Дата публикации: 01.03.2023
DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_2
УДК 575.1

Publication date: 01.03.2023
DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_2
UDC 575.1

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-1 В-ТИПА (EDNB) И ГЕУМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

**Н.А. Бебякова, С.Н. Левицкий, И.А. Шабалина, Н.А. Фадеева**
ГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия

**Аннотация.** Целью данного исследования являлось изучение возможного влияния полиморфизма гена EDNRB (rs5351) (замена G на A в 1065 позиции) на гемодинамические показатели сосудистого тонуса у молодого населения, проживающего на территории Арктического региона. Установлено, что наличие полиморфного аллеля А у гомо- и гетерозигот приводило к изменению уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 (EDN1), однако не оказывало статистически значимого влияния на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы и ее резервных возможностей. Необходимо более широкое внедрение популяционных исследований, целью которых было бы определение возможно большого спектра генов-кандидатов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызванными нарушениями сосудистого тонуса.

**Ключевые слова:** эндотелиновые рецепторы, полиморфизм гена, однонуклеотидная замена, сосудистый тонус, вазоконстрикция.

# POLYMORPHISM OF THE B-TYPE ENDOTHELIN-1 RECEPTOR GENE (EDNB) AND HEMODYNAMIC INDICATORS OF VASCULAR TONE

**N.A. Bebyakova, S.N. Levitskij, I.A. Shabalina, N.A. Fadeeva**
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

**Annotation.** The purpose of this study was to examine the possible effect of the EDNRB polymorphism (rs5351) (replacing G with A in position 1065) on hemodynamic indicators of vascular tone in the young population living in the Arctic region. It was found that the presence of polymorphic allele A in homo- and heterozygotes led to a change in the level of nitrogen oxide (NO) and endothelin-1 (EDN1), but did not have a statistically significant effect on the performance of the cardiovascular system and its functional (reserve) capabilities. It is necessary to introduce population studies more widely in order to search for candidate genes associated with cardiovascular diseases caused by vascular tone disorders.

**Keywords:** endothelin receptors, gene polymorphism, single nucleotide substitution, vascular tone, vasoconstriction.

**Введение.** Ранняя диагностика мультифакторных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых (ССЗ), неразрывно связана с молекулярно-генетическими исследованиями, направленными на поиск генов предрасположенности, которые способствуют проявлению различных патологических состояний в определенных условиях. Использование методов молекулярной диагностики с выявлением генетических маркеров повышенного риска развития ССЗ необходима для их ранней профилактики и предупреждения развития [1]. Особый интерес в этом плане представляет система эндотелина-1 (EDN1) и эндотелиновых рецепторов (EDNR). К настоящему времени достаточно хорошо изучены однонуклеотидные полиморфизмы гена EDN1, которые ассоциированы с развитием высокого риска возникновения ССЗ, обусловленных в том числе и формированием вазоконстрикторных реакций сосудистого тонуса [2-4]. Однако многие исследователи предполагают, что ключевой механизм действия EDN1 в формировании констрикторного эффекта

сосудов – взаимодействие его со специфическими рецепторами EDNR, которые особым образом действуют на клетки-мишени [5]. Кроме того, различные типы EDNR – EDNRA и EDNRB сами имеют множественные полиморфные варианты генов, которые их кодируют [6].

На данный момент известно, что блокада обоих рецепторов EDNRA и EDNRB снижает артериальное давление у людей с гипертонией и ослабляет или устраняет гипертензию на различных экспериментальных моделях у животных [7]. Подтипы рецепторов по-разному локализованы в сосудистой системе: EDNRA – преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, в ткани мозга и в желудочно-кишечном тракте, а EDNRB находятся в гладкомышечных клетках, в венечных сосудах, кардиомиоцитах, клетках юкстагломерулярного аппарата и в подвздошной кишке. В сосудах с небольшим диаметром экспрессируются EDNRA, а в венечных артериях и сосудах легких преобладают EDNRB. Различная локализация рецепторов позволяет объяснить большое количество эффектов, связанных с функцией EDN1 в норме и патологии [8].

