DOI: https://doi.org/10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией

М.А. Гренадерова, Н.В. Изможерова, Е.В. Кудрявцева, М.А. Шамбатов, Д.Л. Зорников, А.А. Попов, А.А. Вихарева, Д.О. Корнилов, М.А. Тряпицын, В.М. Симарзина, А.А. Бехтер

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ), ежегодно уносят 17 миллионов жизней, из которых 9,4 миллиона связаны с АГ, поражающей около 40% взрослого населения. Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играют значимую роль в развитии АГ и ответе на терапию. Изучение полиморфизмов генов-кандидатов, отвечающих за реализацию механизмов РААС, позволит оптимизировать выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах терапии АГ.

Цель. Оценить частоту выявления однонуклеотидных полиморфных вариантов генов РААС и их вклад в развитие диастолической дисфункции (ДД).

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование с участием 87 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, в возрасте 67 [65; 70] лет. Оценены однонуклеотидные полиморфизмы генов *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследованы полиморфизмы генов, связанных с РААС, у пациенток с ДД, оценённой трансторакальной эхокардиографией, и без неё.

Результаты. По основным клиническим характеристикам и структуре антигипертензивной терапии значимых различий в группе пациентов с ДД и без неё не выявлено (p >0,05). В ходе текущего исследования не отмечено статистически значимых различий (p >0,05) в полиморфных вариантах генотипов. Аллель T полиморфизма 344 C/T гена *CYP11B2* у пациентов с ДД выявлялся значимо чаще. Построена двухлокусная модель, включающая полиморфизм гена *AGT* и гена *CYP11B2*, чувствительность способа — 66,1%, специфичность — 67,7%. Модель, включающая полиморфизм генов *AGTR2*, *CYP11B2* и *NOS3*, оказалась наиболее эффективной трёхлокусной моделью: чувствительность модели составила 80,4%, специфичность — 71,0%.

Заключение. Мультилокусный анализ и прогностическая модель, основанные на комбинации различных полиморфных генов, позволят провести оценку рисков развития ДД у пациентов с АГ. Выявление вклада генетических факторов в развитие сердечно-сосудистой патологии и понимание их клинического значения будет способствовать персонификации терапии.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция; гипертензия; однонуклеотидный полиморфизм; альфа-аддуцин; транскрипционный фактор; ангиотензиноген; рецептор ангиотензина II; альдостеронсинтаза (cyp11b2); гуаниннуклеотидсвязывающий белок G (GNB3); эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3).

Как цитировать:
Гренадерова М.А., Изможерова Н.В., Кудрявцева Е.В., Шамбатов М.А., Зорников Д.Л., Попов А.А., Вихарева А.А., Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Бехтер А.А. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 34–44. DOI: 10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Рукопись получена: 22.09.2024 **Рукопись одобрена:** 10.03.2025 **Опубликована online:** 15.03.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms in the Development of Diastolic Dysfunction in Female Patients With Hypertension

Mariya A. Grenaderova, Nadezhda V. Izmozherova, Elena V. Kudryavtseva, Muraz A. Shambatov, Danila L. Zornikov, Artem A. Popov, Anna A. Vikhareva, Daniil O. Kornilov, Mikhail A. Tryapitsyn, Veronika M. Simarzina, Aleksey A. Bekhter

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular diseases, including hypertension, cause approximately 17 million deaths annually, with 9.4 million directly attributable to hypertension, which affects nearly 40% of the adult population. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system play a significant role in the development of hypertension and in response to therapy. Investigating candidate gene polymorphisms involved in renin-angiotensin-aldosterone system pathways may help optimize the selection of antihypertensive therapy at early stages of treatment.

AIM: To assess the frequency of single-nucleotide polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone system genes and their contribution to the development of diastolic dysfunction.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was conducted in 87 postmenopausal women aged 67 years (interquartile range, 65–70 years). Single-nucleotide polymorphisms in the *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* genes were analyzed using real-time polymerase chain reaction. Renin-angiotensin-aldosterone system-related gene polymorphisms were evaluated in patients with and without diastolic dysfunction, as assessed by transthoracic echocardiography.

RESULTS: No significant differences in the main clinical characteristics or the structure of antihypertensive therapy were observed between the groups with and without diastolic dysfunction (p >0.05). The current study did not reveal statistically significant differences in the distribution of polymorphic genotypes (p >0.05) The T allele of the *CYP11B2* 344 C/T polymorphism was significantly more frequent in patients with diastolic dysfunction. A two-locus model including *AGT* and *CYP11B2* gene polymorphisms demonstrated a sensitivity of 66.1% and a specificity of 67.7%. The most effective three-locus model included polymorphisms in *AGTR2*, *CYP11B2*, and *NOS3*, yielding a sensitivity of 80.4% and a specificity of 71.0%.

CONCLUSION: Multilocus analysis and a predictive model based on a combination of gene polymorphisms may support the assessment of risk for developing diastolic dysfunction in patients with hypertension. Identifying the contribution of genetic factors to the development of cardiovascular diseases and understanding their clinical relevance may facilitate the personalization of therapy.

Keywords: diastolic dysfunction; hypertension; single-nucleotide polymorphism; alpha-adducin; transcription factors; angiotensinogen; angiotensin II receptor; aldosterone synthase (*CYP11B2*); guanine nucleotide–binding protein G (*GNB3*); endothelial nitric oxide synthase (*NOS3*).

