

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, фокус на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Н.В. Буквальная¹, Л.В. Якубова¹, А.В. Копыцкий¹, Л.В. Кежун¹, О.В. Горчакова¹,
Д.Г. Корнелюк¹, Е.Ю. Чернецкая², В.А. Снежицкий¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь;

² Городская поликлиника № 3, Гродно, Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В развитие фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии вовлечены генетические и средовые факторы. Это определяет актуальность изучения генно-средовых взаимодействий при возникновении аритмии.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в предрасположенность к фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, а также изучить сочетанное влияние данных полиморфизмов и средовых факторов на риск развития аритмии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 140 человек: 60 пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (исследуемая группа), 60 пациентов с артериальной гипертензией без фибрилляции предсердий (группа сравнения 1) и 20 здоровых добровольцев (группа сравнения 2). Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE (I/D)*) и гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*AGTR1 (A1166C)*) выполнен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Генотип II и аллель I гена *ACE (I/D)* у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляции предсердий встречались значимо чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без аритмии ($\chi^2 = 4,547$; $p = 0,03$ и $\chi^2 = 4,818$; $p = 0,03$ соответственно). Носительство генотипа II у пациентов с артериальной гипертензией увеличивало шанс развития ФП в 2,8 раза (отношение шансов = 2,83; 95 % доверительный интервал 1,19–7,18). Отношение шансов развития аритмии у пациентов с артериальной гипертензией и аллелем I составило 1,83 (95 % доверительный интервал 1,10–3,07). Наличие ожирения у пациентов с артериальной гипертензией в присутствии генотипа II гена *ACE (I/D)* сопровождалось повышением риска развития фибрилляции предсердий, по сравнению с учетом только генотипа (отношение шансов = 4,16; 95 % доверительный интервал 1,16–19,87). Исследование полиморфизма *A1166C* гена *AGTR1* не выявило достоверно значимой связи между его наследованием и развитием фибрилляции предсердий.

Заключение. Генотип II и аллель I гена *ACE (I/D)* статистически значимо чаще встречались у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Носительство генотипа II и аллели I гена *ACE (I/D)* увеличивало шанс развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Ожирение оказывало значимое влияние на предрасположенность к фибрилляции предсердий при наличии генотипа II гена *ACE (I/D)* у больных гипертензией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; артериальная гипертензия; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; полиморфизм гена; фактор риска, ожирение.

Как цитировать

Буквальная Н.В., Якубова Л.В., Копыцкий А.В., Кежун Л.В., Горчакова О.В., Корнелюк Д.Г., Чернецкая Е.Ю., Снежицкий В.А. Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, фокус на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 2. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

Genetic markers and traditional risk factors in predicting atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system genes

Natalia V. Bukvalnaya¹, Ludmila V. Yakubova¹, Andrey V. Kapytski¹, Ludmila V. Kezhun¹, Olga V. Gorchakova¹, Dmitriy G. Karnialiuk¹, Elizaveta Yu. Charnetskaya², Viktor A. Snezhitskiy¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

² Grodno City Polyclinic No. 3, Grodno, Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: Genetic and environmental factors are involved in the development of atrial fibrillation in arterial hypertension. This determines the relevance of studying gene-environment interactions in the occurrence of arrhythmia.

AIM: To evaluate the contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms to the susceptibility to atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, and also to study the combined influence of these polymorphisms and environmental factors on the risk of arrhythmia.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 patients with arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation (study group), 60 patients with arterial hypertension without atrial fibrillation (comparison group-1) and 20 healthy volunteers (comparison group-2). Angiotensin-converting enzyme (*ACE* (I/D)) and angiotensin II type 1 receptor gene (*AGTR1* (A1166C)) polymorphisms were analyzed by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS: Genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation were significantly more frequent compared to patients with arterial hypertension without arrhythmia ($\chi^2 = 4.547$; $p = 0.03$ and $\chi^2 = 4.818$; $p = 0.03$ respectively). Carriage of genotype II in patients with arterial hypertension increased the chance of developing atrial fibrillation by 2.8 times (95% CI 1.19–7.18). The odds ratio (OR) for arrhythmia development in patients with arterial hypertension and allele I was 1.8 (95% CI 1.10–3.07). The presence of obesity in patients with arterial hypertension in the presence of genotype II of the *ACE* gene (I/D) was associated with an increased risk of developing atrial fibrillation, compared with the genotype alone (OR = 4.16, 95% CI 1.16–19.87). A study of the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene did not reveal a reliable significant relationship between its inheritance and the development of atrial fibrillation.