Целью данного исследования являлось изучение возможного влияния полиморфизма гена EDNRB (rs5351) на гемодинамические показатели сосудистого тонуса у молодого населения, проживающего на территории Арктического региона.

Работы, посвященные изучению полиморфизмов гена EDNRB, кодирующего рецептор EDNRB, единичны и в основном проведены на людях, имеющих различные заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца).

Известно, что ген EDNRB локализуется на хромосоме 13q22 – chr13:77901178 (GRCh38.p13), состоит из 9 экзонов, экспрессируется в 217 тканях организма. В настоящее время описано более 130 клинически значимых мутаций в гене EDNRB, 59 из которых сопряжены с различными заболеваниями. Чаще встречаются делеции или дупликации [9].

Среди однонуклеотидных замен наиболее изучены полиморфизмы: rs5351 T>C (13 публикаций), rs2070591 C>T (8 публикаций), rs1801710 C>T, rs5352 C>T, rs876657805 T>A, rs5346 и rs5349 G>A, rs201336064 A>G, rs267606780 T>A, rs138247915 C>A, rs144565124 C>T, rs139317762 G>C, rs5348 A>G и другие.

Полиморфизм rs5351 представляет собой синонимическую замену G на A в 1065 позиции экзона 5 (Leu177Leu), кодирующего пятый трансмембранный домен белка. Обнаружены ассоциации между данным полиморфным вариантом гена и сольчувствительной гипертензией [10], внутримозговым кровоизлиянием [11], ишемическим инсультом [10], атеросклерозом [12], вазоконстрикцией брыжеечных артерий в эксперименте [12], артериальной гипертензией [13-14].

Так как нами не обнаружены исследования о влиянии полиморфизма гена EDNRB (rs5351) на изменения сосудистого тонуса у здорового населения, а климатические факторы Арктического региона вызывают напряжение работы сердечно-сосудистой системы, которые выражаются в дисфункции эндотелия, данное исследование является актуальным.

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

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с

аллельспецифичными праймерами с последующим рестрикционным анализом. Номенклатура исследуемых локусов:

F 5/ - agtgtggcctgaaagattctg-3/,
R 5/ - tcttacctgctttaggtgatcatt-3/,
A 5/ - acagcaaaagattggtggcta-3/,
G 5/ - acagcaaaagattggtggctg-3/.

Уровень EDN1 определяли иммуноферментным методом с использованием диагностического набора “Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21”. Уровень NO оценивали в сыворотке крови по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов проводили биохимическим методом с использованием набора “Total NO/Nitrite/Nitrate”.

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

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

Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК) проводили по формуле: КЭК = (СД – ДД) х ЧСС, где: СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

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

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23. Проводили анализ дисперсии распределения частотных показателей с оценкой стандартного отклонения, дисперсии, размаха, минимальных и максимальных значений, коэффициента асимметрии и коэффициента вариации.

Для оценки нормальности распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, поэтому результаты исследования представляли в виде медианы и квартилей (Me, Q1, Q3). Парные сравнения количественных данных проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую взаимосвязь между количественными данными и вариантом генотипа по полиморфизму гена EDNRB (rs5351) оценивали с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона и отношения шансов (OR). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Распределение частот генотипов рассчитывали при помощи программного калькулятора Knud Christensen. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%, то есть при значении достигнутого уровня значимости $p<0,05$ нулевая гипотеза отвергалась.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ частот генотипов по полиморфизму EDNRB показал, что у обследованных преобладающим был генотип GA, который составил 46,1%. Генотип G/G (дикий вариант) составил 20,2%, генотип A/A – 33,7%. В соответствии с распределением генотипов в выборке частота аллеля G составила 0,419, аллеля A – 0,518.

Уровень вазоактивных эндотелиальных факторов в группе исследования соответствовал нормальным значениям. Концентрация EDN1 составляла 0,49 (027; 1,34) фмоль/мл, а NO – 68,2 (63,6; 76,5) мкмоль/мл. Статистически значимых половых различий концентраций вазоактивных эндотелиальных факторов не было установлено: уровень EDN1 у юношей составлял 0,46 (0,26; 1,41) фмоль/мл, у девушек – 0,5

(0,27; 1,31) фмоль/мл (p=0,602), уровень NO у юношей – 69,2 (63,6; 80,5) мкмоль/мл, у девушек – 68,0 (63,7; 72,8) мкмоль/мл (p=0,393).

