https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96
УДК 616.12-008.331.1-021.3-02:575.174.015.3

CC BY 4.0

Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии

О.С. Павлова [1], С.Э. Огурцова[2], М.М. Ливенцева[1], Т.Г. Лакотко[3], И.Ю. Коробко[1], В.И. Шишко[3], А.Г. Мрочек[1]

[1] Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

[2] Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси,
220141, Республика Беларусь, Минск, ул. Купревича, 5/2

[3] Гродненский государственный медицинский университет,
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80

Аннотация

Цель исследования: определение влияния полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) на развитие эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) с учетом гендерных различий.

Материал и методы. Проведена оценка клинических данных и молекулярно-генетическое исследование у 602 человек, из них у 401 пациента с эссенциальной АГ и 201 человека из группы контроля, представляющих белорусскую этническую группу. Генотипирование выполняли с помощью метода полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Распределение генотипов полиморфизма I/D гена *ACE* не различалось между пациентами с АГ и нормотензивными лицами – генотипы II, ID, DD были выявлены у 100 (24,9%), 192 (47,9%), 109 (27,2%) больных и у 52 (25,9%), 108 (53,7%), 41 (20,4%) человек из группы контроля соответственно. Получены отличия по распределению генотипа DD у мужчин с АГ и группой контроля, где встречаемость составила 28,4 и 17,3% (p = 0,04) в отличие от женщин – 25,8 и 23,3% (p = 0,64). Носительство генотипа DD у мужчин в сравнении с ID и DD (рецессивная модель) полиморфизма I/D гена *ACE* увеличивало вероятность развития АГ в 1,9 раза (ОШ = 1,89; 95% ДИ = 1,043,44). При анализе распространенности факторов риска в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE* выявлено, что у больных мужчин с генотипом DD отягощенная наследственность по развитию преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний встречалась чаще – у 23 (37,7%) человек в отличие от генотипов II и ID – у 13 (21,7%) и 14 (14,9%) человек (χ^2 = 1,16; p = 0,005) и преимущественно по отцовской линии.

Выводы. Формирование АГ ассоциировано с носительством мутантного генотипа DD полиморфизма I/D гена *ACE* у мужчин.

Ключевые слова:	эссенциальная артериальная гипертензия, ген ангиотензинпревращающего фермента, I/D полиморфизм, гендерные особенности.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протоколы № 3 от 14.03.2011, № 1 от 10.02.2014 г.).

✉ Павлова Ольга Степановна, e-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com.

Для цитирования: Павлова О.С., Огурцова С.Э., Ливенцева М.М., Лакотко Т.Г., Коробко И.Ю., Шишко В.И., Мрочек А.Г. Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):87–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96.

Association of the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with the development of essential hypertension

Olga S. Pavlova[1], Svetlana E. Ogurtsova[2], Maria M. Liventseva[1], Tatiana H. Lakotko[3], Irina Y. Korobko[1], Vitaliy I. Shyshko[3], Alexander G. Mrochek[1]

[1] Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
110, Luxemburg str., Minsk, 220036, Republic of Belarus

[2] Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences,
5/2, Kuprevicha str., Minsk, 220141, Republic of Belarus

[3] Grodno State Medical University,
80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To determine the impact of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene on the development of essential hypertension, taking into account gender differences.

Material and Methods. Clinical data were assessed and a molecular genetic study was performed in 602 people including 401 patients with essential hypertension and 201 individuals of the control group, representing the Belarusian ethnic group. Genotyping was performed using the method of polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism.

Results. The distribution of genotypes of the I/D polymorphism of the *ACE* gene did not differ between patients with hypertension and normotensive individuals: II, ID, and DD genotypes were detected in 100 (24.9%), 192 (47.9%), and 109 (27.2%) patients and in 52 (25.9%), 108 (53.7%), and 41 (20.4%) people of the comparison group, respectively. Differences were found between the distribution of DD genotype in men with hypertension and in the control group, where the frequencies were 28.4% and 17.3% (p = 0.04), respectively, in contrast to no differences in women: 25.8% and 23.3% (p = 0.64), respectively. Carrying the DD genotype in men compared with the ID and DD genotypes (recessive model) of the I/D polymorphism of the *ACE* gene increased the probability of developing essential hypertension by 1.9 times (OR = 1.89; 95% CI = 1.04-3.44). The analysis of the prevalence of risk factors depending on the I/D polymorphism of the ACE gene showed that male patients with the DD genotype more often had burdened heredity in regard to the development of premature cardiovascular diseases (23 patients (37.7%)) compared with the individuals with II and ID genotypes: 13 (21.7%) and 14 (14.9%) patients, respectively ($\chi 2$ = 1.16; p = 0.005), and mainly through the paternal line.

Conclusions. Development of essential hypertension is associated with the carriership of the mutant DD genotype of I/D polymorphism of the ACE gene in men.