To cite this article:
Grenaderova MA, Izmozherova NV, Kudryavtseva EV, Shambatov MA, Zornikov DL, Popov AA, Vikhareva AA, Kornilov DO, Tryapitsyn MA, Simarzina VM, Bekhter AA. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms in the Development of Diastolic Dysfunction in Female Patients With Hypertension. *CardioSomatics.* 2025;16(1):34–44. DOI: 10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Submitted: 22.09.2024 **Accepted:** 10.03.2025 **Published online:** 15.03.2025

ECO•VECTOR

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания — одна из ведущих причин смерти во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения они забирают жизни около 17 миллионов людей в год, в том числе осложнения артериальной гипертензии (АГ) приводят к 9,4 млн случаев смерти в мире ежегодно [1]. По данным эпидемиологических исследований около 40% взрослого населения планеты страдает АГ, и с увеличением возраста количество больных существенно возрастает [2].

АГ — многофакторное заболевание, однако в настоящее время пристального внимания заслуживают ранее малоизученные генетические полиморфизмы, представляющие собой замену одного нуклеотида на другой, получившие название точечных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism — SNPs). Среди генетических факторов в возникновении АГ ведущую роль занимают полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Анализ связи генетических полиморфизмов у лиц, страдающих АГ, и клинико-патологических особенностей течения заболевания с оценкой эффективности терапии продемонстрировал наибольший вклад генов, кодирующих компоненты РААС [3].

Основные компоненты этой системы — ренин, ангиотензиноген (AGT), ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ангиотензин II (AII), альдостерон. Биосинтез альдостерона контролируется ренин-ангиотензиновой системой, ионами калия, предсердным натрийуретическим гормоном, адренокортикотропным гормоном и дофамином, а катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона ген альдостеронсинтазы *CYP11B2* [4]. Ренин, воздействуя на AGT, превращает его в малоактивный ангиотензин-I (AI). Далее AI подвергается действию ACE, в результате чего образуется высокоактивный октапептид — AII, который, связываясь с рецепторами ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) в различных органах и тканях, приводит к интенсивной вазоконстрикции артерий и артериол, выделению альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников, и указанные эффекты вызывают повышение артериального давления. Активация РААС также приводит к выделению провоспалительных цитокинов, увеличению количества активных форм кислорода из-за повышения активности фермента NAD(P)-H-оксидазы и ряду долговременных эффектов, таких как пролиферация гладкомышечных клеток артериальной стенки, гипертрофия кардиомиоцитов, кардиосклероз [5].

Установлена связь полиморфизмов генов *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, *AGTR2* и альдостеронсинтетазы CYP11B2 с наследственной отягощённостью по АГ. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизмов этих генов с развитием АГ [6, 7].

Характер влияния полиморфизмов генов РААС на возникновение, течение АГ и диастолической дисфункции (ДД) остаётся не до конца выясненным. Однако уже сейчас ряд исследований продемонстрировали эффективность персонифицированного подхода в выборе антигипертензивных препаратов с учётом роли полиморфизма генов [8–11]. Таким образом, изучение полиморфизмов генов-кандидатов, отвечающих за реализацию механизмов РААС, в будущем оптимизирует для лечащих врачей выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах терапии АГ.

Цель исследования — оценить частоту выявления однонуклеотидных полиморфных вариантов генов РААС и их вклад в развитие ДД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, средний возраст — 67,9 года, медиана возраста — 67 [65; 70] лет, АГ, установленная в соответствии с критериями, изложенными в российских клинических рекомендациях при измерении офисного артериального давления — систолическое артериальное давление (АД) ≥140 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥90 мм рт. ст., подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании [12].

Критерии невключения: наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность IV функционального класса, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания: температура тела выше 38 °C без очевидной причины, симптомы интоксикации: слабость, озноб, головная боль, потливость, местные признаки инфекции: покраснение, отёк, гнойные выделения, респираторные симптомы: кашель, одышка, желудочно-кишечные симптомы: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение лимфатических узлов с признаками воспаления, лейкоцитоз выше 11×10^9 в литре крови или лейкопения с уровнем лейкоцитов ниже 4×10^9 в литре крови, диагностически значимое повышение С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, острый инфаркт миокарда в анамнезе или выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, реваскуляризация миокарда в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие психических и когнитивных расстройств, затрудняющих контакт: снижение когнитивного статуса при оценке использованием валидированных шкал (MMSE <18 баллов), шизофрения, диагностированные психотические расстройства.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2022 г. по июль 2024 г.

Условия проведения

На условиях добровольного информированного согласия включено 87 женщин, находящихся в постменопаузе, обратившихся на амбулаторный приём кардиолога в поликлинику Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН (Екатеринбург), медиана возраста — 67 [65; 70] лет.

Основной исход исследования

Верификация ДД левого желудочка (ЛЖ) проводилась по значениям трансмитрального потока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) и предсердной систолы (A), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [13].

ДД определяли при наличии трёх любых критериев из четырёх: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e' (септальная) <7 см/с и/или e' (боковая) <10 см/с; E/e'>14; индексированный объём левого предсердия > 34 мл/м^2; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 см/с [14].

Описание методики исследования

Сбор анамнеза произведён по специально подготовленной оригинальной карте, разработанной исследователями.

ДД выявляли при трансторакальной эхокардиографии.

Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой) выделена с помощью набора «ПРОБА-ОПТИМА МАКС» («ДНК-технология», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Полиморфизмы оценивались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Амплификации выполнялась с использованием набора реагентов «КардиоГенетика Гипертония» («ДНК-технология», Россия) на амплификаторе, детектирующем ДТпрайм5 («ДНК-Технология», Россия) с использованием программного обеспечения того же производителя. Исследованные гены представлены в табл. 1.

Анализ в подгруппах

В группу 1 включили 56 пациенток с верифицированной ДД, в группу 2 — 31 пациентку без ДД ЛЖ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета на заседании №7 от 21.10.2022 г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета STATISTICA 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6).

Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки различий по качественным показателям использовали критерий χ^2-Пирсона, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для всех пропорций также вычислены двусторонние точные 95% ДИ. Существенность разности долей определялась с помощью свободно распространяемой программы MOVER-D.

Оценено соответствие распределения генотипов указанных генов закону Харди–Вайнберга. Для всех генов распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Межгенные сочетания оценивались с помощью метода многофакторного уменьшения размерности (Multifactor dimensionality reduction, MDR) с использованием соответствующего программного обеспечения (MDR версии 3.0.21). Различия и корреляции признавались значимыми при уровне p <0,05.

Таблица 1. Исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы
Table 1. The studied single nucleotide polymorphisms

Ген	Полиморфизм	Rs	Продукт гена
ADD1	G1378T	rs4961	Альфа-субъединица белка аддуцина
AGT	T704C	rs699	Про-ангиотензиноген
AGT	C521T	rs4762	Про-ангиотензиноген
AGTR1	A1166C	rs5186	Рецептор к ангиотензину II 1-го типа
AGTR2	G1675A	rs1403543	Рецептор к ангиотензину II 2-го типа
CYP11B2	344 C/T	rs1799998	Альдостеронсинтаза
GNB3	C825T	rs5443	Бета-3-субъединица G-белка
NOS3	786 T/C	rs2070744	Эндотелиальная синтаза азота 3-го типа
NOS3	G894T	rs1799983	Эндотелиальная синтаза азота 3-го типа

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 2.

Медиана возраста пациенток, включённых в группу 1 и 2, статистически не различалась (p=0,83) и составила 74,5 (71,5±76) и 74 (69±77) года соответственно.

По основным клиническим характеристикам и структуре антигипертензивной терапии значимых различий не выявлено.

Таким образом, по основным клиническим параметрам группы сопоставимы между собой.

Основные результаты исследования

Результаты анализа распределения генотипов в исследуемых группах (включая общую и доминантную модели) представлены в табл. 3. В ходе текущего исследования выявлены статистически значимые различия в полиморфных вариантах генотипа *CYP11B2*, 344 C/T, p=0,035. При анализе других полиморфных вариантов генов статистически значимых различий не выявлено.

Результаты анализа, проведённого с помощью мультипликативной модели, представлены в табл. 4. Установлено, что аллель T полиморфизма 344 C/T гена *CYP11B2* в группе 1 выявлялся значимо чаще.

При помощи метода MDR оценены межгенные взаимодействия. Наиболее эффективной двухлокусной моделью является модель, включающая полиморфизм T704C (rs699) гена *AGT*, кодирующего про-ангиотензиноген, и полиморфизм 344C/T (rs1799998) гена *CYP11B2*, кодирующего альдостеронсинтазу (рис. 1).

Эффективность модели оценена с помощью сбалансированной точности предсказания. Сбалансированная точность — 67% (χ^2=9,18, p <0,0001, ОШ=4,09, 95% ДИ 1,61–10,41), чувствительность способа — 66,1%, специфичность — 67,7%.

Модель, включающая полиморфизм G1675A (rs1403543) гена *AGTR2*, кодирующего рецептор к ангиотензину II 2-го типа, полиморфизм 344C/T (rs1799998) гена *CYP11B2*, кодирующего альдостеронсинтазу, и полиморфизм G894T (rs1799983) гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование
Table 2. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Вся выборка (n=87)	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=31)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	74 [71; 76]	74,5 [71,5; 76]	74 [69; 77]	0,83
Стадия гипертонической болезни				
I стадия, n (%)	30 (34%)	20 (36%)	10 (32%)	0,93
II стадия, n (%)	53 (61%)	34 (60%)	19 (61%)	0,86
III стадия, n (%)	4 (5%)	2 (4%)	2 (6%)	0,94
Степень артериальной гипертензии				
1-я степень, n (%)	36 (41%)	22 (39%)	14 (45%)	0,76
2-я степень, n (%)	40 (16%)	28 (50%)	12 (39%)	0,43
3-я степень, n (%)	11 (13%)	6 (11%)	5 (16%)	0,67
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (8%)	6 (11%)	1 (3%)	0,43
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	17 (20%)	13 (23%)	4 (13%)	0,38
Шкала H2FPEF, балл, Me [Q1; Q3]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [2; 4]	0,13
Адреномедуллин, Me [Q1; Q3]	310,9 [161,2; 463,1]	299,15 [125,15; 443,85]	343,2 [225,7; 477,7]	0,17
Ренин, Me [Q1; Q3]	133 [126,8; 137,8]	132,95 [128,95; 138,45]	134,1 [124,6; 137,6]	0,35
NT-proBNP, Me [Q1; Q3]	83,75 [74,29; 122]	87,045 [75,485; 129,4]	82,5 [73,77; 113,6]	0,22
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,7; 5,88]	5,395 [4,75; 5,915]	5,28 [4,45; 5,7]	0,27
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,89 [4,2; 5,6]	4,89 [4,13; 5,565]	4,8 [4,5; 5,7]	0,46
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,42 [1,28; 1,7]	1,425 [1,29; 1,67]	1,45 [1,23; 1,7]	0,64
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,9 [1,6; 2,3]	1,9 [1,595; 2,175]	1,87 [1,7; 2,4]	0,53
ТГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,5 [0,99; 1,885]	1,42 [0,99; 1,965]	1,58 [1,11; 1,8]	0,94
Креатинин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	80 [74,5; 87,3]	80,00 [76,00; 87,00]	76 [72; 87,1]	0,29
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,9; 6]	5,10 [4,90; 6,00]	5,4 [4,9; 6]	0,76