CONCLUSION: Genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) were statistically significantly more frequent in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Carriage of genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) increased the chance of developing atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. Obesity had a significant effect on the susceptibility to atrial fibrillation in the presence of genotype II of the *ACE* gene (I/D) in hypertensive patients.

Keywords: atrial fibrillation; arterial hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; gene polymorphism; risk factor; obesity.

To cite this article

Bukvalnaya NV, Yakubova LV, Kapytski AV, Kezhun LV, Gorchakova OV, Karnialiuk DG, Charnetskaya EYu, Snezhitskiy VA. Genetic markers and traditional risk factors in predicting atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system genes. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(2):19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

Received: 01.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Published online: 06.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляции предсердий (ФП) — распространенная аритмия, встречаемость которой в общей популяции составляет 3–4 % [1]. Наиболее часто ФП возникает на фоне артериальной гипертензии (АГ) [1]. В российском исследовании ($n = 2577$) встречаемость АГ у пациентов с установленной ФП в возрасте до 60 лет составила 63,8 %, в то время как у лиц старше 60 лет — 90,1 % [2]. Схожие результаты получены в казахской популяции, где распространенность АГ среди пациентов с аритмией достигает 86,2 % [3].

Развитие ФП у пациентов с АГ является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, среди которых наиболее распространенными являются ожирение, курение, гиперхолестеринемия и гиперурикемия. Метаанализ 16 исследований с участием 123 249 пациентов показал связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и риском ФП. У лиц с избыточной массой тела риск аритмии больше на 39 %, а у лиц с ожирением — на 87 % по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [4]. Не только общее, но и абдоминальное ожирение увеличивает риск ФП. У пациентов с АГ увеличение окружности талии (ОТ) было предиктором ФП (Отношение шансов (ОШ) = 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,10) [5]. Роттердамское исследование показало, что как бывшие, так и нынешние курильщики в равной степени подвержены риску развития аритмии [6]. В 16-летнем проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) установлено, что бывшие курильщики имеют на 32 %, а продолжающие курить — на 105 % выше риск развития ФП по сравнению с теми, кто никогда не курил [5]. Вклад гиперхолестеринемии в развитие ФП менее очевиден. Однако была прослежена корреляция между снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ФП. Так, в японском исследовании с участием 28 449 человек без аритмии на этапе включения было обнаружено, что низкий уровень ХС ЛПВП был связан с развитием ФП у женщин [7]. Метаанализ 6 когортных исследований показал, что гиперурикемия была в значительной степени связана с повышенным риском ФП (ОР = 1,49; 95 % ДИ 1,24–1,79; $p < 0,001$) [8].

Среди нейрогуморальных факторов активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ассоциирована с развитием ФП. Известно, что активность РААС генетически детерминирована. Одно из ключевых звеньев РААС — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), обеспечивающий образование основного вазоконстриктора — ангиотензина II (АТ-II). Эффекты последнего в основном обеспечиваются влиянием на рецепторы 1 типа. Полиморфизм гена АПФ типа I/D (*ACE (I/D)*) в 16-м интроне 17 хромосомы связан с активностью фермента в крови, при повышении последнего возрастает выработка АТ-II, что способствует развитию ФП [9]. Ген, кодирующий рецептор 1 типа АТ-II (*AGTR1 (A1166C)*), расположен на 3-й хромосоме (3q24).

Замена аденина (А) на цитозин (С) в положении 1166 гена *AGTR1* влияет на функциональную активность рецептора АТ-II. Гомозиготы по аллельному варианту С этого гена имеют более высокое сродство к АТ-II [9]. Данные о влиянии полиморфизма как гена *ACE* типа I/D, так и гена, кодирующего рецептор типа 1 АТ-II (*AGTR1 (A1166C)*), на активность АПФ и функциональную активность рецептора неоднозначны и даже противоречивы.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов генов РААС в предрасположенность к ФП у пациентов с АГ, а также изучить сочетанное влияние данных полиморфизмов и средовых факторов на риск развития аритмии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 пациентов с АГ I, II степени, из них 60 пациентов (исследуемая группа, ИГ) имели пароксизмальную форму ФП, а 60 пациентов без ФП составили группу сравнения 1 (ГС-1). Группу сравнения 2 (ГС-2) составили 20 здоровых добровольцев. Критерии исключения из исследования: АГ III степени, симптоматические АГ, клинически значимые формы ишемической болезни сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия выше 2 класса по Лауну, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта), проведение радиочастотной аблации до включения в исследование, острые воспалительные заболевания, хроническая сердечная недостаточность с функциональным классом II и выше, нарушение функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и ниже, нарушения функции печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Выявление факторов риска (ФР) включало оценку частоты встречаемости курения, ожирения, гиперхолестеринемии, гиперурикемии. При анкетировании определялся статус курения. Лица считались курящими, если курили в прошлом или в настоящем. Всем пациентам измеряли ОТ, окружность бедер (ОБ), отношение ОТ / ОБ, рост, вес с последующим расчетом ИМТ. ОТ оценивали в положении стоя путем наложения сантиметровой ленты на середину расстояния между гребнем подвздошных костей и нижним краем ребер. ОБ измеряли по самым выступающим точкам ягодиц. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при ОТ больше 88 см у женщин и больше 102 см у мужчин. ИМТ 30 кг/м² и более рассматривалось как ожирение [10].