Keywords:	essential arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme gene, I/D polymorphism, gender-specific.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology» (protocols No. 3 from 14.03.2011, No. 1 from 10.02.2014).
For citation:	Pavlova O.S., Ogurtsova S.E., Liventseva M.M., Lakotko T.H., Korobko I.Y., Shyshko V.I., Mrochek A.G. Association of the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with the development of essential hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):87–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-87-96.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее значимым неинфекционным заболеваниям, оказывающим основное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность, нарушение и потерю трудоспособности населения. Прогнозируется, что общее число пациентов с АГ в мире к 2025 г. увеличится примерно на 60% и составит 1,56 млрд в сравнении с 2000 г. [1]. Рост распространенности АГ и связанных с ней осложнений объясняется увеличением влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, образа жизни и социальными причинами (урбанизация, глобализация, старение населения) [2].

В Республике Беларусь распространенность АГ составляет 44,9%, в том числе 45,6% – у мужского и 44,2% – женского населения. Гендерные отличия по развитию АГ особенно выражены в молодом и среднем возрасте – заболевание встречается у 17,0 и 35,1% мужчин в возрастных группах от 18–29 до 30–44 лет в отличие от женщин – 10,3 и 24,4% [3].

Развитие эссенциальной АГ как многофакторного заболевания обусловлено влиянием молекулярно-генетических и внешних причин (вредные привычки, ожирение, низкая физическая активность, нерациональное питание), а также различными вариантами их взаимодействий. Изучение генетической основы формирования заболевания в настоящее время направлено на определение роли генов различных систем, участвующих в физиологической регуляции артериального давления (АД) – ренин-ангиотензин-альдостероновой, кинин-брадикининовой, адренергической систем.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложную систему ферментов и пептидов, которая играет важную роль в контроле АД. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) относится к цинк-зависимым металлопротеиназам и катализирует образование биологически активного пептида ангиотензина II из ангиотензина I, расщепление брадикинина, энкефалинов и субстанцию Р. Патологические эффекты ангиотензина II заключаются в вазоконстрикции, увеличении синтеза альдостерона, повышении активности симпатоадреналовой системы посредством стимуляции рецепторов 1 типа (АТ1). Ген *ACE* расположен на длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Аллельный вариант I/D (делеция Alu-повтора на 287 п.н. в интроне 16) является одним из наиболее интенсивно исследуемых локусов гена *ACE* в области кардиологии. Известно, что повышение содержания АПФ и ангиотензина II в крови может определять полиморфизм I/D гена *ACE* [4, 5]. В исследовании B. Rigat и соавт. было продемонстрировано, что уровни АПФ были выше среди здоровых лиц с генотипом DD, за которыми следовали генотипы ID и II полиморфизма гена *ACE* I/D [6]. В этой работе было также показано, что полиморфизм I/D гена *ACE* составлял 47% от общей фенотипической дисперсии сывороточного АПФ. По результатам последующего метаанализа 29 исследований отмечалось повышение уровня циркулирующего АПФ у пациентов с генотипами DD и DI на 58 и 31% по сравнению с генотипом II гена *ACE* [7].

В настоящее время существуют разнородные данные о взаимосвязи полиморфизма I/D гена *ACE* с формированием АГ. В научных работах X. Jeunemaitre, S. Schmidt, H. Schunkert, N. Iwai, D. Czarnecka, M. Castellano и соавт. подтверждающих результатов получено не было [8–13]. В других же наблюдениях сообщалось о значимом влиянии I/D полиморфизма ACE на развитие заболевания, чаще у мужчин [14–21]. В популяционном Фрамингемском исследовании была выявлена взаимосвязь полиморфизма I/D гена *ACE* с АГ и повышенным уровнем диастолического АД (ДАД) у мужчин в отличие от женщин [22]. В то же время в научных работах J.A. Staessen, L. Gesang и соавт. доказана взаимосвязь между аллелем D гена полиморфизма I/D гена *ACE* и развитием АГ у женщин в сравнении с мужчинами [7, 23].

Цель настоящего исследования: определение влияния полиморфизма I/D гена *ACE* на развитие эссенциальной АГ с учетом гендерных различий.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты и здоровые лица, постоянно проживающие на территории Беларуси и составляющие этнически гомогенную группу. Клинико-генетическое обследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» и в 5 областных кардиологических центрах Республики Беларусь в период с 2011 по 2016 г. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология». Критериями включения в основную группу являлось наличие установленного диагноза эссенциальной АГ при отсутствии клинико-инструментальных признаков вторичной АГ. Группу контроля составили индивидуумы с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. Критериями исключения являлись сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания.

Для генетического исследования материалом являлась цельная венозная кровь, забор которой проводили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (pH = 8,0). ДНК лейкоцитов выделяли из 100 мкл цельной крови методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (MACHEREY-NAGEL, Германия). Определение концентрации ДНК и чистоту препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра Agilent 8453. Генотипирование по полиморфизму I/D гена *ACE* осуществляли методом полимеразной цепной реакции ПЦР-ПДРФ (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Беларусь). Реакцию амплификации генов проводили на приборе AGILENT SureSycler 8800, USA. Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (BIO-RAD, США).

Статистический анализ осуществлен с применением пакета программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с использо-

ванием W-критерия Шапиро – Уилка. Количественные величины при условии нормального распределения представлены как среднее ± стандартное отклонение ($X \pm SD$). Для проверки гипотез о равенстве использован t-критерий Стьюдента; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При несоответствии распределения количественных величин нормальному данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_1–Q_3). