41598-017-02583-6
32. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, et al. Three polymorphisms of the eNOS gene and plasma levels of metabolites of nitric oxide in depressed Japanese patients: A preliminary report. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(7):531-534. doi: 10.1002/hup.1239
33. Wang Q, Sun H, Qi X, Zhou M. eNOS rs2070744 polymorphism might influence predisposition to hemorrhagic cerebral vascular diseases in East Asians: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(5):e01538. doi: 10.1002/brb3.1538
34. Kittel-Schneider S, Reuß M, Meyer A, et al. Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):31-38. doi: 10.1177/0269881114555251
35. Titov B, Matveeva N, Kulakova O, et al. Vasovagal syncope is associated with variants in genes involved in neurohumoral signaling pathways. *Genes (Basel)*. 2022;13(9):1653. doi: 10.3390/genes13091653
36. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010;16(4):314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013
37. Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2023;15(6):64-70. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70
38. Wang H, Liu J, He J, et al. Potential mechanisms underlying the therapeutic roles of sinisan formula in depression: Based on network pharmacology and molecular docking study. *Front Psychiatry*. 2022;13:1063489. doi: 10.3389/fpsy.2022.1063489

Сведения об авторах:

✉ **Бебякова** Наталья Александровна – д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: nbebyakova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-1898>

Кригер Екатерина Анатольевна – к.м.н., доцент, научный сотрудник лаборатории медицинской генетики; доцент кафедры методологии научных исследований ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: kate-krieger@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Левицкий Сергей Николаевич – к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>

Шабалина Ирина Алексеевна – к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: ira_sha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-3882>

Поскотинова Лилия Владимировна – д.б.н., к.м.н., доцент, гл. науч. сотр., зав. лабораторией биоритмологии, Институт физиологии природных адаптаций, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова» УрО РАН; профессор кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: liliya200572@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

Зеленцов Роман Николаевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: zelentsovrm@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-0535>

Синайская Мария Александровна – к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: msinayskaya@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2026-34-2-36-49>

Оригинальная исследовательская статья

Моисеева Александра Анатольевна – ассистент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: ozhiginas73@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3535-2237>.

Кривоногова Елена Вячеславовна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории биоритмологии, Институт физиологии природных адаптаций, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» УрО РАН; e-mail: elena200280@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2323-5246>.

Кривоногова Ольга Вячеславовна – к.б.н., науч. сотр. лаборатории биоритмологии, Институт физиологии природных адаптаций, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова» УрО РАНФ; e-mail: ja.olga1@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-8836>.

Печинкина Наталья Игоревна – младший научный сотрудник научной клинко-диагностической лаборатории, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: belova-8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9066-5687>.

Звездина Юлия Михайловна – младший научный сотрудник научной клинко-диагностической лаборатории, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5725-0145>.

Кудрявцев Александр Валерьевич – PhD, начальник управления по научной и инновационной работе, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Кудрявцев А.В.*; сбор данных: *Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Печинкина Н.И., Звездина Ю.М.*; анализ и интерпретация результатов: *Кригер Е.А., Кудрявцев А.В.*; обзор литературы: *Бобыкова Н.А., Поскотинова Л.В., Зеленцов Р.Н., Левицкий С.Н., Шабалина И.А.*; подготовка проекта рукописи: *Бобыкова Н.А., Поскотинова Л.В., Кригер Е.А., Кудрявцев А.В.* Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 03/04-23 от 26 апреля 2023 года).

Финансирование: исследование выполнено с использованием средств гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 29.09.25 / Принята к публикации: 10.02.26 / Опубликовано: 27.02.26

Author information:

✉ Natalya A. **Bebyakova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University; e-mail: nbebyakova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-1898>.

Ekaterina A. **Krieger**, Cand. Sci. (Med.), docent; Research Fellow, Laboratory of Medical Genetics; Associate Professor, Department of Research Methodology, Northern State Medical University; e-mail: kate-krieger@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>.

Sergey N. **Levitskiy**, Cand. Sci. (Biol.), docent; Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University; e-mail: sergeylevitskiy@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>.

Irina A. **Shabalina**, Cand. Sci. (Biol.), docent; Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University; e-mail: ira_sha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-3882>.

Liliya V. **Poskotinova**, Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Med.), docent; Chief Researcher, Head of the Biorhythmology Laboratory, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Family Medicine and Internal Medicine, Northern State Medical University; e-mail: liliya200572@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>.

Roman N. **Zelentsov**, Cand. Sci. (Med.), docent; Associate Professor, Department of Family Medicine and Internal Medicine, Northern State Medical University; e-mail: zelentsovrm@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-0535>.

Mariya A. **Sinayskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Family Medicine and Internal Medicine, Northern State Medical University; e-mail: msinayskaya@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6587-7149>.

Aleksandra A. **Moiseeva**, Assistant, Department of Family Medicine and Internal Medicine, Northern State Medical University; e-mail: ozhiginas73@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3535-2237>.

Elena V. **Krivotogova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Biorhythmology Laboratory, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (FECIAR UrB RAS); e-mail: elena200280@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2323-5246>.

Olga V. **Krivotogova**, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Biorhythmology Laboratory, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ja.olga1@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-8836>.

Natalia I. **Pechinkina**, Junior Researcher, Scientific Clinical Diagnostic Laboratory, Northern State Medical University; e-mail: belova-8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9066-5687>.

Julia M. **Zvezdina**, Junior Researcher, Scientific Clinical Diagnostic Laboratory, Northern State Medical University; e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5725-0145>.

Alexander V. **Kudryavtsev**, PhD, Head of the Directorate for Research and Innovation, Northern State Medical University; e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>.

Author contributions: study conception and design: *Kudryavtsev A.V.*; data collection: *Krivotogova E.V., Krivotogova O.V., Pechinkina N.I., Zvezdina J.M.*; analysis and interpretation of results: *Krieger E.A., Kudryavtsev A.V.*; bibliography compilation and referencing: *Bebyakova N.A., Poskotinova L.V., Zelentsov R.N., Levitskiy S.N., Shabalina I.A.*; draft manuscript preparation: *Bebyakova N.A., Poskotinova L.V., Krieger E.A., Kudryavtsev A.V.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Northern State Medical University of the Russian Ministry of Health (protocol No. 03/04-23 of April 26, 2023).

Funding: This research was funded by grant No. №23-15-20017 from the Russian Science Foundation (<https://rscf.ru/project/23-15-20017/>).

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: September 29, 2025 / Accepted: February 10, 2026 / Published: February 27, 2026