Примечание. Шкала H2FPEF — шкала «Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса», NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Note. H2FPEF шкала — scale Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ТГ — triglycerides.

Таблица 3. Распределение частот полиморфных генотипов в исследуемых группах (общая и доминантная модели)
Table 3. Distribution of polymorphic genotype frequencies in the groups examined (general and dominant models)

Ген, полиморфизм	Генотип	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=31)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
ADD1, G1378T	GG	37 (0,66)	24 (0,77)	0,75	0,39	0,57 (0,21–1,55)
	GT	16 (0,29)	5 (0,16)	1,08	0,30	2,08 (0,68–6,37)
	TT	3 (0,05)	2 (0,06)	0,07	0,79	0,82 (0,13–5,20)
	GT+TT	19 (0,34)	7 (0,23)	0,75	0,39	1,76 (0,64–4,82)
AGT, T704C	TT	14 (0,25)	4 (0,13)	1,12	0,29	2,25 (0,67–7,56)
	TC	20 (0,36)	18 (0,58)	4,05	0,045	0,40 (0,16–0,99)
	CC	22 (0,39)	9 (0,29)	0,52	0,47	1,58 (0,61–4,06)
	TC+CC	42 (0,75)	27 (0,87)	1,12	0,29	0,78 (0,28–2,17)
AGT, C521T	CC	38 (0,68)	19 (0,61)	0,15	0,70	1,33 (0,53–3,33)
	CT	17 (0,30)	10 (0,32)	0,03	0,95	0,91 (0,36–2,35)
	TT	1 (0,02)	2 (0,06)	0,28	0,60	0,06 (0,02–3,03)
	CT+TT	18 (0,32)	12 (0,39)	0,15	0,70	0,78 (0,35–1,87)
AGTR1, A1166C	AA	33 (0,59)	13 (0,42)	1,69	0,20	1,39 (0,59–3,28)
	AC	18 (0,32)	14 (0,45)	0,95	0,33	0,58 (0,23–1,42)
	CC	5 (0,09)	4 (0,13)	0,06	0,81	0,66 (0,16–2,67)
	AC+CC	23 (0,41)	18 (0,58)	1,68	0,19	0,50 (0,21–1,23)
	GG	27 (0,48)	13 (0,42)	0,11	0,74	1,29 (0,53–3,12)
AGTR2, G1675A	GA	11 (0,20)	9 (0,29)	0,53	0,47	0,60 (0,22–1,65)
	AA	18 (0,32)	9 (0,29)	0,003	0,95	1,16 (0,44–3,01)
	GA+AA	29 (0,52)	18 (0,58)	0,11	0,74	0,78 (0,32–1,88)
CYP11B2, 344C/T	CC	11 (0,20)	12 (0,39)	2,81	0,09	0,39 (0,15–1,03)
	CT	28 (0,50)	14 (0,45)	0,04	0,84	1,21 (0,50–2,93)
	TT	17 (0,30)	5 (0,16)	1,45	0,23	2,27 (0,74–6,90)
	CT+TT	45 (0,80)	19 (0,61)	2,81	0,09	2,59 (0,97–6,87)
GNB, C825T	CC	27 (0,48)	13 (0,42)	0,22	0,64	1,29 (0,53–3,12)
	CT	23 (0,41)	15 (0,48)	0,19	0,67	0,74 (0,31–1,80)
	TT	6 (0,11)	3 (0,10)	0,05	0,83	1,12 (0,26–4,83)
	CT+TT	29 (0,52)	18 (0,58)	0,11	0,74	0,78 (0,32–1,88)
NOS3, 786 T/C	TT	25 (0,45)	17 (0,55)	0,47	0,49	0,66 (0,28–1,60)
	TC	26 (0,46)	9 (0,29)	1,84	0,18	2,12 (0,83–5,40)
	CC	5 (0,09)	5 (0,16)	0,43	0,51	0,51 (0,14–1,92)
	TC+CC	31 (0,55)	14 (0,45)	0,47	0,49	1,51 (0,62–3,64)
NOS3, G894T	GG	35 (0,63)	13 (0,42)	2,63	0,11	2,31 (0,94–5,65)
	GT	17 (0,30)	14 (0,45)	1,32	0,25	0,53 (0,21–1,31)
	TT	4 (0,07)	4 (0,13)	0,25	0,62	0,52 (0,12–2,24)
	GT+TT	21 (0,38)	18 (0,58)	2,63	0,1	0,43 (0,18–1,06)

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.
Note. ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval.