Анализ гемодинамических показателей сосудистого тонуса показал, что у большинства обследуемых они значительно не отклонялись от нормальных физиологических значений и не имели половых различий (табл. 1).

Для установления роли полиморфизма rs5351 гена EDNRB в изменении гемодинамических показателей были сформированы две группы: G/G (в генотипе отсутствует мутантный аллель) и G/A+A/A (в генотипе присутствует мутантный аллель).

При наличии в генотипе мутантного аллеля А наблюдалась тенденция к снижению уровня EDN1 ($\chi^2$=62,7, p=0,25) и увеличению (на 0,96%) уровня NO ($\chi^2$=53,2, p=0,62). Вероятно, что данный полиморфный вариант гена EDNRB усиливает избирательное модулирование передачи сигналов через эндогенные внутриклеточные рецепторы, связанные с G-белком [15].

Из проанализированных нами гемодинамических показателей, способных изменять сосудистый тонус, полиморфизм rs5351 не приводил к изменениям значений СД, ДД, ПД, ЧСС, МОК и СОК. Для всех других показателей наблюдалась тенденция к изменению абсолютных величин (табл. 2).

Таблица 1

Гемодинамические показатели сосудистого тонуса

| Показатель | Me (P 25-75) | | Значимость различий (p) |
|---|---|---|---|
| | юноши | девушки | |
| Систолическое артериальное давление (СД) | 120 (106;129) | 112 (108;120) | 0,327 |
| Диастолическое артериальное давление (ДД) | 70 (68;78) | 72 (67;78) | 0,776 |
| Пульсовое давление (ПД) | 48 (36;52) | 39 (34;48) | 0,289 |
| Частота сердечных сокращений (ЧСС) | 76 (67;90) | 76 (71;95) | 0,651 |
| Систолический объем крови (СОК) | 68,8 (64,3;70,4) | 66,5 (60,7;72,3) | 0,328 |
| Минутный объем крови (МОК) | 5424 (4613;5787) | 5209 (4579;5702) | 0,488 |
| Коэффициент выносливости (КВ) | 16,27 (14,29;21,67) | 20,12 (16,51;23,44) | 0,645 |
| Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК) | 3484 (2784;4180) | 3012 (2482;3652) | 0,583 |
| Тип саморегуляции кровообращения (ТСК) | 89,47 (85,0;102,78) | 93,88 (84,91;102,99) | 0,418 |

Таблица 2

Гемодинамические показатели сосудистого тонуса, характеризующие резервные возможности сердечно-сосудистой системы, у лиц с различными генотипами по полиморфизму rs5351 гена EDNRB

| Показатель | Me (P 25-75) | | Значение $\chi^2$, значимость различий (p) |
|---|---|---|---|
| Генотип | G/G | G/A+A/A | |
| Коэффициент выносливости (КВ) | 20,24 (16,67;23,44) | 18,6 (14,62;22,5) | 67,00 0,250 |

Продолжение таблицы 2

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК) | 3403 (2535;3939) | 3189 (2628;3800) | 62,2 | 0,342 |
| Тип саморегуляции кровообращения (ТСК) | 86,84 (84,34;95,45) | 93,96 (85,06;104,17) | 62,73 | 0,486 |

Таким образом, показатель КВ при наличии полиморфного гена снизился на 8,8%, КЭК – на 6,3%, ТСК увеличился на 8,2%.

Используя методику отношения шансов (OR), было установлено, что показатель КВ в целом был повышен у 44,8% обследованных, однако у людей с «диким» генотипом он встречался с частотой 53,8%, а в группе G/A+A/A – 42,6% (OR=1,264, S=0,531, CI=0,447-3,578). Так как данный показатель говорит о работоспособности сердца, то его увеличение указывает на ослабление сердечной деятельности и слабости миокарда, т.е. ослаблении функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. Однако полиморфный аллель оказывал протективный эффект, незначительно улучшая работу миокарда.

