

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen630869>

Обзорная статья



Популяции Кавказа как объект изучения процесса адаптации к условиям высотной гипоксии

М.А. Джаубермезов^{1, 2}, Н.В. Екомасова^{1, 2}, Р.Н. Мустафин³, О.С. Чагаров⁴, Ю.Ю. Федорова¹, Л.Р. Габидуллина¹, А.Х. Нургалиева¹, Д.С. Прокофьева¹, Э.К. Хуснутдинова^{1, 2}

¹ Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия;

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия;

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В работе рассмотрены основные механизмы, отвечающие за процесс акклиматизации населения высокогорных регионов к условиям гипобарической гипоксии. Целью данного обзора является описание путей генетического, эпигенетического и физиологического контроля при адаптации коренного населения высокогорья к снижению барометрического давления и напряжению кислорода в окружающей среде. Показано, что популяции, проживающие в разных высокогорных регионах, демонстрируют различные способы адаптации в ответ на понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Изменения, происходящие в организме в ответ на стрессовые условия, крайне многообразны. К ним относятся изменения в дыхательной, сердечно-сосудистой, гематологической системах и клеточной адаптации. В данном обзоре мы рассматриваем геномные вариации, ведущие к эволюционному приспособлению к жизни на высокогорье, экспрессию генов, патофизиологические и метаболические особенности, а также долгосрочную адаптацию в различных высокогорных популяциях. Рассмотрены народы Кавказа как одни из наиболее перспективных популяций для дальнейшего изучения комплексных механизмов адаптации.

Ключевые слова: гипоксия; высокогорье; Кавказ; *EGLN1*; *EXOC8*; *SPRTN*; *EPAS1*; *HIF1A*.

Как цитировать

Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Мустафин Р.Н., Чагаров О.С., Федорова Ю.Ю., Габидуллина Л.Р., Нургалиева А.Х., Прокофьева Д.С., Хуснутдинова Э.К. Популяции Кавказа как объект изучения процесса адаптации к условиям высотной гипоксии // Экологическая генетика. 2024. Т. 22. № 3. С. 277–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen630869>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen630869>

Review Article

Populations of the Caucasus as an object for studying the process of adaptation to conditions of high-altitude hypoxia

Murat A. Dzhaubermezov^{1, 2}, Natalia V. Ekomasova^{1, 2}, Rustam N. Mustafin³,
Ongar S. Chagarov⁴, Yuliya Yu. Fedorova¹, Liliya R. Gabidullina¹, Alfiya Kh. Nurgalieva¹,
Darya S. Prokofyeva¹, Elza K. Khusnutdinova^{1, 2}

¹ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁴ Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

ABSTRACT

The work examines the main mechanisms responsible for the process of acclimatization of the population of high mountain regions to the conditions of hypobaric hypoxia. The purpose of this review is to describe the pathways of genetic, epigenetic and physiological control in the adaptation of indigenous populations of highlands to reduced barometric pressure and oxygen tension in the environment. It has been shown that populations living in different high-mountain regions demonstrate different ways of adaptation in response to a decrease in the partial pressure of oxygen in the inspired air. The changes that occur in the body in response to stressful conditions are extremely diverse. These include changes in the respiratory, cardiovascular, hematological systems and cellular adaptation. In this review, we examine genomic variations leading to evolutionary adaptation to life at high altitudes, gene expression, pathophysiological and metabolic features, and long-term adaptation in various high-altitude populations. We also consider the peoples of the Caucasus as one of the most promising populations for further study of complex adaptation mechanisms.

Keywords: hypoxia; highlands; Caucasus; *EGLN1*; *XOC8*; *SPRTN*; *EPAS1*; *HIF1A*.

To cite this article

Dzhaubermezov MA, Ekomasova NV, Mustafin RN, Chagarov OS, Fedorova YuYu, Gabidullina LR, Nurgalieva AKh, Prokofyeva DS, Khusnutdinova EK. Populations of the Caucasus as an object for studying the process of adaptation to conditions of high-altitude hypoxia. *Ecological genetics*. 2024;22(3):277–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen630869>

Received: 06.05.2024

Accepted: 12.08.2024

Published online: 20.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Высотная гипоксия (понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, возникающее в условиях высокогорья) оказывает серьезное физиологическое воздействие на организм человека. Высотная гипоксия — прямое следствие экспоненциального снижения барометрического давления при наборе высоты, которая характеризуется понижением давления в среднем на 1 мм рт. ст. на 10,5 м набора высоты [1]. Наряду с недостатком кислорода отягощающими факторами в горных условиях являются: ультрафиолетовая радиация, обезвоживание организма, охлаждение, физическое утомление, резкие перепады температур в течение дня и др. Все это может привести к развитию острой горной болезни, а также крайне опасным для жизни высотным отекам головного мозга и легких [2, 3]. В то же время гипоксия служит одним из рискованных факторов, приводящих ко многим широко распространенным заболеваниям человека, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт, анемию, хроническую обструктивную болезнь легких и легочную гипертензию [4].

Существуют различные классификации высокогорных регионов, однако наиболее общепринята следующая градация высоты: 1500–3500, 3500–5500 и >5500 м над ур. м. [5]. Для каждой из этих ступеней характерны определенные ответы организма, ведущие к физиологической адаптации — акклиматизации.

Во всем мире около 400 млн человек проживают на высотах выше 1500 м над ур. м. и более 100 млн жителей низменностей ежегодно посещают районы выше 2500 м. В то же время, около 82 млн человек на постоянной основе живут на высотах более 2500 м [6]. Существует несколько высокогорных регионов, где люди жили тысячелетиями, — это Эфиопское нагорье, Тибетское плато и Анды. Однако до недавнего времени не было никаких явных свидетельств заселения высокогорных районов старого света до наступления эпохи голоцена [7]. В свою очередь данные новейших исследований свидетельствуют, что люди современного антропологического типа стали заселять высокогорные регионы еще в раннем палеолите [8]. Согласно современным исследованиям, наиболее ранние следы проникновения *Homo sapiens* в высокогорье обнаруживаются в Тибете и их возраст равен 30–40 тыс. лет [8]. В то же время заселение высокогорных районов Южной Америки произошло около 11,5 тыс. лет назад [9].

Наименее изученным горным регионом до сих пор остается Кавказ. Это тем более удивительно, что данная горная страна известна с глубокой древности. Древнее знакомство с Кавказом — преимущественно горным регионом, находящимся между Черным и Каспийским морями на границе Европы и Азии, — произошло задолго до нашей эры [10], а в период античности породило

множество легендарных и космогонических фантазий в представлениях древних людей. Для греческой мифологии Кавказ стал наиболее популярным местом, с которым связаны мифы о Прометее, Ясоне, Теефе и пр., а Эсхил (525–456 гг. до н. э.) относительно Кавказских гор писал, что они подобно Атлантам подпирают небо и служат жилищем для богов [11]. В библейские времена Кавказские горы так же привлекали внимание и породили мифы, связанные с Ноевым ковчегом, а в эпоху Возрождения можно встретить записи о том, что в 1395 г. Тамерлан с целью джихада взойшел на Эльбрус (высочайшая вершина Кавказа и Европы) [12].

Протяженность Главного Кавказского хребта составляет более 1100 км, площадь около 400 тыс. км². Количество коренных народов в данном регионе, по различным подсчетам, составляет около 50 с общим населением ~30 млн человек. Наиболее высокогорной частью Кавказа является его центральная часть, располагающаяся между стратовулканами Эльбрус и Казбек, и все вершины-пятитысячники России и Европы расположены в этой части Кавказа [13]. Коренным населением данного региона являются балкарцы и карачаевцы, тюркоязычные популяции, относящиеся к кавкасионскому антропологическому типу [14]. По результатам краниологических, соматологических, одонтологических и дерматоглифических исследований был сделан вывод об аборигенном (кавказском) происхождении балкарцев и карачаевцев и их родстве с представителями соседних народов, а также о незначительной роли в их этногенезе среднеазиатского компонента [14–16]. По данным переписи 2022 г. численность балкарцев в России составляет 125 тыс. человек, карачаевцев 226,3 тыс. человек [17]. Образуя единое в языковом и культурном плане население, карачаевцы и балкарцы являются субъект-образующими народами в Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской Республиках. До начала политики объединения крестьянских хозяйств (1930-е годы) балкарцами и карачаевцами было населено более 80 горных аулов, находящихся на высотах от 1000 м над ур. м. до более 2000 м [18] (см. таблицу).

Таким образом, популяции Кавказа являются крайне интересным объектом для изучения способов адаптации к условиям высокогорья. Данный факт становится еще более захватывающим в свете того, что из среды балкарцев и карачаевцев (наиболее высокогорные популяции Кавказа) только за период с конца XIX до начала XX в. вышло около 70 проводников и горовосходителей, участвующих в восхождениях с группами таких известных альпинистов как Дуглас Фрешфилд, Герман Вулли, Мориц Деши и многими другими [19]. В настоящее время в основном из среды балкарцев и карачаевцев укомплектованы различные высокогорные поисково-спасательные отряды МЧС России.