Таблица 4. Распределение частот полиморфных аллелей в исследуемых группах (мультипликативная модель)
Table 4. Distribution of polymorphic alleles' frequencies in the groups (multiplicative model)

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=31)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
ADD1, G1378T	G	90 (0,80)	53 (0,85)	0,77	0,38	0,70 (0,30–1,62)
	T	22 (0,20)	9 (0,15)			
AGT, T704C	T	78 (0,70)	49 (0,79)	1,34	0,29	0,61 (0,29–1,27)
	C	34 (0,30)	13 (0,21)			
AGT, C521T	C	93 (0,83)	48 (0,77)	0,49	0,48	1,43 (0,66–3,09)
	T	19 (0,17)	14 (0,23)			
AGTR1, A1166C	A	84 (0,75)	40 (0,65)	1,66	0,20	1,65 (0,84–3,24)
	C	28 (0,25)	22 (0,35)			
AGTR2, G1675A	G	83 (0,74)	44 (0,71)	0,07	0,79	1,17 (0,59–2,34)
	A	29 (0,26)	18 (0,29)			
CYP11B2, 344 C/T	C	50 (0,45)	38 (0,61)	**4,45**	**0,035**	0,51 (0,27–0,96)
	T	62 (0,55)	24 (0,39)			

Таблица 4. Окончание
Table 4. The ending

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (*n*=56)	Группа 2 (*n*=31)	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
GNB, C825T	C	77 (0,69)	41 (0,66)	0,03	0,85	1,13 (0,58–2,18)
	T	35 (0,31)	21 (0,34)			
NOS3, 786 T/C	T	77 (0,69)	35 (0,56)	2,12	0,15	1,70 (0,89–3,22)
	C	35 (0,31)	27 (0,44)			
NOS3, G894T	G	87 (0,78)	40 (0,65)	2,87	0,091	1,91 (0,97–3,80)
	T	25 (0,22)	22 (0,35)			

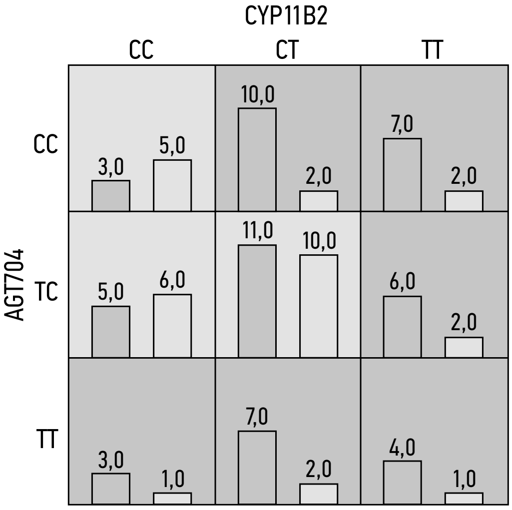

Рис. 1. Двухлокусная модель, отражающая межгенные взаимодействия в развитии диастолической дисфункции: темно-серые квадраты — сочетания, повышающие риск, светло-серые квадраты — сочетания, снижающие риск;
столбцы слева — группа 1, столбцы справа — группа 2.
Fig. 1. Two-locus model reflecting intergenic interactions in the development of diastolic dysfunction: dark gray squares are combinations that increase risk, light gray squares are combinations that decrease risk; columns on the left are group 1, columns on the right are group 2.

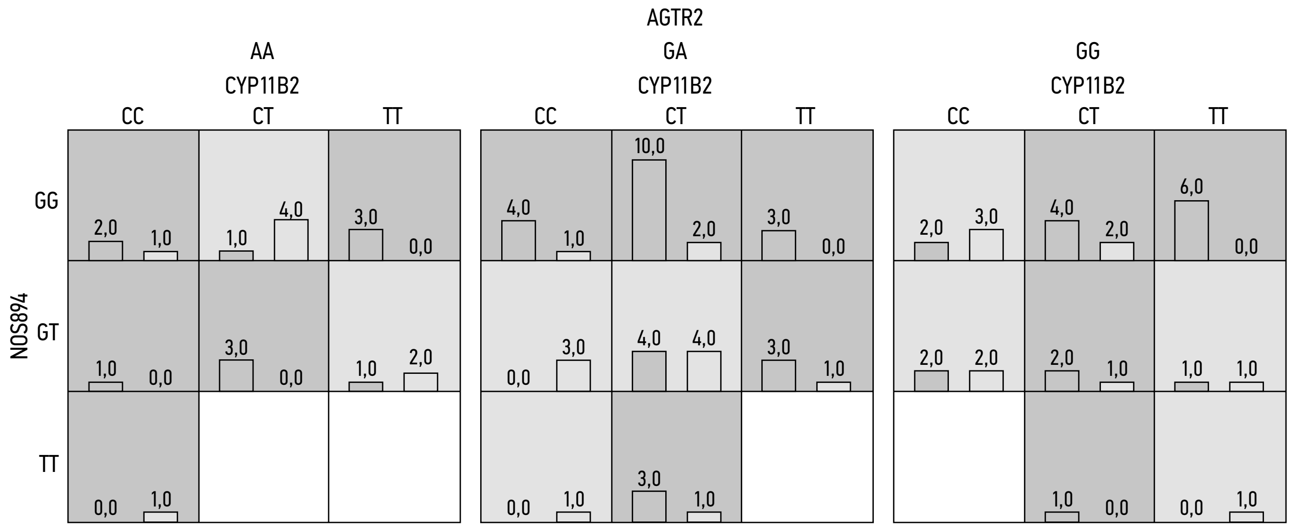

Рис. 2. Трёхлокусная модель, отражающая межгенные взаимодействия в развитии диастолической дисфункции: темно-серые квадраты — сочетания, повышающие риск, светло-серые квадраты — сочетания, снижающие риск; столбцы слева — группа 1, столбцы справа — группа 2.
Fig. 2. Three-locus model reflecting intergenic interactions in the development of diastolic dysfunction: dark gray squares are combinations that increase risk, light gray squares are combinations that decrease risk; columns on the left are group 1, columns on the right are group 2.