Оценка показателей липидов плазмы крови и уровня мочевой кислоты в сыворотке крови проводилось с использованием реагентов «Диасенс» (Республика Беларусь) на фотометре автоматизированном РА 2600 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь).

Гиперхолестеринемия определялась при уровне общего холестерина (ОХ) 4,9 ммоль/л и более и/или применении гиполипидемической терапии [10]. Гиперурикемией считалось повышение уровня мочевой кислоты более 360 мкмоль/л [10].

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась идентификация полиморфных маркеров генов РААС: *ACE (I/D)* и *AGTR1 (A1166C)*. Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с этилендиаминтетраацетата и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции «М-сорб» (СООО «Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы «Rotor Gene Q 5 plex HRM» (QIAGEN, Германия). В ходе анализа полученных результатов проверяли соответствие контрольных генотипов заявленным.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Результаты представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха [*L*_Q; *U*_Q]. Для сравнения двух независимых групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Множественные сравнения в группах (более 2) проводили с помощью *H*-критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение распределений категорий между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 Пирсона. При числе сравниваемых групп,

равном 2, и числе категорий 2 использовалась поправка Йетса для критерия χ^2 Пирсона. При нарушении условий использования критерия однородности χ^2 Пирсона вместо него применяли точный критерий Фишера. ОШ развития патологии под действием ФР и без них определялись как экспоненты регрессионных коэффициентов соответствующих уравнений логистических регрессий. В данных уравнениях независимая переменная — бинарная индикаторная (фактор риска есть / фактора риска нет), зависимая переменная — также бинарная индикаторная (развитие патологии есть / развития патологии нет). 95 % ДИ для ОШ рассчитывались как экспоненты соответствующих ДИ для указанных регрессионных коэффициентов. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05. Для проверки независимости ФР при учете их совместного влияния на зависимую переменную определялся обобщенный фактор инфляции дисперсии (GVIF), и при выполнении условия $GVIF^2 < 4$ ФР рассматривались как независимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы по полу. Сравнительная характеристика групп приведена в таблице 1.

Длительность анамнеза АГ у пациентов ИГ была достоверно выше, чем у пациентов ГС-1 ($p = 0,002$). По ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ ИГ была сопоставима с ГС-1. Здоровые

Таблица 1. Общая характеристика групп обследованных

Группы пациентов	Исследуемая группа (<i>n</i> = 60)	Группа сравнения 1 (<i>n</i> = 60)	Группа сравнения 2 (<i>n</i> = 20)
Возраст, лет	61 [58; 62,5]	60 [57; 62]	59 [56; 61]
Женский пол, <i>n</i> (%)	31 (51,7)	31 (51,7)	10 (50)
Длительность артериальной гипертензии, лет	16 [12; 22,5] ²	11 [7; 18,5] ¹	—
Артериальная гипертензия I ст., <i>n</i> (%)	24 (40)	23 (38,3)	—
Артериальная гипертензия II ст., <i>n</i> (%)	36 (60)	37 (61,7)	—
Длительность фибрилляции предсердий, лет	5 [3; 8]	—	—
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 [28,1; 34,0] ³	29,7 [27,6; 32,8] ³	24,5 [22,1; 26,3] ^{1,2}
Окружность талии, см	106,5 [99,0; 111,5] ³	102,0 [96,0; 106,5] ³	92,0 [80,0; 94,5] ^{1,2}
Окружность бедер, см	113,0 [108,5; 121,0] ³	112,0 [107,0; 118,5] ³	102,5 [99,0; 105,0] ^{1,2}
Окружность талии / Окружность бедер	0,92 [0,88; 0,96] ³	0,9 [0,85; 0,95]	0,89 [0,83; 0,92] ¹

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ — при сравнении с исследуемой группой; ² — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 1; ³ — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 2.

добровольцы имели достоверно более низкие значения ИМТ, ОТ и ОБ по сравнению как с пациентами с АГ и пароксизмальной формой ФП, так и с пациентами с АГ без аритмии ($p = 0,0000$ для всех значений). По ОТ/ОБ ГС-2 была сопоставима с ГС-1 и достоверно отличалась от ИГ ($p = 0,02$).

Данные о частоте встречаемости основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представлены в таблице 2. Достоверных различий в группах по статусу курения не получено, однако наблюдается тенденция к более частой встречаемости курения среди пациентов с АГ с/без ФП, по сравнению со здоровыми людьми.

Ожирение встречалось достоверно чаще в ИГ и ГС-1 по сравнению с ГС-2 ($p < 0,05$). Абдоминальное ожирение встречалось с одинаковой частотой в ИГ и ГС-1, а в ГС-2 диагностировалось реже ($p < 0,05$).

Гиперхолестеринемия стала самым распространенным ФР во всех изучаемых группах. В ГС-2 она встречалась достоверно реже по сравнению с ГС-1 ($p < 0,05$). Гиперурикемия в ИГ и ГС-1 встречалась в 2 раза чаще по сравнению с ГС-2, однако эти различия не достигли статистически значимых.

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизмам изучаемых генов в исследуемой группе и группах сравнения соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Результаты, полученные

при анализе генотипов и аллелей гена *ACE* (I/D), представлены в таблице 3. Было показано, что частота генотипа II выше у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии (33,3 и 15,0 % соответственно; $\chi^2 = 4,547$; $p = 0,03$). ИГ по частоте генотипа II не отличалась от ГС-2 (33,3 и 30 % соответственно; $\chi^2 = 0,000$; $p = 1,0$). Аллель I встречался достоверно чаще у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1 ($\chi^2 = 4,818$; $p = 0,03$). Обращает на себя внимание частая встречаемость генотипа II и аллеля I у здоровых добровольцев по сравнению с ГС-1 (30 против 15 % и 55 против 41,7 % соответственно), однако эти различия не достигли статистической значимости.

ОШ развития ФП у пациентов с АГ и генотипом II гена *ACE* (I/D) составило 2,83 (95 % ДИ 1,19–7,18), соответственно у пациентов с АГ с генотипом II гена *ACE* (I/D) вероятность развития ФП в 2,8 раза выше, чем у пациентов с АГ и генотипом ID или DD. В то же время носительство аллеля I у пациентов с АГ увеличивало риск развития ФП в 1,8 раза (ОШ = 1,83; 95 % ДИ 1,10–3,07).

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) представлена в таблице 4. Различия между группами по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) были статистически не значимы.

Следующим этапом исследования стало изучение ассоциации I/D полиморфизма гена *ACE* и A1166C

Таблица 2. Частота встречаемости фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах обследованных

Параметры	Исследуемая группа ($n = 60$)		Группа сравнения 1 ($n = 60$)		Группа сравнения 2 ($n = 20$)	
	n	%	n	%	n	%
Статус курения	23	38,3	20	33,3	4	20
Абдоминальное ожирение	47	78,3 ³	47	78,3 ³	4	20 ^{1, 2}
Ожирение	37	61,7 ³	29	48,3 ³	0	0 ^{1, 2}
Повышенный уровень общего холестерина	52	86,7 ³	51	85 ³	12	60 ^{1, 2}
Гиперурикемия	20	33,3	21	35	3	15

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ — при сравнении с исследуемой группой; ² — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 1; ³ — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 2.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей гена *ACE* (I/D) у пациентов изучаемых групп у пациентов изучаемых групп

Генетический вариант	Исследуемая группа ($n = 60$)		Группа сравнения 1 ($n = 60$)		Группа сравнения 2 ($n = 20$)	
	n	%	n	%	n	%
Генотип DD	12	20	19	31,7	4	20
Генотип ID	28	46,7	32	53,3	10	50
Генотип II	20*	33,3	9*	15,0	6	30
Аллель D	52	43,3	70	58,3	18	45
Аллель I	68*	56,7	50*	41,7	22	55

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения 1.

полиморфизма гена *AGTR1* с развитием ФП в зависимости от наличия традиционных ФР. В таблице 5 представлено распределение генотипов гена *ACE* (I/D) в изучаемых группах при наличии или отсутствии таких ФР, как курение, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, общее и абдоминальное ожирение.

В присутствии ожирения генотип II встречался в 3,2 раза чаще ($p < 0,05$) у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1. Кроме того, при гиперхолестеринемии генотип II встречался в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$) у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1. Необходимо отметить, что не выявлено различий в частоте встречаемости генотипов гена *ACE* у курящих пациентов в ИГ и ГС-1. Однако выявлено, что среди никогда не куривших пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП генотип II встречался достоверно чаще, чем при АГ без аритмии ($p < 0,05$).