Таблица. Некоторые аулы и высоты их расположения над уровнем моря [18]**Table.** Some villages and their altitudes above sea level

Название поселения	Высота над уровнем моря, м	Название поселения	Высота над уровнем моря, м
Терскол	2150	Ёзен	1800
Иткол	2030	Жапыр-Тала	1780
Байдаево	1940	Эльбрус	1780
Дуут	1870	Губасанты	1770
Ачи	1845	Думала	1735
Тегенекли	1840	Холам	1700
Шики	1830	Кала	1700

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Люди адаптировались к условиям постоянной нехватки кислорода на большой высоте в нескольких местах независимо друг от друга, и недавние полногеномные исследования показали генетическую основу данной адаптации [4, 20, 21]. Наиболее значимыми в данном контексте являются гены *EGLN1*, *EXOC8* и *SPRTN*. Ген *EGLN1* кодирует чувствительный к кислороду фермент пролилгидроксилазу 2 (PHD2) и располагается в области, демонстрирующей один из самых сильных сигналов отбора у тибетцев, что доказывает конвергентную эволюцию у тибетцев и жителей Анд [22, 23]. Особый интерес вызывает кластер из 13 SNP, расположенных в консервативной интронной области гена *EGLN1*, и демонстрирующий высокую дифференциацию в дагестанской популяции кубачинцев и, возможно, демонстрирует генетические пути адаптации народов Кавказа к большой высоте [24]. Ранее была показана функциональная роль полиморфных вариантов (rs186996510, rs12097901), локализованных в первом экзоне гена *EGLN1*, а также было доказано их адаптивное значение для тибетцев. В то же время минорный аллель C rs186996510 гена *EGLN1*, с высокой частотой обнаруживаемый у жителей Тибетского нагорья, не был выявлен среди представителей горных популяций Анд [21]. Гипотеза адаптации у высокогорной популяции кечуа, предполагающая наличие определенных генетических вариантов, дающих преимущество в условиях гипоксии, была подтверждена при изучении полиморфных локусов rs2491403, rs479200, rs1769793 гена *EGLN1* [20]. Наиболее убедительная ассоциация показана для полиморфного локуса rs1769793, которая осталась значимой даже после внесения поправки Бонферрони для множественного тестирования ($p = 0,00625$; $\alpha = 0,05$) [20]. Тем не менее полиморфные локусы rs2437150 гена *SPRTN* и rs2064766 гена *EXOC8* так же являются значимыми ($p < 0,05$) [20]. Ген *SPRTN* — ядерная металлопротеаза, участвующая в репарации ДНК, и мутации в данном гене у человека связаны с геномной нестабильностью [25]. Таким образом, данный ген играет важную роль во время общей репликации ДНК и в регуляции контрольной

точки G2/M, связанной с репликацией [25]. В свою очередь *EXOC8* является компонентом комплекса экзостист, участвующего в нацеливании на секреторные пузырьки [26].

Известно, что варианты генов сосудистой системы, такие как *ACE*, *CYP11B2* и *NOS3*, играют значительную роль в изменении активности циркулирующего ангиотензина II (AT-II), что существенно влияет на физиологические параметры организма в обедненных кислородом условиях. При изучении коренного населения Гималаев было обнаружено, что варианты rs1799998 и rs4539 гена *CYP11B2* находятся в полном неравновесии по сцеплению, а комбинация гомозиготных генотипов дикого типа между вариантами 344T/C, 1w/lc и A5160C, содержащими все 6 аллелей дикого типа, были чрезмерно представлены у коренных народов Гималаев [27, 28].

Варианты rs1799983 и rs7830 гена *NOS3* также активно изучаются в контексте исследования генетической адаптации популяций к условиям высокогорной гипоксии, было показано, что комбинация диких типов значительно выше в популяции шерп [29, 30].

Повышение гематокрита (объемный процент эритроцитов в крови) и/или концентрации гемоглобина в периферической крови вызывает полицитемию. Было проведено исследование, показывающее, что варианты генов *EPHA2* и *AGT* коррелируют с восприимчивостью к высотной полицитемии в популяциях этнических китайцев и тибетцев [31]. И если варианты rs2291804, rs2291805, rs3768294, rs3754334, rs6603856, rs6669624, rs11260742, rs13375644 и rs10907223 гена *EPHA2* и rs699, rs4762 и rs5051 гена *AGT* показали ассоциацию со сниженной чувствительностью к полицитемии у этнических китайцев, то у тибетского населения rs2478523 гена *AGT* показал повышенный риск полицитемии [31]. В то же время возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких также регулируется экологическими и генетическими факторами и при возникающей в горных условиях гипоксии, эритропоэтин может удовлетворять потребность организма в кислороде, способствуя выработке эритроцитов [32–34]. Данный факт был продемонстрирован на примере rs1617640 гена *EPO* и rs1042713 гена *ADRB2* [35, 36].

Эндотелиальный белок 1, содержащий домен PAS (EPAS1), также известный как фактор 2 альфа, индуцируемый гипоксией (HIF-2 α), представляет собой белок, кодируемый геном *EPAS1*, он располагается на хромосоме 2 человека и экспрессируется практически исключительно эндотелиальными клетками [37]. Наиболее специфичным состоянием, связанным с HIF-2 α , является адаптация к высокогорной среде [38]. В этой связи был продемонстрирован естественный отбор по *EPAS1*, связанный с пониженной концентрацией гемоглобина у тибетских горцев, но не у жителей Анд [39–41]. Данное отличие очередной раз говорит о различных эволюционных путях адаптации к высоте у жителей разных высокогорных регионов.

Потенциальными детерминантами на связь между геномом и гематологическим статусом жителей высокогорья могут служить rs11549465 гена *HIF1A* и rs1572312 гена *NFIA-AS2*, что подтверждается серией исследований гематологического статуса и аэробной способности элитных спортсменов [42–44]. Наибольший интерес вызывает rs11549465 гена *HIF1A*, это связано с тем, что для популяции лакцев с Северо-Восточного Кавказа, в отличие от равнинной популяции адыгейцев (Северо-Западный Кавказ), показано существенное увеличение предкового аллеля С, что может говорить о существовании определенных закономерностей в адаптации к условиям гипобарической гипоксии [24].

Предрасположенность к идиопатической легочной артериальной гипертензии также может служить ограничивающим фактором для жизни в условиях высокогорья. В данном контексте потенциальными мишенями для исследования могут служить варианты rs10478694 и rs5369 гена *EDN1* [45, 46]. Полиморфные варианты гена *EDN1* ранее были ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как гипертония, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый коронарный синдром и др. [47], что послужило поводом для изучения их возможного влияния на процесс адаптации к условиям высокогорья. Было показано, что вариант rs2070699 гена *EDN1* является потенциальным фактором риска развития острой горной болезни [48].

В результате анализа SNP Illumina 1M для популяций с Эфиопского нагорья было выделено несколько генов-кандидатов (*CBARA1*, *VAV3*, *ARNT2* и *THRB*) на участие в высотной адаптации [49]. Особый интерес вызвало то обстоятельство, что большинство из этих генов ранее не были идентифицированы для популяций Тибета и Анд, а гены *THRB* и *ARNT2*, как оказалось, играют роль в пути HIF-1. Более того, стало очевидно, что варианты, связанные с вариациями гемоглобина среди тибетцев, не влияют на этот признак в популяциях Эфиопии [50]. Данный факт может говорить о существовании иных путей адаптации народов Эфиопии к большой высоте [51].

Тем не менее генетика сама по себе не объясняет степень изменчивости фенотипов. Один из способов определить влияние окружающей среды — анализ эпигенома.

Эпигенетические модификации включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации хвоста гистонов и некодирующие РНК. Известно, что различные гены кодируют белки с активностью пролингидроксилазы HIF и среди них наиболее изученными является *EGLNs*, в связи с чем было высказано предположение, что *EGLNs* действуют как сенсоры кислорода, которые напрямую регулируют стабильность HIF α [52]. Установлено также, что мРНК *EGLN1* индуцируется гипоксией в разных типах клеток [53–55], а повышенные уровни мРНК коррелируют с повышенной активностью EGLN [56]. В свою очередь белок, кодируемый геном *SPRTN*, может играть роль в восстановлении ДНК во время репликации поврежденной ДНК, а его дефицит у мышей вызывает хромосомную нестабильность и прогероидный фенотип [57].

Уже известно о различиях в метилировании ДНК по всему геному в мононуклеарных клетках периферической крови у потомков матерей с гипертонической беременностью и без нее в Ла-Пасе, Боливия (3640 м) [58]. Было показано, что мужчины с чрезмерным эритроцитозом, доклинической формой хронической горной болезни (ХГБ), демонстрируют эпигенетические различия по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [59]. Была изучена также связь адаптивных реакций к большой высоте у высокогорной популяции кечуа с Анд и ее связь с эпигенетическими механизмами [60]. Проанализировано метилирование ДНК промоторной области *EPAS1* и повторяющегося элемента LINE-1 среди 572 высокогорных кечуа (4388 м) и кечуа, проживающих на равнине. Для высокогорной выборки было характерно низкое метилирование ДНК *EPAS1* и более высокое — LINE-1 [60]. В дальнейшем исследования ассоциации между данными полногеномных анализов и уровнями метилирования ДНК в популяции кечуа показали, что локальные генетические вариации в значительной степени связаны с уровнями метилирования ДНК для *EPAS1* и *SOD3* [61]. В то же время показано, что тибетский вариант *EPAS1* подавляет экспрессию в эндотелиальных клетках пуповины и плаценты человека, а гетерозиготные мыши с нокаутом *EPAS1* демонстрируют притупленные физиологические реакции на хроническую гипоксию [62].

G.F. Gonzales и D. Chauris [63] установили, что у мужчин с ХГБ с перуанских Центральных Анд выявлена повышенная транскрипционная активность генов *SENP1* (SUMO-специфическая протеаза 1) и *ANP32D* в ответ на гипоксию по сравнению с мужчинами без ХГБ. Продукт гена *SENP1* увеличивает транскрипционную активность рецепторов андрогенов, а также является регулятором эритропоэза, который необходим для стабильности и активности индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1 α) [63].

Семейство генов *HIF* кодирует транскрипционные факторы, реагирующие на преобладающий уровень кислорода. При гипоксии недостаток кислорода приводит к тому, что не происходит убиквитинирования HIF-1 α , который в результате перемещается в ядро, связывается с HIF-1 β

и рекрутирует белки-коактиваторы в сайт связывания HIF. В результате происходит активация большого количества генов, участвующих в адаптации к гипоксии, в том числе гена *VEGF* и эритропоэтина [64]. ХГБ характеризуется экспрессией ключевых ферментов метаболизма глюкозы: повышенным уровнем мРНК генов *HK2*, *GLU1*, *GLU2*, который позитивно коррелирует с гемоглобином [65]. В 2021 г. при исследовании китайцев, живущих на плато, было выявлено дифференциальное изменение экспрессии 145 генов, в том числе повышение активности 89 генов и снижение — 56. Продукты экспрессии этих генов вовлечены в метаболизм перекиси водорода и активных форм кислорода, а также в воспалительные реакции [66].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ

Несмотря на передачу генетических особенностей, способствующих выживанию в условиях высокогорья, у 5–33 % жителей высокогорья выявляются признаки ХГБ вследствие дезадаптации к постоянной гипоксии [67]. Характерными проявлениями ХГБ являются шум в ушах и головная боль, парестезии, расширение вен, цианоз, нарушения сна, сердцебиение, одышка [68]. Длительная гипоксия способствует также увеличению гематокрита и изменениям гематологических показателей [69], таких как чрезмерный эритроцитоз [68]. В результате этого повышается вязкость крови, способствующая опосредованной потоком дилатации сосудов, которая наблюдается у горцев, живущих на большой высоте над уровнем моря [70].