синтазу азота 3-го типа, оказалась наиболее эффективной среди трёхлокусных (рис. 2).

Эффективность модели оценена с использованием метода сбалансированной точности предсказаний. Сбалансированная точность достигла 76% (χ^2=22,33, *p* <0,0001, ОШ=10,00, 95% ДИ 3,61–27,67). Чувствительность модели составила 80,4%, специфичность — 71,0%.

Графическое изображение характера взаимодействия полиморфных локусов при ДД у пациенток с АГ представлено на рис. 3.

Для создания модели применялся метод энтропического моделирования [15]. Показатель энтропии отражает степень влияния отдельных генотипов и их комбинаций на проявление клинического фенотипа, при этом

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636375

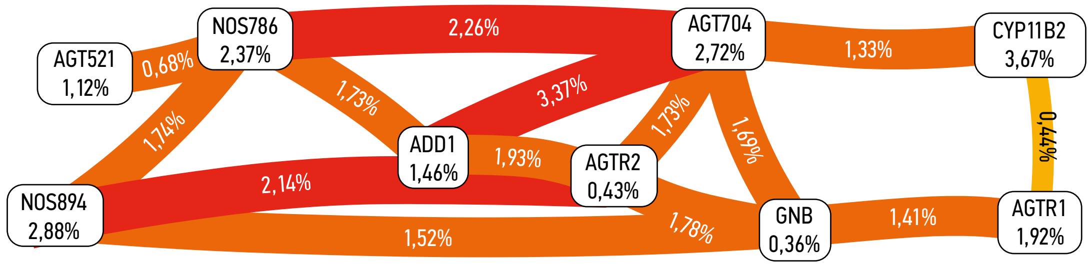

Рис. 3. Граф генетических полиморфизмов (по схеме Фрюхтермана–Рейнгольда). На рёбрах графа представлены значения межгенной энтропии, а на узлах — значения энтропии для каждого отдельного гена.

Fig. 3. Graph of genetic polymorphisms (Fruchterman-Reingold scheme). The edges of the graph represent the values of intergenic entropy, and the nodes represent the values of entropy for each individual gene.

наибольшее воздействие оказывают показатели с самым высоким уровнем энтропии.

При оценке энтропии установлено, что наиболее весомый вклад в развитие ДД вносит полиморфизм 344С/Т (rs1799998) гена *CYP11B2* (I=3,67 %). Наибольшим синергичным эффектом обладают комбинации полиморфизма G1378T (rs4961) гена *ADD1*, полиморфизма Т704С (rs699) гена *AGT* (I=3,37%), полиморфизма Т704С (rs699) гена *AGT* и полиморфизма 786 Т/С (rs2070744) гена *NOS3* (I=2,26%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании продемонстрировано влияние межгенных взаимодействий на развитие ДД, выявлены наиболее значимые. Для оценки риска развития ДД построены двух- и трёхлокусные модели.

Исследования, посвящённые оценке влияния полиморфизмов генов РААС на развитие ДД и АГ многочисленны, однако эти исследования посвящены изучению влияния каждого полиморфизма РААС отдельно, без учёта межгенных взаимодействий. При этом клинический фенотип формируется под действием множества генетических и средовых факторов, что приводит к снижению роли каждого отдельного полиморфизма [16].

Обсуждение основного результата исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в основе которой и лежит ДД, является полигенным заболеванием. Исследование полиморфизмов и взаимодействий между генами может значительно углубить наше понимание этиологии и патофизиологических механизмов ХСН. Это, в свою очередь, позволит более эффективно выявлять группы риска, а также разрабатывать индивидуализированные меры профилактики и лечения, адаптированные к конкретным генетическим особенностям пациенток [17].

Достоверно известно, что изменение формы ЛЖ происходит по причине гипертрофии кардиомиоцитов, гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия, что со временем приводит к увеличению массы и объёма нормальных структур сердца [18]. Установлено, что развитие разных типов ремоделирования связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с влиянием на сердце многочисленных нейрогуморальных факторов, степень активности которых может быть генетически детерминирована [19]. Так, ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) найден на 17-й хромосоме человека. Самый изученный его полиморфизм представлен инсерцией либо делецией 287 пар нуклеотидов, что детерминирует примерно 47% вариабельности уровня ангиотензин-превращающего фермента в плазме и ассоциируется с проявлениями АГ, гипертрофической кардиомиопатии, ишемической болезни сердца. Известно, что генотип D/D является фактором риска внезапной сердечной смерти и ассоциирован с развитием более выраженной гипертрофии ЛЖ [20]. Одно из исследований продемонстрировало, что при сравнении частоты распределения генотипов и аллелей соответствующих генов достоверно более часто у больных АГ встречаются аллель С полиморфного маркёра Т704С гена *AGT*, генотип АА и аллель А полиморфного маркёра G1675A гена *AGTR2* [21].