Показатель КЭК был выше нормы у 47,8% обследованных, что также напрямую указывает на наличие сдвигов в работе сердечно-сосудистой системы и напряжение механизмов адаптации, вызванных, скорее всего, утомлением, либо другими факторами. У представителей с «диким» генотипом частота встречаемости «фактора риска» составляла 100%, в то время как в группе G/A+A/A снижалась до 35,19% (OR=2,842, S=0,474, CI=1,122-7,201). Таким образом, наличие полиморфного аллеля А приводило к резкому снижению количества людей в данной группе, у которых происходило неэкономичное расходование резервов сердечно-сосудистой системы.

ТСК в диапазоне 90-110 усл.ед. говорит о сердечно-сосудистом типе: ниже 90 усл.ед. – сердечный, выше 110 усл.ед. – сосудистый. Если индекс превышает 110, то тип саморегуляции кровообращения сосудистый, если менее 90 – сердечный. Так как ТСК отражает фенотипические особенности организма, то изменение этого показателя в сторону преобладания сосудистого компонента свидетельствует об ее экономизации, повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и наоборот.

Преобладающими ТСК в выборке являлись сердечно-сосудистый тип (43,28%) и сердечный тип (42,27%), что говорит о смещении регуляции кровообращения в сторону понижения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Однако в группе обследованных с мутантным аллелем сердечный тип встречался с частотой 53,85%, что в 1,26 раза чаще, чем в группе без мутантного аллеля (OR=0,449, S=0,610, CI=0,136-1,485).

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что распределение частот генотипов (GG, GA и AA) и аллелей (G, A) полиморфных вариантов rs5351 гена EDNRB в исследуемой выборке соответствовало закону Харди-Вайнберга и значительно не отличалось от других европейских популяций. Основные физиологические показатели функционирования сердечно-сосудистой системы в обследуемой выборке являлись удовлетворительными, однако наблюдалась тенденция к изменению их абсолютных величин, что указывает на напряжённость механизмов регуляции сосудистого тонуса и в целом функционирования сердечно-сосудистой системы уже в молодом возрасте у жителей Арктической зоны и может служить одним из показателей перехода адаптивной стресс-реакции в сосудистую патологию.

Наличие мутантного аллеля А в генотипе приводило к изменению уровня NO и EDN1, однако не оказывало статистически значимого влияния на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы в целом, при этом частота встречаемости людей в группе с изучаемым полиморфизмом, которые имели повышенные показа-

тели изменения функциональных (резервных) возможностей сердечно-сосудистой системы, были выше по сравнению с группой без этого полиморфизма.

Полученные данные по оценке показателей гемодинамики как маркеров риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в целом согласуются с данными, полученными другими исследованиями на выборках молодого практически здорового населения Арктического региона [16]. Однако для дальнейшего изучения адаптивно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы организма человека и компенсаторных механизмов в условиях негативных внешних воздействий, необходимо более широкое внедрение популяционных исследований, целью которых было бы определение возможно большого спектра генов-кандидатов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баранов, В. С. Геном человека, эпигенетика многофакторных заболеваний и персонифицированная медицина / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // Биосфера. – 2012. – Т .4. – № 1. – С. 76-85.

2. Полиморфизм гена EDN1 и резевные возможности сердечно-сосудистой системы / Левицкий С. Н., Бебякова Н. А., Курочкина Е. Л. [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – Т. 39. – № S1-2. – С. 34-35.

3. Полиморфизм генов рецепторов эндотелина-1 и вазоактивные эндотелиальные факторы / Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, И. А. Шабалина, Т. М. Командресова // Вестник «Биомедицина и социология». – 2020. – Т. 5. – № 2. – С. 58-62.

4. Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск эссенциальной гипертензии / Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б. [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – №14(10). – С. 29-35.

5. Чаулин, А. М. Роль эндотелиновых рецепторов в регуляции функций почек и артериального давления / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Г. Н. Суворова // Научное обозрение. Биологические науки. – 2022. – № 3. – С. 72-78. URL: https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1287 (дата обращения: 26.01.2023).