ХГБ часто связана также с легочной гипертензией и сердечной недостаточностью. В то же время сердечно-сосудистая адаптация к гипоксии представляет собой замечательную модель регуляции доступности кислорода на клеточном и системном уровнях [71]. Высотная легочная гипертензия с ремоделированием легочных артериол и увеличением правого желудочка наблюдается в более тяжелых стадиях ХГБ. Степень гипертрофии желудочков сердца зависит от тяжести гипоксемии [72]. У здоровых людей, проживающих в регионах, находящихся на высоте 5100 м над ур. м., наблюдаются как дилатация правых отделов сердца, так и концентрическое ремоделирование левого желудочка с диастолической дисфункцией. Эти изменения еще более выражены у пациентов с ХГБ средней и тяжелой степени и могут представлять собой предел адаптируемости сердца перед прогрессированием сердечной недостаточности [73]. Для людей с ХГБ характерна повышенная заболеваемость и смертность, риск инсульта и мигрени [74]. ХГБ способствует также когнитивным нарушениям [75]. Это связано с чрезмерным окислительно-воспалительно-нитрозирующим стрессом с увеличением образования свободных радикалов, снижением биодоступности оксида азота [74]. Тем не менее

у людей, живущих на большой высоте, определена более низкая смертность от злокачественных новообразований, обусловленная влиянием физиологических адаптивных процессов в ответ на гипоксию [76]. Развитие ХГБ у горцев ассоциировано с избыточным весом, что связано с метаболическими изменениями и критическим нарушением вентиляции при ожирении, которые усугубляют гипобарическую гипоксемию на больших высотах, приводя к гипоксемии [77].

Хотя у жителей Анд по сравнению с их сверстниками из бассейна Амазонки были выявлены более высокие уровни холестерина и липопротеинов, существенных различий в риске сердечно-сосудистых заболеваний не было выявлено [78]. Более того, установлено, что низкий уровень кислорода в окружающей среде предотвращает развитие атеросклероза. Данный эффект обусловлен увеличением экспрессии противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 [79]. Описаны также различия в физиологических изменениях у жителей высокогорных районов разных этносов и стран. Например, у жителей Анд концентрация гемоглобина выше, чем у тибетцев. Это отражается на функциональных характеристиках людей — вентиляция легких в состоянии покоя у жителей Анд ниже, чем у тибетцев [80].

У горцев повышен внутриклеточный pH в головном мозгу в связи с адаптацией к гипоксемии и содействием гликолизу, синтезу ДНК и развитию клеточного цикла. Было выявлено, что внутриклеточный pH ниже в астроцитах головного мозга у жителей высокогорья с ХГБ по сравнению с астроцитами горцев без ХГБ [81]. Избыточный эритроцитоз обусловлен усиленной транскрипцией гена *EPAS1*, регулирующего пролиферацию эритробластов [82]. В развитии избыточного эритроцитоза при ХГБ играет роль тестостерон, являющийся эритропоэтическим гормоном. Мужчины, живущие на нормальной высоте над уровнем моря, имеют более высокие уровни андростендиона и низкое соотношение андростендион/тестостерон по сравнению с горцами, что свидетельствует о сниженной активности 17-бета-гидрокситестостероиддегидрогеназы в механизмах адаптации к проживанию на большой высоте.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОГОРНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

При рассмотрении проблем, связанных с происхождением так называемых рас второго порядка, в антропологической литературе периодически обсуждаются вопросы о связи природно-климатических и ландшафтных особенностей среды обитания с комплексом морфофизиологических признаков, характерных для тех или иных популяций, формирующих их своеобразие и позволяющих выделить в качестве отдельных подрасовых категорий.

Мнение ученых единогласно в том, что одним из главных факторов в формировании морфофизиологических особенностей представителей различных адаптивных типов является вся совокупность физических характеристик того или иного антропогеоценоза [83]. Вместе с тем обсуждение адаптивных типов и механизмов их формирования неотделимо от обсуждения особенностей наследственности и изменчивости, генетически детерминированных признаков в тех или иных человеческих популяциях [84, 85].

Концепция о приуроченности проявлений изменчивости человеческого тела к природно-климатическим зонам и высотной поясности, в наиболее всеобъемлющем виде сформулировано в работах Т.И. Алексеевой [86, 87]. В рамках данной концепции под адаптивным типом понимается норма реакции, зависящая от конкретных условий среды в пределах определенной зональности и/или высотности. Следовательно, адаптивные типы, сформировавшиеся в схожих условиях среды, выделяются схожей нормой реакции и соответственно близким комплексом морфологических признаков. Тот или иной адаптивный комплекс признаков главным образом отражается на вариациях размеров и пропорций тела, сочетании компонентов тела, физиологических характеристиках крови как показателя внутренней среды организма [88].

Из выделенных в свое время Т.И. Алексеевой четырех адаптивных типов — арктического, континентального, экваториального, высокогорного — нас интересует последний [87]. Отличительные особенности людей, принадлежащих к популяциям, вероятность формирования которых в условиях высокогорья весьма высока, характеризуются более крупными размерами тела, что обусловлено более объемной грудной клеткой, крупными размерами длинных костей и массивностью скелета, независимо от расовой и этнической принадлежности. К этим признакам ранее было принято относить также степень уплощенности лица, но исследования лицевого скелета не подтвердили адаптивный характер последнего признака [89].

Перечисленные морфологические признаки, характерные представителям горных стран, связаны с увеличением кровеносных сосудов и органов дыхания, то есть теми изменениями в физиологических функциях организма, к которым приводит адаптация к уменьшению атмосферного давления и недостатку кислорода. Считается, что замедляется скорость основного обмена и окислительно-восстановительных процессов, функционирование надпочечников, щитовидной железы и сердечных сокращений, вместе с тем повышается оксигенация крови за счет большого количества гемоглобина и усиленного эритропоэза [86]. Вместе с тем необходимо упомянуть о том, что у исследователей нет однозначного понимания, с каких именно высот над уровнем моря начинают создаваться условия для формирования описанных популяционных признаков. Так, по мнению академика В.П. Алексеева,

разреженность воздуха начинает сказываться с высоты около 1000 м над ур. м., в то время как условной границей высокогорья, принятой при исследовании горных популяций, принято считать 2000 м над ур. м. [88].

Кроме того, важно понимать, что морфологически близкие адаптивные типы могут иметь различные биохимические механизмы адаптации к идентичным условиям [90].

ФИЗИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ, КЛИМАТИЧЕСКИЕ И ЭТНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАВКАЗА

Географические, исторические, этнологические, а также культурные особенности территории Кавказа всегда вызывали особый интерес к изучению этого уникального региона. История заселения Кавказа и всей Европы людьми современного типа в настоящее время имеет множество белых пятен. Территория Кавказа была населена гоминидами (*Homo erectus georgicus*) еще в нижнем плейстоцене около 1,8 млн лет назад [91, 92]. Таким образом, можно говорить о том, что Кавказ является древнейшим ареалом расселения представителей рода *Homo* вне Африки, что говорит о благоприятных условиях для обитания на данной территории с древнейших времен, и возможной генетической адаптации автохтонного населения региона к условиям хронического недостатка кислорода.

Определение характера данной адаптации усложняют климатические условия, в которых происходила данная колонизация. Период с 26,5–19 тыс. лет назад характеризуется максимальным распространением ледникового покрова на Земле (Последний ледниковый максимум) [93]. В результате этого более 60 % территории современной Европы была покрыта льдами. Это послужило основным фактором динамики населения 30–13 тыс. лет назад [94] и могло влиять на миграции как в широтном направлении, так и в высотном (в горных регионах), что в свою очередь могло повлиять на генетический портрет современных популяций. Периоды с наиболее низкими температурами чередовались со значительно более теплыми временными отрезками. Так, около 14 тыс. лет назад на Земле началось очень быстрое аллердское потепление, резко перешедшее к завершающему этапу оледенения — позднему дриасу (10 730–9700 гг. до н. э.) [95].

В связи с такими резкими изменениями климата особый интерес у ученых вызывают рефугиумы. Рефугиум — участок поверхности, где вид способен пережить неблагоприятный период геологического времени. Различные данные свидетельствуют о том, что послеледниковое потепление высвобождало популяции людей из различных климатических рефугиумов с последующим заселением значительных территорий [96]. В этом контексте территория Кавказа рассматривается не только как возможная промежуточная зона для заселения Восточной Европы, но и как рефугиум, население которого стало источником

для репопуляции как Восточной Европы, так и Юго-Западной Азии после последнего ледникового максимума [97, 98]. И хотя эта территория являлась благоприятной для сохранения популяции человека как вида, все же данные палеоклиматологии говорят о более суровых климатических условиях региона сравнительно с современным состоянием. Так, например, линия распространения снежного покрова была на 600–850 м ниже сегодняшнего уровня [99].

В виду того что Кавказ располагается на границе между Европой и Передней Азией, данная территория была густо заселена весь исторический период. Подтверждением этому является разнообразие историко-археологических культур, населяющих изучаемый регион в различные периоды [10, 100, 101]. Влияние переднеазиатской общности на население Кавказа прослеживается в эпоху ранней бронзы (III тыс. до н. э.) и связана с майкопской и куро-аракской археологическими культурами [102, 103]. Параллельно с майкопской культурой археологи выделяют развитие катакомбной культурно-исторической общности (XXV–XX вв. до н. э.). Принадлежащие им захоронения можно обнаружить в бассейне рек Баксан, Чегем, Кубань, то есть на территории современных Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской Республик [100, 104, 105]. На смену майкопской культуре пришло оседлое население северокавказской культурно-исторической общности (нач. III тыс. до н. э. — нач. II тыс. до н. э.), а далее прикубанская и кобанская культурно-исторические общности (XIII–III вв. до н. э.) [102, 106].