Результаты расчета ОШ свидетельствовали об ассоциации факторов кардиоваскулярного риска с риском развития ФП у носителей генотипа II гена *ACE* (I/D). Риск развития ФП при носительстве генотипа II у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией составил 2,8 (ОШ = 2,79; 95 % ДИ 1,13–7,38). Таким образом, учет уровня холестерина у носителей данного генотипа не повышал риск аритмии, по сравнению с оценкой только генотипа II (ОШ = 2,83; 95 % ДИ 1,19–7,18). Наличие ожирения у носителей генотипа II при АГ сопровождалось большим повышением риска развития ФП (ОШ = 4,16; 95 % ДИ 1,16–19,87), чем носительство только генотипа II (ОШ = 2,83; 95 % ДИ 1,19–7,18).

Одновременный учет влияния двух ФР на вероятность развития ФП может быть осуществлен путем построения модели двухфакторной логистической регрессии, где бинарная переменная «нет ФП / есть ФП» рассматривается

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) у пациентов изучаемых групп

Генетический вариант	Исследуемая группа (n = 60)		Группа сравнения 1 (n = 60)		Группа сравнения 2 (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Генотип CC	9	15	4	6,7	4	20,0
Генотип AC	26	43,3	23	38,3	9	45,0
Генотип AA	25	41,7	33	55,0	7	35,0
Аллель C	44	36,7	31	25,8	17	42,5
Аллель A	76	63,3	89	74,2	23	57,5

Таблица 5. Встречаемость факторов риска в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена *ACE* (I/D)

Фактор риска или его отсутствие	Исследуемая группа (n = 60)			Группа сравнения 1 (n = 60)			Группа сравнения 2 (n = 20)		
	DD	ID	II	DD	ID	II	DD	ID	II
Курение, n (%)	5 (21,7)	12 (52,2)	6 (26,1)	6 (30,0)	11 (55,0)	3 (15,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	– (0,0)
Не курящие, n (%)	7 (18,9)	16 (43,2)	14* (37,8)	13 (32,5)	21 (52,5)	6* (15,0)	3 (18,75)	7 (43,75)	6 (37,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	7 (14,9)	24 (51,1)	16 (34,0)	16 (34,0)	24 (51,1)	7 (14,9)	1 (25,0)	3 (75,0)	–
Нормальная окружность талии, n (%)	5 (38,5)	4 (38,75)	4 (38,75)	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	3 (18,75)	7 (50,0)	6 (46,15)
Ожирение, n (%)	7 (18,9)	18 (48,6)	12* (32,4)	9 (31,0)	17 (58,6)	3* (10,3)	– (0,0)	– (0,0)	– (0,0)
Без ожирения, n (%)	5 (21,7)	10 (43,5)	8 (34,8)	10 (32,3)	15 (48,4)	6 (19,3)	4 (20,0)	10 (50,0)	6 (30,0)
Гиперурикемия, n (%)	6 (30,0)	7 (35,0)	7 (35,0)	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	– (0,0)
Нормальный уровень моче- вой кислоты, n (%)	6 (15,0)	21 (52,5)	13 (32,5)	13 (33,3)	20 (51,3)	6 (15,4)	2 (11,8)	9 (52,9)	6 (35,3)
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (19,2)	24 (46,2)	18* (34,6)	17 (33,3)	26 (51,0)	8* (15,7)	1 (8,3)	6 (50,0)	5 (41,7)
Нормальный уровень общего холестерина, n (%)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) частоты встречаемости генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения 1.

Таблица 6. Статистики коэффициентов регрессионного уравнения и AUC модели

Показатель	Оценка	Стандартное отклонение	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ для ОШ	AUC (95 % ДИ)
Свободный член	−0,6748	0,2857	0,0018	—	—	
Генотип II «да»	1,1105	0,3218	0,0006	3,04	1,63–5,78	0,631 (0,538–0,724)
Ожирение «да»	0,7535	0,3208	0,0188	2,12	1,14–4,02	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Таблица 7. Встречаемость факторов риска в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена *AGTR1* (*A1166C*)