Результаты текущего исследования находят подтверждение в ранее опубликованных данных. В частности, работа T. Kuznetsova и соавт. продемонстрировала значительную роль полиморфизма ADD1 в развитии ДД. Интересно, что эта связь проявляется более явно у молодых людей, у которых влияние долгосрочных экологических факторов и процессов старения менее выражено, что позволяет лучше различать генетические влияния [22].

Полиморфизм Gly460Trp гена *ADD1* ассоциирован с увеличением относительной толщины стенки ЛЖ у европеоидов [23]. Однонуклеотидный полиморфизм rs16860760, rs389566 и rs5186 гена *AGTR1* связаны с ДД у пациентов с ХСН [24]. Полиморфизм АТ1 А1166С может играть важную роль в определении генетической восприимчивости к дисфункции ЛЖ [25].

Полиморфизм NOS3-786T>C связан с повышенным риском смертности у пациентов с ХСН, что подчёркивает важность генетических факторов в определении прогноза заболевания [26]. Генотип *NOS3* влияет на артериальное давление и ремоделирование ЛЖ [27]. Полиморфизм NOS3-786 С/Т rs2070744 при дилатационной кардиомиопатии может служить маркёром более быстрого прогрессирования ХСН [28].

Значительный интерес представляет изучение не только влияния отдельных полиморфизмов, но и межгенных взаимодействий в формировании ДД. Построенные нами модели могут способствовать более раннему выявлению групп риска формирования ДД и персонифицировать в этих группах профилактические и лечебные меры.

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования связаны с небольшой мощностью выборки, отсутствием данных по смежным однонуклеотидным полиморфизмам, которые также актуальны для изучения в отношении фенотипа ДД. Ввиду небольшого объёма выборки некоторые различия могли быть не обнаружены. В нашем исследовании не изучались ген-средовые взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование вклада генетических факторов в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и оценка их клинической значимости могут способствовать разработке новых алгоритмов диагностики, профилактики и терапии, учитывающих индивидуальные генетические характеристики пациентов. Проведённый мультилокусный анализ и созданная прогностическая модель для диагностики ДД, основанная на сочетании нескольких полиморфных вариантов генов, могут способствовать более раннему выявлению групп риска формирования ДД и позволить персонализировать профилактические и лечебные подходы для этих групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Гренадерова М.А. — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи (раздел «Обсуждение»); Изможерова Н.В. — обсуждение результатов, финальное редактирование текста; Шамбатов М.А. — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи (главы материалы и методы, результаты), статистическая обработка; Кудрявцева Е.В. — проведение молекулярно-генетического исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов; Зорников Д.Л. — проведение молекулярно-генетического исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; Попов А.А. — обсуждение результатов, написание статьи (глава «Обсуждение»), финальное редактирование текста; Вихарева А.А. — обсуждение результатов, финальное редактирование текста; Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Бехтер А.А. — проведение молекулярно-генетического исследования, обсуждение результатов.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (протокол №7 от 21.10.2022 г.).

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Grenaderova M.A. — research concept, search and selection of sources, discussion of results, writing the article (results discussion section); Izmozherova N.V. — discussion of results, final editing of the text; Shambatov M.A. — research concept, search and selection of sources, discussion of results, writing the article (materials and methods, results sections), statistical analysis; Kudryavtseva E.V. — conducting molecular genetic research, search and selection of sources, discussion of results; Zornikov D.L. — conducting molecular genetic research, search and selection of sources, discussion of results, writing the article, final editing of the text; Popov A.A. — discussion of results, writing the article (discussion section), final editing of the text; Vikhareva A.A. — discussion of results, final editing of the text; Kornilov D.O., Tryapitsyn M.A., Simarzina V.M., Bekhter A.A. — conducting molecular genetic research, discussion of results.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 7 dated October 21, 2022).

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet.* 2021;398(10296):249–261. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

3. Menick DR, Li MS, Chernysh O, et al. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2013;961:125–135. doi: 10.1007/978-1-4614-4756-6_11

4. Scurrah K, Lamantia A, Ellis JA, Harrap S. Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families. *J Hypertens.* 2016;34(1):e68-e69. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001595

5. Valencia DM, Naranjo CA, Parra MV, et al. Association and interaction of AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R and PTGS2 genes on the risk of hypertension in Antioquian population. *Biomedica.* 2013;33(4):598–614. doi: 10.7705/biomedica.v33i4.1489 EDN: SQYXOJ

6. Savinkova IA, Zavarin VV, Mazur IC. Genetic polymorphism in pathogenesis of arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (review of literature). *Verkhnevolzhsky Medical Journal.* 2012;10(2):16–21. EDN: PAJWCV

7. Maamor NH, Ismail J, Malek KA, et al. AGT, CYP11B2 & ADRB2 gene polymorphism & essential hypertension (HT): A meta-analysis. *Indian J Med Res.* 2024;159(6):619–626. doi: 10.25259/ijmr_520_23

8. Lozinskii SE. Prediction of effectiveness of antihypertensive treatment in patients with consideration of the role of polymorphisms of angiotensin receptors ATR1. *Kardiologiia.* 2013;53(11):49–54. EDN: ROFEYF

9. Abdullaeva GZh, Tursunova NB, Trutneva EI, et al. The antiremodeling efficiency of indapamide associated with C344T-polymorphism of CYP11B2 gene in uzbek patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus.* 2015;39(2):117–127. EDN: TTZYHF