В VIII–VII вв. до н. э. в Причерноморье появляются вытесненные скифами из Малой Азии кочевые племена киммерийцев [107], а позднее и сами скифы, завоеванные позже родственными им сарматами. В отдельном изучении нуждается тема взаимодействия популяций Северного Кавказа с кочевыми племенами алан, появившихся в Предкавказье в I в. н. э. Подробного изучения требует вопрос влияния на население Кавказа тюркоязычных популяций гуннов, болгар и хазар, главенствующих в регионе с IV по X вв. н. э. [108]. Историю восточной части Северного Кавказа также нельзя изучать в отрыве от арабо-хазарских войн, оказавших значительное воздействие на весь регион [109]. XIII в. характеризуется переходом территории под контроль татаро-монгол [110].

В связи с тем, что наиболее высокогорной частью Кавказа являются ее центральные регионы, то особого внимания заслуживает вопрос этногенеза балкарцев и карачаевцев. К настоящему времени проведен ряд исследований, посвященных антропологической характеристике карачаевцев и балкарцев [14, 16, 111], в результате чего был сделан вывод об их аборигенном происхождении (кавказском) и родстве с представителями соседних народов [15]. В исследованиях приняло участие не только современное население, но были изучены и останки из средневековых захоронений.

Проведенные с использованием различных систем маркеров (митохондриальная ДНК, Y-хромосома и аутосомные маркеры) исследования свидетельствуют о генетической однородности этнически и лингвистически разнообразного населения Северного Кавказа, а также о преобладающем ближневосточном его происхождении с незначительным внешним воздействием [97, 112, 113]. В то же время обнаруженные восточно-евразийские линии гаплогрупп мтДНК и Y-хромосомы, при отсутствии каких-либо монголоидных признаков, может свидетельствовать о древнейшей примеси и/или об эффекте основателя на фоне благополучной репродуктивной истории носителей этих гаплогрупп [112–114].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что за последнее десятилетие наши знания о физиологических, генетических и эпигенетических основах высотной адаптации значительно расширились, способность к успешной акклиматизации в условиях высокогорья и как следствие факторы риска до сих пор остаются не вполне ясными. Это тем более важно, что до настоящего времени не все высокогорные регионы мира изучены в необходимом объеме. В этой связи горные территории Российской Федерации представляются наиболее перспективными для исследователей. В связи с этим Кавказ вызывает наибольший интерес, так как на протяжении многих тысячелетий данный регион является местом активного соприкосновения и формирования различных народов и культурных общностей, что привело к заселению наиболее высокогорных районов данного региона. В этом обзоре суммированы вклады генетической, эпигенетической и метаболической природы в процесс адаптации популяций к условиям высокогорья, а также охарактеризованы народы Центрального Кавказа как объекты для дальнейшего всестороннего изучения в данном контексте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.А. Джаубермезов — сбор коллекции биоматериала, написание текста; Н.В. Екомасова — концепция и дизайн исследования, написание текста; Р.Н. Мустафин — написание текста; О.С. Чагаров — сбор коллекции биоматериала и написание текста; Ю.Ю. Федорова — концепция и дизайн исследования; А.Х. Нургалиева — написание текста, обзор литературы; Л.Р. Габидуллина — обзор литературы; Д.С. Прокофьева — привлечение финансирования; Э.К. Хуснутдинова — внесение окончательной правки.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-03-2024-123/1. Работа проведена

при содействии программы поддержки биоресурсных коллекций (Коллекция биологических материалов человека Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН») и гранта Министерства образования и науки Республики Башкортостан № 1 от 14 августа 2023 г. по теме «Перспективы использования популяционно-генетических особенностей мтДНК в качестве диагностических маркеров рака желудка» в части статистической обработки данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Забор биоматериала проводился в соответствии с этическими стандартами Комитета по биоэтике, разработанными Хельсинкской декларацией WMA «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей». Все участники заполняли анкету с учетом национальности до трех поколений и указанием года рождения. Все респонденты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом Института биохимии и генетики УНЦ РАН (протокол № 14 от 15 сентября 2016 г.).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author:

M.A. Dzhaubermesov — collecting a collection of biomaterials, writing the text; N.V. Ekomasova — study concept and design, text writing; R.N. Mustafin — writing the text; O.S. Chagarov — collection of biomaterials; Yu.Yu. Fedorova — study concept and design; A.Kh. Nurgalieva — text writing, literature review; L.R. Gabidullina — literature review; D.S. Prokofieva — attracting funding; E.K. Khushnutdinova — making final edits.

Funding source. The work was supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075–03–2024–123/1. This work was supported by the program for supporting bioresource collections (Collection of Human Biological Materials, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences) and grant of the Ministry of Education and Science of the Republic of Bashkortostan No. 1 dated August 14, 2023 on the topic “Prospects of using population genetic features of mtDNA as diagnostic markers of gastric cancer” in terms of statistical data processing.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Sampling was carried out in accordance with the ethical standards of the Bioethics Committee, developed by the WMA Declaration of Helsinki “Ethical Principles for the Conduct of Medical Research Involving Human Subjects”. All subjects filled out a questionnaire taking into account nationality up to three generations, year of birth. All respondents signed an informed voluntary consent to participate in the study. The work was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center Russian Academy of Sciences (protocol No. 14 of September 15, 2016).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Науменко С.Е. Горная болезнь: учебное пособие. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2018. 72 с.
2. Hackett P.H., Roach R.C. High-altitude illness // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, N 2. P. 107–114. doi: 10.1056/NEJM200107123450206
3. Burtcher M., Hefti U., Hefti J.P. High-altitude illnesses: Old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention // *Sport Med Health Sci*. 2021. Vol. 3, N 2. P. 59–69. doi: 10.1016/j.smhs.2021.04.001
4. Bigham A.W., Lee F.S. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway // *Genes Dev*. 2014. Vol. 28, N 20. P. 2189–2204. doi: 10.1101/gad.250167.114
5. Paralikar S.J., Paralikar J.H. High-altitude medicine // *Indian J Occup Environ Med*. 2010. Vol. 14, N 1. P. 6–12. doi: 10.4103/0019-5278.64608
6. Tremblay J.C., Ainslie P.N. Global and country-level estimates of human population at high altitude // *PNAS USA*. 2021. Vol. 118, N 18. ID e2102463118. doi: 10.1073/pnas.2102463118
7. Aldenderfer M. Modelling plateau peoples: The early human use of the world's high plateau // *World Archaeol*. 2007. Vol. 38, N 3. P. 357–370. doi: 10.1080/00438240600813285
8. Zhang X.L., Ha B.B., Wang S.J., et al. The earliest human occupation of the high-altitude Tibetan Plateau 40 thousand to 30 thousand years ago // *Science*. 2018. Vol. 362, N 6418. P. 1049–1051. doi: 10.1126/science.aat8824
9. Rademaker K., Hodgins G., Moore K., et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes // *Science*. 2014. Vol. 346, N 6208. P. 466–469. doi: 10.1126/science.1258260
10. Мунчаев Р.М. Кавказ на заре бронзового века. Москва: Наука, 1974. 416 с.
11. Живописная Россия. Кавказ. Т. IX / под ред. П.П. Семёнова. Санкт-Петербург, Москва: Издание Т-ва М.О. Вольф, 1883. С. II.
12. Сборник материалов, относящихся к истории Золотой Орды. Т. II: Извлечения из персидских сочинений / под ред. Г. Тизенгаузена. 1941. С. 181.
13. Гвоздецкий Н.А. Кавказ. Очерк природы. Москва: Географиз, 1963. 262 с.
14. Материалы научной сессии по проблеме происхождения балкарского и карачаевского народов; Июнь 22–26, 1959 г. / под ред. И.В. Трескова. Нальчик: Кабардино-Балкарское книжное издательство, 1960.
15. Карачаевцы. Балкарцы / под ред. М.Д. Каракетова, Х.-М.А. Сабанчиева. Москва: Наука, 2014. 815 с.
16. Алексеев В.П. Происхождение народов Кавказа. Краниологическое исследование. Москва: Наука, 1974. 317 с.
17. rosstat.gov.ru [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики [дата обращения: 04.04.2024]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/>