Фактор риска или его отсутствие	Исследуемая группа (<i>n</i> = 60)			Группа сравнения 1 (<i>n</i> = 60)			Группа сравнения 2 (<i>n</i> = 20)		
	СС	АС	АА	СС	АС	АА	СС	АС	АА
Курение, <i>n</i> (%)	4 (17,4)	11 (47,8)	8 (34,9)	2 (10,0)	8 (40,0)	10 (50,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	— (0,0)
Не курящие, <i>n</i> (%)	5 (13,5)	15 (40,5)	17 (46,0)	2 (5,0)	15 (37,5)	23 (57,5)	3 (18,75)	6 (37,5)	7 (43,75)
Абдоминальное ожирение, <i>n</i> (%)	8 (17,0)	19 (40,4)	20 (42,6)	3 (6,4)	18 (38,3)	26 (55,3)	— (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Нормальная окружность талии, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	5 (38,5)	7 (53,8)	4 (25,0)	6 (37,5)	6 (37,5)
Ожирение, <i>n</i> (%)	7 (18,9)	13 (35,1)	17 (45,9)	2 (6,9)	11 (37,9)	16 (43,2)	— (0,0)	— (0,0)	— (0,0)
Без ожирения, <i>n</i> (%)	2 (8,7)	13 (56,5)	8 (34,8)	2 (6,5)	12 (38,7)	17 (54,8)	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)
Гиперурикемия, <i>n</i> (%)	2 (10,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	1 (4,8)	8 (38,1)	12 (57,1)	1 (33,3)	2 (66,7)	— (0,0)
Нормальный уровень мочевой кислоты, <i>n</i> (%)	7 (17,5)	16 (40,0)	17 (42,5)	3 (7,7)	15 (38,5)	21 (53,8)	3 (17,6)	7 (41,2)	7 (41,2)
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	9 (17,3)	21 (40,4)	22 (42,3)	4 (7,8)	20 (39,2)	27 (52,9)	3 (25,0)	3 (25,0)	6 (50,0)
Нормальный уровень общего холестерина, <i>n</i> (%)	— (0,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	— (0,0)	3 (33,3)	6 (66,7)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)

как зависящая от 2 предикторов: бинарной переменной «генотип не II / генотип II» и бинарной переменной «нет ожирения / есть ожирение». В таблице 6 представлена статистика регрессионных коэффициентов и AUC этой модели.

В связи с тем, что носителями генотипа II являются только 24 % испытуемых, при определении коэффициентов регрессионного уравнения использовалась весовая функция *W*, принимавшая значение, равное 3, если испытуемый имел генотип II, и 1 — если не имел (по переменной «нет ФП / есть ФП» и «нет ожирения / есть ожирение» выборка была сбалансированной).

Для проверки гипотезы о независимости переменных в описанном выше уравнении был вычислен обобщенный фактор инфляции дисперсии для данной регрессионной модели (GVIF), составивший 1,02. GVIF² меньше 4, что свидетельствует о математической независимости предикторов в уравнении, учитывающем их совместное влияние на исход (наличие ФП).

В таблице 7 представлена распространенность генотипов гена *AGTR1* (*A1166*) в зависимости от присутствия средовых факторов. Однако достоверных различий между подгруппами при учете ФР обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные нами ассоциации между генотипом II и аллелем I гена *ACE* (*I/D*) и риском развития ФП отличались от результатов исследований в других популяциях. В туниской популяции генотип *DD* увеличивал риск ФП в 3,41 раза (ОШ = 3,41; 95 % ДИ [1,39–8,34]; *p* < 0,007) [11]. Метаанализ 23 исследований с участием 9262 пациентов подтвердил связь между генотипом *DD* гена *ACE* (*I/D*) и риском возникновения ФП [12]. Однако одно из последних исследований российской популяции, напротив, говорит о том, что носительство генотипа II и аллеля I увеличивает шанс развития ФП (ОШ = 3,165; 95 % ДИ 1,403–7,137 и ОШ = 2,552; 95 % ДИ 1,558–4,181 соответственно) [13]. Это свидетельствует о межпопуляционных различиях и подчеркивает необходимость исследований в белорусской популяции.

Следует отметить, что данные о влиянии полиморфизма *A1166C* гена *AGTR1* малочисленны и противоречивы. В российском исследовании также не было обнаружено статистически значимых различий в развитии ФП от полиморфизма данного гена [14]. Китайские ученые получили

данные о том, что носительство аллеля *C* увеличивает риск развития ФП в 1,43 раза [15].

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о синергическом эффекте генотипа II и ожирения в развитии ФП через активацию РААС. На сегодняшний день известно, что жировая ткань является активным эндокринным органом, вырабатывающим большое количество различных веществ, в том числе компонентов РААС [16].

Также обращает на себя внимание тот факт, что в ГС-2 ни один из участников не имел ожирения, а при таких ФР, как курение и гиперурикемия, генотип II гена *ACE* вообще не встречался. Это может также указывать на роль генно-средовых взаимодействий в развитии ССЗ. Так, несмотря на одинаковую частоту встречаемости генотипа II гена *ACE* у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП и здоровых добровольцев, у последних аритмия не развивается ввиду отсутствия потенцирующего действия средовых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство генотипа II и аллеля I гена *ACE* (I/D) у пациентов с АГ увеличивало шанс развития ФП в 2,8 и 1,8 раза соответственно, а наличие ожирения у носителей этого генотипа повышало риск развития ФП в 4,2 раза. Таким образом, исследование свидетельствует о значимости в формировании ФП как генетических (носительство генотипа II гена *ACE*), так и средовых факторов, в первую очередь ожирения у пациентов с АГ. Кроме того, полученные результаты по полиморфизму гена *ACE* (I/D) отличаются от других исследований в этом направлении, что, вероятно, обусловлено межпопуляционными различиями и требует проверки на больших выборках. Более глубокое понимание взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и традиционными кардиоваскулярными ФР дает больше возможностей для персонифицированной диагностики и выявления пациентов высокого риска развития ФП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.В. Буквальная — сбор материала, статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, написание текста; Л.В. Якубова — концепция и дизайн статьи, редактирование текста;

А.В. Копыцкий — статистическая обработка, редактирование текста; Л.В. Кежун — сбор материала, интерпретация полученных результатов; О.В. Горчакова — определение полиморфизмов, редактирование текста; Д.Г. Корнелюк — сбор материала, интерпретация полученных результатов; Е.Ю. Чернецкая — определение уровня общего холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови; В.А. Снежицкий — обзор литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2021).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и здоровых добровольцев на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made significant contributions to the conception, research and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Personal contribution of the authors: N.V. Bukvalnaya — collection of the material, statistical processing, results interpretation of the results obtained, text writing; L.V. Yakubova — concept and design of the article, text editing; A.V. Kapytski — statistical processing, text editing; L.V. Kezhun — collection of the material, results interpretation; O.V. Gorchakova — definition of polymorphisms, text editing; D.G. Karnialiuk — collection of the material, results interpretation; E.Yu. Charnetskaya — determination of total cholesterol and uric acid levels in blood serum; V.A. Snezhitskiy — literature review, final approval of the manuscript for publication.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics and Deontology Committee of Grodno State Medical University (protocol No. 1 of 11.01.2021).

Informed consent for publication. Written consent was obtained from the patients and healthy volunteers for publication of medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., и др. Рекомендации ESC2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 9. ID 4701. EDN: NNLETB doi: 10.15829/1560-4071-2021-4701
2. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 2. С. 192–201. EDN: NFGHBI doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Ахыт Б.А., Кожабекова Б.Н., Уразалина С.Ж., и др. Распространенность факторов риска развития фибрилляции предсердий среди лиц казахской национальности // Медицина (Алматы). 2019. № 7–8. С. 10–17. EDN: ZMCGIM doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-10-17
4. Wanahita N., Messerli F.H., Bangalore S., et al. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis // Am Heart J. 2008. Vol. 155, N. 2. P. 310–315. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
5. Тлегунова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Кардиология. 2019. Т. 5, № S5. С. 44–54. EDN: RLTEMJ doi: 10.18087/cardio.2617
6. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // Circ Res. 2017. Vol. 120, N. 9. P. 1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
7. Menezes A.R., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J., et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies // Mayo Clin Proc. 2013. Vol. 88, N. 4. P. 394–409. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.022
8. Zhang C.-H., Huang D.-S., Shen D., et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 38, N. 4. P. 1589–1595. doi: 10.1159/000443099
9. Буквальная Н.В., Якубова Л.В., Снежицкий В.А. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий: молекулярно-генетические аспекты патогенеза и комплексной терапии, фокус на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020. Т. 4, № 2. С. 986–993. EDN: YXRRHN doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.986
10. 2018 ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 12. С. 143–228. EDN: SLRUJJ doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
11. Gouissem I., Midani F., Soualmia H., et al. Contribution of the ACE (rs1799752) and CYP11B2 (rs1799998) gene polymorphisms to atrial fibrillation in the Tunisian population // Biol Res Nurs. 2022. Vol. 24, N. 1. P. 31–39. doi: 10.1177/10998004211029376
12. Ma R., Li X., Su G., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015. Vol. 16, N. 4. P. 793–800. doi: 10.1177/1470320315587179
13. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Роль полиморфизма I/D гена ACE в развитии фибрилляции предсердий // Кардиология. 2018. Т. 58, № 2. С. 5–9. EDN: YODGGM doi: 10.18087/cardio.2018.2.10079
14. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Роль полиморфизма А/С гена AGTR1 в развитии фибрилляции предсердий // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 9. С. 48–52. EDN: WYKFQS doi: 10.17116/terarkh201789948-52
15. Hou S., Lu Y., Huang D., et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 15, N. 7. P. 11803–11810.
16. Баженова Е.А., Беляева О.Д., Березина А.В., и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 5. С. 389–396. EDN: RRPWOT doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-389-396

REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. EDN: NNLETB doi: 10.15829/1560-4071-2021-4701
2. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):192–201. EDN: NFGHBI doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Akhyt BA, Kozhabekova BN, Urazalina SZ, et al. The prevalence of risk factors for the development of atrial fibrillation among people of Kazakh nationality. *Medicine (Almaty)*. 2019;(7-8):10–17. EDN: ZMCGIM doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-10-17
4. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310–315. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
5. Tlegenova ZhSh, Zholdin BK, Kudaiberdieva GZ, Abdrakhmanov AS. Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function. *Kardiologiia*. 2019;59(5S):37–46. EDN: RLTEMJ doi: 10.18087/cardio.2617
6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
7. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394–409. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.022
8. Zhang C-H, Huang D-S, Shen D, et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(4):1589–1595. doi: 10.1159/000443099
9. Bukvalnaya NV, Yakubova LV, Snezhitskiy VA. Arterial hypertension and atrial fibrillation: molecular genetic aspects

of pathogenesis and complex therapy, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(2):986–993. EDN: YXRRHN doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.986

10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143–228. EDN: SLRUJJ doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228

11. Gouissem I, Midani F, Soualmia H, et al. Contribution of the ACE (rs1799752) and CYP11B2 (rs1799998) gene polymorphisms to atrial fibrillation in the Tunisian population. *Biol Res Nurs*. 2022;24(1):31–39. doi: 10.1177/10998004211029376

12. Ma R, Li X, Su G, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies.

J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(4):793–800. doi: 10.1177/1470320315587179

13. Kuskaeva AV, Niculina SU, Chernova AA, et al. The role of the I/D polymorphism of the ACE gene in the development of atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2018;58(2):5–9. EDN: YODGGM doi: 10.18087/cardio.2018.2.10079

14. Kuskaeva AV, Nikulina SY, Chernova AA, et al. Role of AGTR1 A/C polymorphism in the development of atrial fibrillation. *Therapeutic archive*. 2017;89(9):48–52. EDN: WYKFQS doi: 10.17116/terarkh201789948-52

15. Hou S, Lu Y, Huang D, et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *Int J Clin Exp Med*. 2015;15(7):11803–11810.

16. Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezhina AV, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with abdominal obesity and arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2013;19(5):389–396. EDN: RRPWOT doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-389-396

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Валерьевна Буквальная**, старший преподаватель Гродненского государственного медицинского университета; адрес: 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; ORCID: 0000-0002-0072-5824; eLibrary SPIN: 7660-3578; e-mail: bukvalnaya1@mail.ru

Людмила Валерьевна Якубова, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7632-9695; eLibrary SPIN: 1283-0031; e-mail: yankovliuda@yandex.by.

Андрей Витальевич Копыцкий, старший преподаватель; ORCID: 0000-0002-1862-4300; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: andrey_cop@mail.ru.

Людмила Васильевна Кежун, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-0244-5623; eLibrary SPIN: 6297-5363; e-mail: kezhun.liudmila@yandex.by

Горчакова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-9998-4350; e-mail: daniil_go@inbox.ru

Дмитрий Григорьевич Корнелюк, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8172-813X; eLibrary SPIN: 4578-4890; e-mail: zmicerka@tut.by

Елизавета Юрьевна Чернецкая, врач; ORCID: 0009-0006-7803-2098; e-mail: lizaveta_2010@mail.ru

Виктор Александрович Снежицкий, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1706-1243; e-mail: snezh@grsmu.by

AUTHORS INFO

***Natalia V. Bukvalnaya**, senior lecturer, Grodno State Medical University; address: 80, Gorky st., Grodno, Belarus, 230009; ORCID: 0000-0002-0072-5824; eLibrary SPIN: 7660-3578; e-mail: bukvalnaya1@mail.ru

Ludmila V. Yakubova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0001-7632-9695; eLibrary SPIN: 1283-0031; e-mail: yankovliuda@yandex.by

Andrey V. Kapytski, senior lecturer; ORCID: 0000-0002-1862-4300; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: andrey_cop@mail.ru

Ludmila V. Kezhun, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: 0000-0002-0244-5623; eLibrary SPIN: 6297-5363; e-mail: kezhun.liudmila@yandex.by

Olga V. Gorchakova, senior researcher; ORCID: 0000-0001-9998-4350; e-mail: daniil_go@inbox.ru

Dmitriy G. Karnialiuk, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: 0000-0001-8172-813X; eLibrary SPIN: 4578-4890; e-mail: zmicerka@tut.by

Elizaveta Yu. Charnetskaya, doctor; ORCID: 0009-0006-7803-2098; e-mail: lizaveta_2010@mail.ru

Viktor A. Snezhitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus; ORCID: 0000-0002-1706-1243; e-mail: snezh@grsmu.by

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author