6. Endothelin / Davenport A. P., Hyndman K. A., Dhaun N. [et al] // Pharmacol Rev. – 2016. – № 68(2). – pp. 357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.

7. Zhang, L. Effect of SNP polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB gene on ischemic stroke / L. Zhang, R. Sui // Cell Biochem Biophys. – 2014. – № 70(1). – pp. 233-239. DOI: 10.1007/s12013-014-9887-6.

8. Шумилова, М. М. Ген EDNRB / М. М. Шумилова // Генокарта Генетическая энциклопедия. – 2019. – URL: https://www.genokarta.ru/gene/EDNRB (дата обращения: 27.01.2023).

9. Associations of EDNRA and EDNRB Polymorphisms with Intracerebral Hemorrhage / Zeng Y., Chen R., Ma M. [et al] // World Neurosurg. – 2019. – № 129. – pp. 472-477. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.186.

10.Paleogenetic study on the 17th century Korean mummy with atherosclerotic cardiovascular disease / Shin D. H., Oh C. S., Hong J. H. [et al] // PLoS One. – 2017. – № 12(8). – P. e0183098. DOI: 10.1371/journal.pone.0183098.

11. Enhanced Endothelin A and B Receptor Expression and Receptor-Mediated Vasoconstriction in Rat Mesenteric arteries after Lipopolysaccharide Challenge / Zhang W., Zhang S. S., Huang H. L. [et al] // Mediators Inflamm. 2019. – № 6248197. DOI: 10.1155/2019/6248197.

12.Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia / Timasheva Y., Nasibullin T., Imaeva E. [et al] // J Hypertens. 2017. – № 1. – pp. 16-23. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001332.

13.Crystal structure of human endothelin $ET_B$ receptor in complex with sarafotoxin S6b / T. Izume, H. Miyauchi, W. Shihoya, O. Nureki // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – № 528(2). – pp. 383-388. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.091.

14.Activation mechanism of endothelin $ET_B$ receptor by endothelin-1 / Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A. [et al] // Nature. – 2016. – № 537(7620). – pp. 363-368. DOI: 10.1038/nature19319.

15. Regulation of cardiac nitric oxide signaling by nuclear β-adrenergic and endothelin receptors / Vaniotis G., Glazkova I., Merlen C. [et al] // J Mol Cell Cardiol. – 2013. – № 62. – pp. 58-68. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.05.003.

16.Гречкина, Л. И. Оценка показателей гемодинамики как маркеров потенциального риска заболеваний сердечнососудистой системы у

юношей с разным типом саморегуляции кровообращения / Л. И. Гречкина // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 118–124.
17.Беляева, В. А. Адаптационный потенциал системы кровообращения и вариабельность сердечного ритма у студентов-медиков / В. А. Беляева, Е. А. Такоева // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29313 (дата обращения: 31.01.2023).