18. topographic-map.com [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики [дата обращения: 01.04.2024]. Режим доступа: <https://ru-ru.topographic-map.com/>
19. Мизиев И.М. Следы на Эльбрусе. Карачаевск: КЧГПУ, 2001. 184 с.
20. Brutsaert T.D., Kiyamu M., Elias Revollendo G., et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude // PNAS USA. 2019. Vol. 116, N 48. P. 24006–24011. doi: 10.1073/pnas.1906171116
21. Heinrich E.C., Wu L., Lawrence E.S., et al. Genetic variants at the EGLN1 locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans // Ann Hum Genet. 2019. Vol. 83, N 3. P. 171–176. doi: 10.1111/ahg.12299
22. Bigham A., Bauchet M., Pinto D., et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data // PLoS Genet. 2010. Vol. 6, N 9. ID e1001116. doi: 10.1371/journal.pgen.1001116
23. Bigham A.W., Wilson M.J., Julian C.G., et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude // Am J Hum Biol. 2013. Vol. 25, N 2. P. 190–197. doi: 10.1002/ajhb.22358
24. Pagani L., Ayub Q., MacArthur D.G., et al. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus // Hum Genet. 2012. Vol. 131, N 3. P. 423–433. doi: 10.1007/s00439-011-1084-8
25. Lessel D., Vaz B., Halder S., et al. Mutations in SPRTN cause early onset hepatocellular carcinoma, genomic instability and progeroid features // Nat Genet. 2014. Vol. 46, N 11. P. 1239–1244. doi: 10.1038/ng.3103
26. Wu B., Guo W. The exocyst at a glance // J Cell Sci. 2015. Vol. 128, N 16. P. 2957–2964. doi: 10.1242/jcs.156398
27. Rajput C., Arif E., Vibhuti A., et al. Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives associates with high-altitude adaptation // Biochem Biophys Res Commun. 2006. Vol. 348, N 2. P. 735–740. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.116
28. Mallet R.T., Burtscher J., Pialoux V., et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 2. ID 1698. doi: 10.3390/ijms24021698
29. Ahsan A., Norboo T., Baig M.A., Qadar Pasha M.A. Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation // Ann Hum Genet. 2005. Vol. 69, N 3. P. 260–267. doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00158.x
30. Droma Y., Hanaoka M., Basnyat B., et al. Genetic contribution of the endothelial nitric oxide synthase gene to high altitude adaptation in Sherpas // High Alt Med Biol. 2006. Vol. 7, N 3. P. 209–220. doi: 10.1089/ham.2006.7.209
31. Liu L., Zhang Y., Zhang Z., et al. Associations of high altitude polycythemia with polymorphisms in EPHA2 and AGT in Chinese Han and Tibetan populations // Oncotarget. 2017. Vol. 8, N 32. P. 53234–53243. doi: 10.18632/oncotarget.18384
32. Dijkstra A.E., Postma D.S., van Ginneken B., et al. Novel genes for airway wall thickness identified with combined genome-wide association and expression analyses // Am J Respir Crit Care Med. 2015. Vol. 191, N 5. P. 547–556. doi: 10.1164/rccm.201405-0840OC
33. Oshima N., Onimaru H., Yamagata A., et al. Erythropoietin, a putative neurotransmitter during hypoxia, is produced in RVLM neurons and activates them in neonatal Wistar rats // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018. Vol. 314, N 5. P. R700–R708. doi: 10.1152/ajpregu.00455.2017
34. Silverman E.K. Genetics of COPD // Annu Rev Physiol. 2020. Vol. 82. P. 413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224
35. Dmytriiev K., Mostovoy Y., Slepchenko N., Smereka Y. Clinical course of COPD in patients with Arg16Gly (rs1042713) polymorphism of *ADRB2* gene // Monaldi Arch Chest Dis. 2022. Vol. 93, N 2. ID 2314. doi: 10.4081/monaldi.2022.2314
36. Wang Y., Li Z., Zhang X., et al. EPO rs1617640 A>C is a protective factor for chronic obstructive pulmonary disease: A case control study // Front Biosci (Landmark Ed). 2023. Vol. 28, N 9. ID 215. doi: 10.31083/j.fbl2809215
37. Young J.M., Williams D.R., Thompson A.A.R. Thin air, thick vessels: historical and current perspectives on hypoxic pulmonary hypertension // Front Med (Lausanne). 2019. Vol. 6. ID 93. doi: 10.3389/fmed.2019.00093
38. Wang N., Hua J., Fu Y., et al. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension // Front Cell Dev Biol. 2023. Vol. 11. ID 1125723. doi: 10.3389/fcell.2023.1125723
39. Yi X., Liang Y., Huerta-Sanchez E., et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude // Science. 2010. Vol. 329, N 5987. P. 75–78. doi: 10.1126/science.1190371
40. Huerta-Sánchez E., Casey F.P. Archaic inheritance: Supporting high-altitude life in Tibet // J Appl Physiol (1985). 2015. Vol. 119, N 10. P. 1129–1134. doi: 10.1152/jappphysiol.00322.2015
41. Zhang X., Witt K.E., Bañuelos M.M., et al. The history and evolution of the Denisovan-EPAS1 haplotype in Tibetans // PNAS USA. 2021. Vol. 118, N 22. ID e2020803118. doi: 10.1073/pnas.2020803118
42. Döring F., Onur S., Fischer A., et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes // J Appl Physiol (1985). 2010. Vol. 108, N 6. P. 1497–500. doi: 10.1152/jappphysiol.01165.2009
43. Malczewska-Lenczowska J., Orysiak J., Majorczyk E., et al. HIF-1 α and NFIA-AS2 polymorphisms as potential determinants of total hemoglobin mass in endurance athletes // J Strength Cond Res. 2022. Vol. 36, N 6. P. 1596–1604. doi: 10.1519/JSC.0000000000003686
44. Ipekoglu G., Cetin T., Apaydin N., et al. The role of AGT, AMPD1, HIF1 α , IL-6 gene polymorphisms in the athletes' power status: A meta-analysis // J Hum Kinet. 2023. Vol. 89. P. 77–87. doi: 10.5114/jhk/169262
45. Vadapalli S., Rani H.S., Sastry B., Nallari P. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Int J Mol Epidemiol Genet. 2010. Vol. 1, N 3. P. 208–213. doi: 10.1007/s12041-011-0008-7
46. Tobe S.W., Baker B., Hunter K., et al. The impact of endothelin-1 genetic analysis and job strain on ambulatory blood pressure // J Psychosom Res. 2011. Vol. 71, N 2. P. 97–101. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.01.003
47. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 gene: An overview // Curr Clin Pharmacol. 2016. Vol. 11, N 3. P. 191–210. doi: 10.2174/1574884711666160701000900
48. Yu J., Liu C., Zhang C., et al. EDN1 gene potentially involved in the development of acute mountain sickness // Sci Rep. 2020. Vol. 10, N 1. ID 5414. doi: 10.1038/s41598-020-62379-z
49. Scheinfeldt L.B., Soi S., Thompson S., et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands // Genome Biol. 2012. Vol. 13, N 1. ID R1. doi: 10.1186/gb-2012-13-1-r1
50. Alkorta-Aranburu G., Beall C.M., Witonsky D.B., et al. The genetic architecture of adaptations to high altitude in Ethiopia // PLoS Genet. 2012. Vol. 8, N 12. ID e1003110. doi: 10.1371/journal.pgen.1003110

51. Getu A. Ethiopian native highlander's adaptation to chronic high-altitude hypoxia // *Biomed Res Int.* 2022. Vol. 2022. ID 5749382. doi: 10.1155/2022/5749382
52. Hirsilä M., Koivunen P., Günzler V., et al. Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor // *Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 33. P. 30772–30780. doi: 10.1074/jbc.M304982200
53. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation // *Cell.* 2001. Vol. 107, N 1. P. 43–54. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00507-4
54. Metzen E., Berchner-Pfannschmidt U., Stengel P., et al. Intracellular localisation of human HIF-1 alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing // *Cell Sci.* 2002. Vol. 116, N 7. P. 1319–1326. doi: 10.1242/jcs.00318
55. Cioffi C.L., Liu X.Q., Kosinski P.A., et al. Differential regulation of HIF-1 alpha prolyl-4-hydroxylase genes by hypoxia in human cardiovascular cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 2003. Vol. 303, N 3. P. 947–953. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00453-4
56. Naranjo-Suárez S., Castellanos M.C., Alvarez-Tejado M., et al. Down-regulation of hypoxia-inducible factor-2 in PC12 cells by nerve growth factor stimulation // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 34. P. 31895–31901. doi: 10.1074/jbc.M304079200
57. Lopez-Mosqueda J., Maddi K., Prgomet S., et al. SPRTN is a mammalian DNA-binding metalloprotease that resolves DNA-protein crosslinks // *Elife.* 2016. Vol. 5. ID e21491. doi: 10.7554/eLife.21491
58. Julian C.G., Pedersen B.S., Salmon C.S., et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy // *Clin Transl Sci.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 740–745. doi: 10.1111/cts.12346
59. Julian C.G. Epigenomics and human adaptation to high altitude // *J Appl Physiol.* 2017. Vol. 123, N 5. P. 1362–1370. doi: 10.1152/jappphysiol.00351.2017
60. Childebayeva A., Jones T.R., Goodrich J.M., et al. LINE-1 and EPAS1 DNA methylation associations with high-altitude exposure // *Epigenetics.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 1–15. doi: 10.1080/15592294.2018.1561117
61. Childebayeva A., Goodrich J.M., Leon-Velarde F., et al. Genome-wide epigenetic signatures of adaptive developmental plasticity in the Andes // *Genome Biol Evol.* 2021. Vol. 13, N 2. ID evaa239. doi: 10.1093/gbe/evaa239
62. Peng Y., Cui C., He Y., et al. Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia // *Mol Biol Evol.* 2017. Vol. 34, N 4. P. 818–830. doi: 10.1093/molbev/msw280
63. Gonzales G.F., Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review // *Andrologia.* 2015. Vol. 47, N 7. P. 729–743. doi: 10.1111/and.12359
64. West J.B. Physiological effects of chronic hypoxia // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 376, N 20. P. 1965–1971. doi: 10.1056/NEJMr1612008
65. Gao Y.-M., Han G.-X., Xue C.-H., et al. Expression of key enzymes in glucose metabolism in chronic mountain sickness and its correlation with phenotype // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023. Vol. 31, N 1. P. 197–202. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.01.031
66. Zhang P., Li Z., Yang F., et al. Novel insights into plasma biomarker candidates in patients with chronic mountain sickness based on proteomics // *Biosci Rep.* 2021. Vol. 41, N 1. ID BSR20202219. doi: 10.1042/BSR20202219
67. Villafuerte F.C., Corante N. Chronic mountain sickness: Clinical aspects, etiology, management, and treatment // *High Alt Med Biol.* 2016. Vol. 17, N 2. P. 61–69. doi: 10.1089/ham.2016.0031
68. León-Velarde F., Richalet J.P. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology // *High Alt Med Biol.* 2006. Vol. 7, N 2. P. 125–137. doi: 10.1089/ham.2006.7.125
69. Beall C.M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives // *PNAS USA.* 2007. Vol. 104, N 51. P. 8655–8660. doi: 10.1073/pnas.0701985104
70. Tremblay J.C., Hoiland R.L., Carter H.H., et al. UBC-Nepal expedition: upper and lower limb conduit artery shear stress and flow-mediated dilation on ascent to 5,050 m in lowlanders and Sherpa // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018. Vol. 315, N 6. P. H1532–H1543. doi: 10.1152/ajpheart.00345.2018
71. Richalet J.-P., Hermand E., Lhuissier F.J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude // *Nat Rev Cardiol.* 2024. Vol. 21, N 2. P. 75–88. doi: 10.1038/s41569-023-00924-9
72. León-Velarde F., Villafuerte F.C., Richalet J.P. Chronic mountain sickness and the heart // *Prog Cardiovasc Dis.* 2010. Vol. 52, N 6. P. 540–549. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.012
73. Doutreleau S., Ulliel-Roche M., Hancoc I., et al. Cardiac remodelling in the highest city in the world: effects of altitude and chronic mountain sickness // *Eur J Prev Cardiol.* 2022. Vol. 29, N 17. P. 2154–2162. doi: 10.1093/eurjpc/zwac166
74. Bailey D.M., Brugniaux J.V., Filipponi T., et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression // *J Physiol.* 2019. Vol. 597, N 2. P. 611–629. doi: 10.1113/JP276898
75. Shanjun Z., Shenwei X., Bin X., et al. Individual chronic mountain sickness symptom is an early warning sign of cognitive impairment // *Physiol Behav.* 2020. Vol. 214. ID 112748. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112748
76. Thiersch M., Swenson E.R. High altitude and cancer mortality // *High Alt Med Biol.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 116–123. doi: 10.1089/ham.2017.0061
77. San Martin R., Brito J., Siques P., León-Velarde F. Obesity as a conditioning factor for high-altitude diseases // *Obes Facts.* 2017. Vol. 10, N 4. P. 363–372. doi: 10.1159/000477461
78. Ortiz-Prado E., Portilla D., Mosquera-Moscoso J., et al. Hematological parameters, lipid profile, and cardiovascular risk analysis among genotype-controlled indigenous Kiwcha men and women living at low and high altitudes // *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. ID 749006. doi: 10.3389/fphys.2021.749006
79. Kang J.-G., Sung H.J., Amar M.J., et al. Low ambient oxygen prevents atherosclerosis // *J Mol Med (Berl).* 2016. Vol. 94, N 3. P. 277–286. doi: 10.1007/s00109-016-1386-3
80. Beall C.M. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia // *Hum Biol.* 2000. Vol. 72, N 1. P. 201–228.
81. Yao H., Zhao H., Wang J., Haddad G.G. Intracellular pH regulation in iPSCs-derived astrocytes from subjects with chronic mountain sickness // *Neuroscience.* 2018. Vol. 375. P. 25–33. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.008
82. Liu H., Tang F., Su J., et al. EPAS1 regulates proliferation of erythroblasts in chronic mountain sickness // *Blood Cells Mol Dis.* 2020. Vol. 84. ID 102446. doi: 10.1016/j.bcmd.2020
83. Тегако Л.И., Кметинский Е. Антропология: Учебное пособие. Москва: Новое знание, 2004.
84. Алексеев В.П. География человеческих рас. Москва: Мысль, 1974. 351 с.
85. Рычков Ю.Г. Антропология и генетика изолированных популяций (древние изоляты Памира). Москва: Издательство МГУ, 1969. 222 с.

86. Алексеева Т.И. Адаптивные процессы в популяциях человека. Москва: Издательство МГУ, 1986. 215 с.
87. Алексеева Т.И. Адаптация человека в различных экологических нишах (биологические аспекты). Москва: Издательство МНЭПУ, 1998. 283 с.
88. Алексеев В.П. Очерки экологии человека. Москва: Наука, 1993. 191 с.
89. Бунак В.В. Климато-зональные и этнические различия в строении лица и головы у коренного населения Северной Азии (в связи с проблемой адаптации). В кн.: Адаптация человека / под ред. З.И. Барбашовой, И.И. Лихницкой. Ленинград: Наука, 1972.
90. Спицын В.А. Экологическая генетика. Москва: Наука, 2008. 502 с.
91. Lordkipanidze D., Jashashvili T., Vekua A., et al. Postcranial evidence from early Homo from Dmanisi, Georgia // *Nature*. 2007. Vol. 449, N 7160. P. 305–310. doi: 10.1038/nature06134
92. Adler D.S., Bar-Yosef O., Belfer-Cohen A., et al. Dating the demise: neandertal extinction and the establishment of modern humans in the Southern Caucasus // *J Hum Evol*. 2008. Vol. 55, N 5. P. 817–833. doi: 10.1016/j.jhevol.2008.08.010
93. Yeakel J.D., Guimarães P.R., Bocherens H., Koch P.L. The impact of climate change on the structure of Pleistocene food webs across the mammoth steppe // *Proc R Soc B*. 2013. Vol. 280, N 1762. ID 20130239. doi: 10.1098/rspb.2013.0239
94. Tallavaara M., Luoto M., Korhonen N., et al. Human population dynamics in Europe over the Last Glacial Maximum // *PNAS*. 2015. Vol. 112, N 27. P. 8232–8237. doi: 10.1073/pnas.1503784112
95. Монгайт А.Л. Археология Западной Европы. Каменный век. Москва: Наука, 1973. 355 с.
96. Stewart J.R., Stringer C.B. Human evolution out of Africa: The role of refugia and climate change // *Science*. 2012. Vol. 335, N 6074. P. 1317–1321. doi: 10.1126/science.1215627
97. Yunusbayev B., Metspalu M., Jarve M., et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations // *Mol Biol Evol*. 2012. Vol. 29, N 1. P. 359–365. doi: 10.1093/molbev/msr221
98. Platt D.E., Haber M., Dagher-Kharrat M.B., et al. Mapping post-glacial expansions: The peopling of Southwest Asia // *Sci Rep*. 2017. Vol. 6, N 7. ID 40338. doi: 10.1038/srep40338
99. Бернли Ч., Лэнг Д. Древний Кавказ. От доисторических поселений Анатолии до христианских царств раннего Средневековья. Санкт-Петербург: Центрполиграф, 2016.
100. Мизиев И.М. История Балкарии и Карачая с древнейших времен до походов Тимура. Нальчик: Эль-Фа, 1996.
101. Археология: Учебник / под ред. В.Л. Янина. Москва: Издательство МГУ, 2006. 608 с.
102. Мартынов А.И. Археология. Москва: Высшая школа, 2005. 447 с.
103. Рындина Н.В., Равич И.Г. О металлопроизводстве майкопских племен Северного Кавказа (по данным химико-технологических исследований) // *Вестник археологии, антропологии и этнографии*. 2012. № 2. С. 4–20. EDN: PBHERF
104. Эрдниева У.Э. Основные итоги археологического изучения Южной Калмыкии. В кн.: Тезисы докладов IX Крупновских чтений по археологии Кавказа / под ред. У.Э. Эрдниева. Элиста: Калмыцкий государственный университет, 1979.
105. Батчаев В.М. Погребальные памятники у селений Лечинкай и Былым. Археологические исследования на новостройках Кабардино-Балкарии. Нальчик, 1984.
106. Марковин В.И. Культура племен Северного Кавказа в эпоху бронзы (II тыс. до н. э.). Москва: Изд-во Академии наук СССР, 1960. 148 с.
107. Иванчик А.И. Киммерийцы. Древневосточные цивилизации и степные кочевники в VIII–VII вв. до н. э. Москва: Институт всеобщей истории, 1996. 324 с.
108. Артамонов М.И. История хазар. Санкт-Петербург: Философский факультет СПбГУ, 2002. 549 с.
109. Brook K.A. The jews of Khazaria. 2nd edit. Plymouth: Rowman and Littlefield Publishers, 2006. 315 p.
110. Социально-политическая история Северного Кавказа (до распада СССР) / под ред. В.А. Тишкова. Москва: ИЭА РАН, 2015. 89 с.
111. Хить Г.Л. Дерматоглифика и расогенез населения Кавказа. Древний Кавказ: ретроспекция культур. В кн.: XXIV Крупновские чтения по археологии Северного Кавказа. Москва, 2004. С. 198–200.
112. Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Литвинов С.С., и др. Генетическая характеристика балкарцев и карачаевцев по данным об изменчивости Y-хромосомы // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 10. С. 1224–1231. EDN: ZID0IL doi: 10.7868/S0016675817100034
113. Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Рейдла М., и др. Генетическая характеристика балкарцев и карачаевцев по данным об изменчивости митохондриальной ДНК // *Генетика*. 2019. Т. 55, № 1. С. 110–120. EDN: YUBAFF doi: 10.1134/S0016675819010053
114. Кутуев И.А., Хуснутдинова Э.К. Генетическая структура и молекулярная филогеография народов Евразии. Уфа: Гилем, 2011. 240 с.

REFERENCES

1. Naumenko SE. *Mountain sickness: textbook*. Novosibirsk: IPC NSU; 2018. 72 p. (In Russ.)
2. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001;345(2):107–114. doi: 10.1056/NEJM200107123450206
3. Burtcher M, Hefti U, Hefti JP. High-altitude illnesses: Old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention. *Sport Med Health Sci*. 2021;3(2):59–69. doi: 10.1016/j.smhs.2021.04.001
4. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. 2014;28(20):2189–2204. doi: 10.1101/gad.250167.114
5. Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med*. 2010;14(1):6–12. doi: 10.4103/0019-5278.64608
6. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *PNAS USA*. 2021;118(18): e2102463118. doi: 10.1073/pnas.2102463118
7. Aldenderfer M. Modelling plateau peoples: The early human use of the world's high plateau. *World Archaeol*. 2007;38(3):357–370. doi: 10.1080/00438240600813285
8. Zhang XL, Ha BB, Wang SJ, et al. The earliest human occupation of the high-altitude Tibetan Plateau 40 thousand to 30 thousand years ago. *Science*. 2018;362(6418):1049–1051. doi: 10.1126/science.aat8824

9. Rademaker K, Hodgins G, Moore K, et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. *Science*. 2014;346(6208):466–469. doi: 10.1126/science.1258260
10. Munchayev RM. *Caucasus at the dawn of the Bronze Age*. Moscow: Nauka; 1974. 416 p. (In Russ.)
11. Semyonov PP, editor. *Picturesque Russia. Caucasus. Vol. IX*. Saint Petersburg, Moscow: Edition of the M.O. Wolf; 1883. P. II. (In Russ.)
12. Tizengausen G. *Collection of materials relating to the history of the Golden Horde. Vol. II: Extracts from Persian writings*. 1941. P. 181. (In Russ.)
13. Gvozdetzky NA. *Caucasus. Sketch of nature*. Moscow: Geografiz; 1963. 262 p. (In Russ.)
14. Treskov IV, editor. *Materials of the scientific session on the problem of the origin of the Balkar and Karachai peoples; 1959 June 22–26*. Nalchik: Kabardino-Balkarian Book Publishing House; 1960. (In Russ.)
15. Karaketov MD, Sabanchiev H-MA, editors. *Karachais. Balkars*. Moscow: Nauka; 2014. 815 p. (In Russ.)
16. Alekseev VP. *Origin of the peoples of the Caucasus. Craniological study*. Moscow: Nauka; 1974. 317 p. (In Russ.)
17. rosstat.gov.ru [Internet]. Federal state statistics service [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/> (In Russ.)
18. topographic-map.com [Internet]. Federal state statistics service [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://ru-ru.topographic-map.com/> (In Russ.)
19. Miziev IM. *Traces on Elbrus*. Karachaevs: KChGPU; 2001. 184 p. (In Russ.)
20. Brutsaert TD, Kiyamu M, Elias Revollendo G, et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude. *PNAS USA*. 2019;116(48):24006–24011. doi: 10.1073/pnas.1906171116
21. Heinrich EC, Wu L, Lawrence ES, et al. Genetic variants at the EGLN1 locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans. *Ann Hum Genet*. 2019;83(3):171–176. doi: 10.1111/ahg.12299
22. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet*. 2010;6(9):e1001116. doi: 10.1371/journal.pgen.1001116
23. Bigham AW, Wilson MJ, Julian CG, et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude. *Am J Hum Biol*. 2013;25(2):190–197. doi: 10.1002/ajhb.22358
24. Pagani L, Ayub Q, MacArthur DG, et al. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus. *Hum Genet*. 2012;131(3):423–433. doi: 10.1007/s00439-011-1084-8
25. Lessel D, Vaz B, Halder S, et al. Mutations in SPRTN cause early onset hepatocellular carcinoma, genomic instability and progeroid features. *Nat Genet*. 2014;46(11):1239–1244. doi: 10.1038/ng.3103
26. Wu B, Guo W. The exocyst at a glance. *J Cell Sci*. 2015;128(16):2957–2964. doi: 10.1242/jcs.156398
27. Rajput C, Arif E, Vibhuti A, et al. Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives associates with high-altitude adaptation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;348(2):735–740. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.116
28. Mallet RT, Burtcher J, Pialoux V, et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1698. doi: 10.3390/ijms24021698
29. Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Qadar Pasha MA. Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/ 4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation. *Ann Hum Genet*. 2005;69(3):260–267. doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00158.x
30. Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, et al. Genetic contribution of the endothelial nitric oxide synthase gene to high altitude adaptation in Sherpas. *High Alt Med Biol*. 2006;7(3):209–220. doi: 10.1089/ham.2006.7.209
31. Liu L, Zhang Y, Zhang Z, et al. Associations of high altitude polycythemia with polymorphisms in EPHA2 and AGT in Chinese Han and Tibetan populations. *Oncotarget*. 2017;8(32):53234–53243. doi: 10.18632/oncotarget.18384
32. Dijkstra AE, Postma DS, van Ginneken B, et al. Novel genes for airway wall thickness identified with combined genome-wide association and expression analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):547–556. doi: 10.1164/rccm.201405-0840OC
33. Oshima N, Onimaru H, Yamagata A, et al. Erythropoietin, a putative neurotransmitter during hypoxia, is produced in RVLM neurons and activates them in neonatal Wistar rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(5):R700–R708. doi: 10.1152/ajpregu.00455.2017
34. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224
35. Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Smereka Y. Clinical course of COPD in patients with Arg16Gly (rs1042713) polymorphism of *ADRB2* gene. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;93(2):2314. doi: 10.4081/monaldi.2022.2314
36. Wang Y, Li Z, Zhang X, et al. EPO rs1617640 A>C is a protective factor for chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023;28(9):215. doi: 10.31083/j.fbl2809215
37. Young JM, Williams DR, Thompson AAR. Thin air, thick vessels: historical and current perspectives on hypoxic pulmonary hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:93. doi: 10.3389/fmed.2019.00093
38. Wang N, Hua J, Fu Y, et al. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1125723. doi: 10.3389/fcell.2023.1125723
39. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*. 2010;329(5987):75–78. doi: 10.1126/science.1190371
40. Huerta-Sánchez E, Casey FP. Archaic inheritance: Supporting high-altitude life in Tibet. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119(10):1129–1134. doi: 10.1152/jappphysiol.00322.2015
41. Zhang X, Witt KE, Bañuelos MM, et al. The history and evolution of the Denisovan-EPAS1 haplotype in Tibetans. *PNAS USA*. 2021;118(22):e2020803118. doi: 10.1073/pnas.2020803118
42. Döring F, Onur S, Fischer A, et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1α (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol (1985)*. 2010;108(6):1497–500. doi: 10.1152/jappphysiol.01165.2009
43. Malczewska-Lenczowska J, Orsyak J, Majorczyk E, et al. HIF-1α and NFIA-AS2 polymorphisms as potential determinants of total hemoglobin mass in endurance athletes. *J Strength Cond Res*. 2022;36(6):1596–1604. doi: 10.1519/JSC.0000000000003686
44. Ipekoglu G, Cetin T, Apaydin N, et al. The role of AGT, AMPD1, HIF1α, IL-6 gene polymorphisms in the athletes' power status: A meta-analysis. *J Hum Kinet*. 2023;89:77–87. doi: 10.5114/jhk/169262

45. Vadapalli S, Rani HS, Sastry B, Nallari P. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2010;1(3):208–213. doi: 10.1007/s12041-011-0008-7
46. Tobe SW, Baker B, Hunter K, et al. The impact of endothelin-1 genetic analysis and job strain on ambulatory blood pressure. *J Psychosom Res.* 2011;71(2):97–101. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.01.003
47. Ahmed M, Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 gene: An overview. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(3):191–210. doi: 10.2174/1574884711666160701000900
48. Yu J, Liu C, Zhang C, et al. EDN1 gene potentially involved in the development of acute mountain sickness. *Sci Rep.* 2020;10(1):5414. doi: 10.1038/s41598-020-62379-z
49. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol.* 2012;13(1):R1. doi: 10.1186/gb-2012-13-1-r1
50. Alkorta-Aranburu G, Beall CM, Witonsky DB, et al. The genetic architecture of adaptations to high altitude in Ethiopia. *PLoS Genet.* 2012;8(12):e1003110. doi: 10.1371/journal.pgen.1003110
51. Getu A. Ethiopian native highlander's adaptation to chronic high-altitude hypoxia. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5749382. doi: 10.1155/2022/5749382
52. Hirsilä M, Koivunen P, Günzler V, et al. Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor. *Biol Chem.* 2003;278(33):30772–30780. doi: 10.1074/jbc.M304982200
53. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001;107(1):43–54. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00507-4
54. Metzen E, Berchner-pfannschmidt U, Stengel P, et al. Intracellular localisation of human HIF-1 alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing. *Cell Sci.* 2002;116(7):1319–1326. doi: 10.1242/jcs.00318
55. Cioffi CL, Liu XQ, Kosinski PA, et al. Differential regulation of HIF-1 alpha prolyl-4-hydroxylase genes by hypoxia in human cardiovascular cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303(3):947–953. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00453-4
56. Naranjo-Suárez S, Castellanos MC, Alvarez-Tejado M, et al. Down-regulation of hypoxia-inducible factor-2 in PC12 cells by nerve growth factor stimulation. *J Biol Chem.* 2003;278(34):31895–31901. doi: 10.1074/jbc.M304079200
57. Lopez-Mosqueda J, Maddi K, Prgomet S, et al. SPRTN is a mammalian DNA-binding metalloprotease that resolves DNA-protein crosslinks. *Elife.* 2016;5:e21491. doi: 10.7554/eLife.21491
58. Julian CG, Pedersen BS, Salmon CS, et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):740–745. doi: 10.1111/cts.12346
59. Julian CG. Epigenomics and human adaptation to high altitude. *J Appl Physiol.* 2017;123(5):1362–1370. doi: 10.1152/jappphysiol.00351.2017
60. Childebayeva A, Jones TR, Goodrich JM, et al. LINE-1 and EPAS1 DNA methylation associations with high-altitude exposure. *Epigenetics.* 2019;14(1):1–15. doi: 10.1080/15592294.2018.1561117
61. Childebayeva A, Goodrich JM, Leon-Velarde F, et al. Genome-wide epigenetic signatures of adaptive developmental plasticity in the Andes. *Genome Biol Evol.* 2021;13(2):evaa239. doi: 10.1093/gbe/evaa239
62. Peng Y, Cui C, He Y, et al. Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia. *Mol Biol Evol.* 2017;34(4):818–830. doi: 10.1093/molbev/msw280
63. Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review. *Andrologia.* 2015;47(7):729–743. doi: 10.1111/and.12359
64. West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1965–1971. doi: 10.1056/NEJMra1612008
65. Gao Y-M, Han G-X, Xue C-H, et al. Expression of key enzymes in glucose metabolism in chronic mountain sickness and its correlation with phenotype. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023;31(1):197–202. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.01.031
66. Zhang P, Li Z, Yang F, et al. Novel insights into plasma biomarker candidates in patients with chronic mountain sickness based on proteomics. *Biosci Rep.* 2021;41(1):BSR20202219. doi: 10.1042/BSR20202219
67. Villafuerte FC, Corante N. Chronic mountain sickness: Clinical aspects, etiology, management, and treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61–69. doi: 10.1089/ham.2016.0031
68. León-Velarde F, Richalet JP. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol.* 2006;7(2):125–137. doi: 10.1089/ham.2006.7.125
69. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *PNAS USA.* 2007;104(S1):8655–8660. doi: 10.1073/pnas.0701985104
70. Tremblay JC, Hoiland RL, Carter HH, et al. UBC-Nepal expedition: upper and lower limb conduit artery shear stress and flow-mediated dilation on ascent to 5,050 m in lowlanders and Sherpa. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(6):H1532–H1543. doi: 10.1152/ajpheart.00345.2018
71. Richalet J-P, Hermand E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(2):75–88. doi: 10.1038/s41569-023-00924-9
72. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP. Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):540–549. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.012
73. Doutreleau S, Ulliel-Roche M, Hanco I, et al. Cardiac remodeling in the highest city in the world: effects of altitude and chronic mountain sickness. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(17):2154–2162. doi: 10.1093/eurjpc/zwac166
74. Bailey DM, Brugniaux JV, Filipponi T, et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol.* 2019;597(2):611–629. doi: 10.1113/JP276898
75. Shanjun Z, Shenwei X, Bin X, et al. Individual chronic mountain sickness symptom is an early warning sign of cognitive impairment. *Physiol Behav.* 2020;214:112748. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112748
76. Thiersch M, Swenson ER. High altitude and cancer mortality. *High Alt Med Biol.* 2018;19(2):116–123. doi: 10.1089/ham.2017.0061
77. San Martin R, Brito J, Siques P, León-Velarde F. Obesity as a conditioning factor for high-altitude diseases. *Obes Facts.* 2017;10(4):363–372. doi: 10.1159/000477461
78. Ortiz-Prado E, Portilla D, Mosquera-Moscoco J, et al. Hematological parameters, lipid profile, and cardiovascular risk analysis among genotype-controlled indigenous Kiwcha men and women