10. Liu Y, Kong X, Jiang Y, et al. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C93 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *Int J Hypertens.* 2022;2022:7677252. doi: 10.1155/2022/7677252

11. Dong H, Wang FZ, Shi K, et al. Association of Cytochrome P450 2C93 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms With the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *Am J of Hypertens.* 2021;34(1):121. doi: 10.1093/ajh/hpaa134

12. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117

13. P 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083

14. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013

15. Motsinger A, Ritchie MD. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Human Genomics.* 2007;2(5):318–328. doi: 10.1186/1479-7364-2-5-318

16. Kovalev VV, Kudryavtseva EV, Milyaeva NM, Belomestnov SR. Great obstetric syndromes: "gordian knot" of genetic networks. *Ural Medical Journal.* 2018;(13):40–47. doi: 10.25694/URMJ.2018.13.45

17. Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Assotsiirovannye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnostyu geneticheskie polimorfizmy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2024;26(2):275–288. doi: 10.17816/brmma609539 EDN: OTEHHZ

18. Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79(1):215–262. doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.215

19. Kuzmina S, Mutafyan O.A, Larionova V.I. Renin-angiotensin aldosterone system gene polymorphism and arterial hypertension in children. *Arterialnaya gipertenziya.* 2009;4:475–480. EDN: LATBPX

20. Stepanov VA, Puzyrev KV, Spiridonova MG, et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase genes in people with arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, and hypertrophic cardiomyopathy. *Genetika.* 1998;34(11):1578–1581.

21. Drobotya NV, Arutyunyan LV, Pirozhenko AA. The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy. *Consilium Medicum.* 2017;19(5):26–30. EDN: ZGBOOJ

22. Kuznetsova T, Citterio L, Herbots L, et al. Effects of genetic variation in adducin on left ventricular diastolic function as assessed by tissue Doppler imaging in a Flemish population. *J Hypertens.* 2008;26(6):1229–1236. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f97dcd

23. Chauhan K, Devereux RB, Rao D, et al. Adducin 1 (alpha) Gly460Trp variant is associated with left ventricular geometry in Caucasians and African Americans: The HyperGEN Study. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2010;1(4):367–376.

24. Wu CK, Tsai CT, Chang YC, et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure. *J Hypertens.* 2009;27(3):502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a

25. Mishra A, Srivastava A, Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J.* 2015;67(3):214–221. doi: 10.1016/j.ihj.2015.04.013

26. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3-786T>C) Genetic Polymorphism in Chronic Heart Failure: Effects of Mutant -786C allele on Long-term Mortality. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(4):420–428. doi: 10.6515/acs20161215b

27. Oliveira RVM, Albuquerque FN, Duque GS, et al. Heart failure and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism frequency variations within ancestries. *Nitric Oxide.* 2018;73:60–65. doi: 10.1016/j.niox.2017.05.006

28. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Misztal M, et al. Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies. *Int J Cardiol.* 2016;221:1073–1080. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.150

ОБ АВТОРАХ

*** Изможерова Надежда Владимировна,** д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Гренадерова Мария Александровна;
ORCID: 0009-0000-8804-606X;
eLibrary SPIN: 6417-5816;
e-mail: m.a.grenaderova@yandex.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Шамбатов Мураз Акбар оглы, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Зорников Данила Леонидович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9132-215X;
eLibrary SPIN: 8119-6035;
e-mail: zornikovdl@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Nadezhda I. Izmozherova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 3 Repin st, Yekaterinburg, Russia, 620028;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Mariya A. Grenaderova;
ORCID: 0009-0000-8804-606X;
eLibrary SPIN: 6417-5816;
e-mail: m.a.grenaderova@yandex.ru

Elena V. Kudryavtseva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Muraz A. Shambatov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Danila L. Zornikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9132-215X;
eLibrary SPIN: 8119-6035;
e-mail: zornikovdl@yandex.ru

Попов Артём Анатольевич, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Вихарева Анна Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5951-2110;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: anna1993vi@gmail.com

Корнилов Даниил Олегович;
ORCID: 0000-0001-5311-1247;
eLibrary SPIN: 2145-8065;
e-mail: danilovkornil@gmail.com

Тряпицын Михаил Андреевич;
ORCID: 0009-0008-2647-8607;
eLibrary SPIN: 4848-4198;
e-mail: averson2016@yandex.ru

Симарзина Вероника Михайловна;
ORCID: 0009-0001-0855-2163;
eLibrary SPIN: 1598-6507;
e-mail: simarzina.vm@gmail.com

Бехтер Алексей Андреевич;
ORCID: 0009-0008-6036-2499;
eLibrary SPIN: 4679-1370;
e-mail: alekseybekhter010802@gmail.com

Artem A. Popov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Anna A. Vikhareva, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5951-2110;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: anna1993vi@gmail.com

Daniil O. Kornilov;
ORCID: 0000-0001-5311-1247;
eLibrary SPIN: 2145-8065;
e-mail: danilovkornil@gmail.com

Mikhail A. Tryapitsyn;
ORCID: 0009-0008-2647-8607;
eLibrary SPIN: 4848-4198;
e-mail: averson2016@yandex.ru

Veronika M. Simarzina;
ORCID: 0009-0001-0855-2163;
eLibrary SPIN: 1598-6507;
e-mail: simarzina.vm@gmail.com

Aleksey A. Bekhter;
ORCID: 0009-0008-6036-2499;
eLibrary SPIN: 4679-1370;
e-mail: alekseybekhter010802@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author