**REFERENCES**

1. Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosfera*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 76-85. (in Russ.)
2. Levitskij S.N., Bebyakova N.A., Kurochkina E.L., Shabalina I.A., Radushin I.S., Vyaznikova D.A. EDN1 gene polymorphism and cardiovascular resection capabilities. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2021, vol. 39, no. S1-2, pp. 34-35. (in Russ.)
*3.* Bebyakova N.A., Levitskij S.N., Shabalina I.A., Komandresova T.M. Polymorphism of endothelin-1 receptor genes and vasoactive endothelial factors. *The Bulletin "Biomedicine and Sociology"*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. 58-62. (in Russ.)
4. Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Imaeva E.B., Mirsaeva G.K., Mustafina O.E. Polymorphisms of endothelin-1 system genes and risk of essential hypertension. *Medical Genetics*, 2015, no. 14(10), pp. 29-35. (in Russ.)
5. Chaulin A.M., Grigor'eva Yu.V., Suvorova G.N. The role of endothelin receptors in the regulation of kidney function and blood pressure. *Scientific Review, Biological sciences.* 2022, no. 3, pp. 72-78. Available at: https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1287 (accessed 26.01.2023). (in Russ.)
6. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin. *Pharmacol Rev,* 2016, no. 68(2), pp. 357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
7. Zhang L., Sui R. Effect of SNP polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB gene on ischemic stroke. *Cell Biochem Biophys*, 2014, no. 70(1), pp. 233-9. DOI: 10.1007/s12013-014-9887-6.
8. Shumilova M.M. The EDNRB gene. *Genokarta: Genetic Encyclopedia*. 2019. Available at: https://www.genokarta.ru/gene/EDNRB. (accessed 27.01.2023) (in Russ.)
9. Zeng Y., Chen R., Ma M., Liu B., Xia J., Xu H., Liu Y., Du X., Hu Z., Yang Q., Zhang L.. Associations of EDNRA and EDNRB Polymorphisms with Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2019, no. 129, pp. 472-477. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.186.
10.Shin D.H., Oh C.S., Hong J.H., Kim Y., Lee S.D., Lee E. Paleogenetic study on the 17th century Korean mummy with atherosclerotic cardiovascular disease. *PLoS One*, 2017, no. 12(8), p. e0183098. DOI: 10.1371/journal.pone.0183098.
11. Zhang W., Zhang S.S., Huang H.L., Song B.J., Liu X., Qi Z. Enhanced Endothelin A and B Receptor Expression and Receptor-Mediated Vasoconstriction in Rat Mesenteric arteries after Lipopolysaccharide Challenge. *Mediators Inflamm*, 2019, no. 6248197. DOI: 10.1155/2019/6248197.
12.Timasheva Y., Nasibullin T., Imaeva E., Erdman V., Tuktarova I., Mustafina O. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia. *J Hypertens*, 2017, no. 1, pp. 16-23. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001332.
13. Izume T., Miyauchi H., Shihoya W., Nureki O. Crystal structure of human endothelin $ET_B$ receptor in complex with sarafotoxin S6b. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, no. 528(2), pp. 383-388. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.091.
14.Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A., Tani K., Dohmae N., Fujiyoshi Y., Nureki O., Doi T. Activation mechanism of endothelin $ET_B$ receptor by endothelin-1. *Nature*, 2016, no. 537(7620), pp. 363-368. DOI: 10.1038/nature19319.
15.Vaniotis G., Glazkova I., Merlen C., Smith C., Villeneuve L.R., Chatenet D., Therien M., Fournier A., Tadevosyan A., Trieu P., Nattel S., Hébert T.E., Allen B.G. Regulation of cardiac nitric oxide signaling by nuclear β-adrenergic and endothelin receptors. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, no. 62, pp. 58-68. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.05.003.
16.Grechkina L.I. Hemodynamics parameters as risk markers of potential diseases in the cardiovascular system and their assessment in young men with different types of blood circulation self-regulation. *Health Risk Analysis*. 2019, no. 1, pp. 118-124. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.13.eng.
17.Belyaeva V.A., Takoeva E.A. Adaptation potential of the circulatory system and variability of the heart rhythm in medical students. *Modern problems of science and education.* 2019, no. 6. Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29313 (accessed 31.01.2023). (in Russ.)

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**
**Наталья Александровна Бебякова** – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, e-mai: nbebyakova@mail.ru.
**Сергей Николаевич Левицкий** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, e-mail: sergeylevitski@yandex.ru.
**Ирина Алексеевна Шабалина** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, e-mail: ira_sha@mail.ru.
**Наталья Алексеевна Фадеева** – преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, e-mail: tascha1811@rambler.ru.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
**Natal'ya Aleksandrovna Bebyakova** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: nbebyakova@mail.ru.
**Sergej Nikolaevich Levitskij** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: sergeylevitski@yandex.ru.
**Irina Alekseevna Shabalina** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: ira_sha@mail.ru.
**Natal'ya Alekseevna Fadeeva** – Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: tascha1811@rambler.ru.

**Для цитирования:** Полиморфизм гена рецептора эндотелина-1 в-типа (EDNB) и гемодинамические показатели сосудистого тонуса / Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, И. А. Шабалина, Н. А. Фадеева // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_2

**For citation**: Bebyakova N.A., Levitskij S.N., Shabalina I.A., Fadeeva N.A. Polymorphism of the b-type endothelin-1 receptor gene (EDNB) and hemodynamic indicators of vascular tone. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_07_01_2