- living at low and high altitudes. *Front Physiol.* 2021;12:749006. doi: 10.3389/fphys.2021.749006
79. Kang J-G, Sung HJ, Amar MJ, et al. Low ambient oxygen prevents atherosclerosis. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(3):277–286. doi: 10.1007/s00109-016-1386-3
80. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol.* 2000;72(1):201–228.
81. Yao H, Zhao H, Wang J, Haddad GG. Intracellular pH regulation in iPSCs-derived astrocytes from subjects with chronic mountain sickness. *Neuroscience.* 2018;375:25–33. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.008
82. Liu H, Tang F, Su J, et al. EPAS1 regulates proliferation of erythroblasts in chronic mountain sickness. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;84:102446. doi: 10.1016/j.bcmd.2020
83. Tegako LI, Kmetinsky E. *Anthropology: Textbook.* Moscow: New Knowledge; 2004. (In Russ.)
84. Alekseev VP. *Geography of human races.* Moscow: Mysl; 1974. 351 p. (In Russ.)
85. Rychkov YuG. *Anthropology and genetics of isolated populations (ancient isolates of the Pamirs).* Moscow: MSU Publishing House; 1969. 222 p. (In Russ.)
86. Alekseeva TH. *Adaptive processes in human populations.* Moscow: MSU Publishing House; 1986. 215 p. (In Russ.)
87. Alekseeva TH. *Human adaptation in different ecological niches (biological aspects).* Moscow: MNEPU Publishing House; 1998. 283 p. (In Russ.)
88. Alekseev VP. *Essays on human ecology.* Moscow: Nauka; 1993. 191 p. (In Russ.)
89. Bunak VV. Climato-zonal and ethnic differences in facial and head structure in the indigenous population of North Asia (in connection with the problem of adaptation). In: Barbashova ZI, Likhitskaia AI, editors. *Human adaptation.* Leningrad: Nauka; 1972. (In Russ.)
90. Spitsyn VA. *Ecological genetics.* Moscow: Nauka; 2008. 502 p. (In Russ.)
91. Lordkipanidze D, Jashashvili T, Vekua A, et al. Postcranial evidence from early Homo from Dmanisi, Georgia. *Nature.* 2007;449(7160):305–310. doi: 10.1038/nature06134
92. Adler DS, Bar-Yosef O, Belfer-Cohen A, et al. Dating the demise: neandertal extinction and the establishment of modern humans in the Southern Caucasus. *J Hum Evol.* 2008;55(5):817–833. doi: 10.1016/j.jhevol.2008.08.010
93. Yeakel JD, Guimarães PR, Bocherens H, Koch PL. The impact of climate change on the structure of Pleistocene food webs across the mammoth steppe. *Proc R Soc B.* 2013;280(1762):20130239. doi: 10.1098/rspb.2013.0239
94. Tallavaara M, Luoto M, Korhonen N, et al. Human population dynamics in Europe over the Last Glacial Maximum. *PNAS.* 2015;112(27):8232–8237. doi: 10.1073/pnas.1503784112
95. Mongait AL. *Archaeology of Western Europe. Stone Age.* Moscow: Nauka; 1973. 355 p. (In Russ.)
96. Stewart JR, Stringer CB. Human evolution out of Africa: The role of refugia and climate change. *Science.* 2012;335(6074):1317–1321. doi: 10.1126/science.1215627
97. Yunusbayev B, Metspalu M, Jarve M, et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations. *Mol Biol Evol.* 2012;29(1):359–365. doi: 10.1093/molbev/msr221
98. Platt DE, Haber M, Dagher-Kharrat MB, et al. Mapping post-glacial expansions: The peopling of Southwest Asia. *Sci Rep.* 2017;6(7):40338. doi: 10.1038/srep40338
99. Burnley C, Lang D. *The Ancient Caucasus. From the prehistoric settlements of Anatolia to the Christian Kingdoms of the Early Middle Ages.* Saint Petersburg: Centerpoligraf; 2016. (In Russ.)
100. Miziev IM. *History of Balkaria and Karachay from the most ancient times to the campaigns of Timur.* Nalchik: El-Fa; 1996. (In Russ.)
101. Yanin VL, editor. *Archaeology: Textbook.* Moscow: MSU Publishing House; 2006. 608 p. (In Russ.)
102. Martynov AI. *Archaeology.* Moscow: Vyshaya Shkola; 2005. 447 p. (In Russ.)
103. Ryndina NV, Ravich IG. On metal production of the Maikop tribes of the North Caucasus (on the data of chemical-technological studies). *Vestnik arheologii, antropologii i etnografii.* 2012;(2):4–20. (In Russ.) EDN: PBHERF
104. Erdniev UE. The main results of the archaeological study of Southern Kalmykia. In: Erdniev UE, editor. *Theses of reports of IX Krupnov readings on archeology of the Caucasus.* Elista: Kalmyk State University; 1979. (In Russ.)
105. Batchaev VM. *Burial monuments near the villages of Lechinkai and Bylym. Archaeological research on new buildings in Kabardino-Balkaria.* Nalchik; 1984. (In Russ.)
106. Markovin VI. *Culture of the tribes of the North Caucasus in the Bronze Age (II millennium BC).* Moscow: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR; 1960. 148 p. (In Russ.)
107. Ivanchik AI. *Cimmerians. Ancient Eastern Civilizations and Steppe Nomads in the VIII–VII centuries B.C.* Moscow: Institute of General History; 1996. 324 p. (In Russ.)
108. Artamonov MI. *History of the Khazars.* Saint Petersburg: Faculty of Philosophy, SPbSU; 2002. 549 p. (In Russ.)
109. Brook KA. *The jews of Khazaria. 2nd edit.* Plymouth: Rowman and Littlefield Publishers; 2006. 315 p.
110. Tishkov VA, editor. *Socio-political history of the North Caucasus (before the collapse of the USSR).* Moscow: IEA RAS; 2015. 89 p. (In Russ.)
111. Khit GL. Dermatoglyphics and the Rasogenesis of the Caucasian Population. Ancient Caucasus: retrospection of cultures. In: *XXIV Krupnov Readings on the Archaeology of the North Caucasus.* Moscow; 2004. P. 198–200. (In Russ.)
112. Dzhaubermezov MA, Ekomasova NV, Khusainova RI, et al. Genetic characterization of Balkars and Karachays according to the variability of the Y chromosome. *Russian Journal of Genetics.* 2017;53(10):1224–1231. EDN: ZIDOIL doi: 10.7868/S0016675817100034
113. Dzhaubermezov MA, Ekomasova NV, Gabidullina LR, et al. Genetic characterization of Balkars and Karachays using mtDNA data. *Russian Journal of Genetics.* 2019;55(1):110–120. EDN: YUBAFF doi: 10.1134/S0016675819010053
114. Kutuev IA, Khusnutdinova EK. *Genetic structure and molecular phylogeography of the peoples of Eurasia.* Ufa: Gilem; 2011. 240 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Мурат Алиевич Джаубермезов**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32;
ORCID: 0000-0003-1570-3174; eLibrary SPIN: 1066-3369;
e-mail: murat-kbr@mail.ru

Наталья Вадимовна Екомасова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-3996-5734; eLibrary SPIN: 6528-4117;
e-mail: trofimova_nata_@mail.ru

Рустам Наилевич Мустафин, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2535;
e-mail: ruji79@mail.ru

Онгар Салихович Чагаров; ORCID: 0000-0002-1857-4163;
eLibrary SPIN: 1455-0797; e-mail: chagarov89@gmail.com

Юлия Юрьевна Федорова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-9344-828X; eLibrary SPIN: 5497-0441;
e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Лилия Рафисовна Габидуллина; ORCID: 0009-0007-1575-2642;
eLibrary SPIN: 2799-0206; e-mail: liliya.gab@gmail.com

Альфия Хаматьяновна Нургалиева, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6077-9237; eLibrary SPIN: 9658-8010;
e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Дарья Симоновна Прокофьева, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0229-3188; eLibrary SPIN: 7918-4737;
e-mail: dager-glaid@yandex.ru

Эльза Камилевна Хуснутдинова, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2987-3334; eLibrary SPIN: 7408-9797;
e-mail: elzakh@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Murat A. Dzhaubermezov**, Cand. Sci. (Biology);
address: 32 Zaky Validi st., Ufa, 450076, Russia;
ORCID: 0000-0003-1570-3174; eLibrary SPIN: 1066-3369;
e-mail: murat-kbr@mail.ru

Natalia V. Ekomasova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-3996-5734; eLibrary SPIN: 6528-4117;
e-mail: trofimova_nata_@mail.ru

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2535;
e-mail: ruji79@mail.ru

Ongar S. Chagarov; ORCID: 0000-0002-1857-4163;
eLibrary SPIN: 1455-0797; e-mail: chagarov89@gmail.com

Yuliya Yu. Fedorova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-9344-828X; eLibrary SPIN: 5497-0441;
e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Liliya R. Gabidullina; ORCID: 0009-0007-1575-2642;
eLibrary SPIN: 2799-0206; e-mail: liliya.gab@gmail.com

Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6077-9237; eLibrary SPIN: 9658-8010;
e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Darya S. Prokofyeva, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-0229-3188; eLibrary SPIN: 7918-4737;
e-mail: dager-glaid@yandex.ru

Elza K. Khusnutdinova, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-2987-3334; eLibrary SPIN: 7408-9797;
e-mail: elzakh@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author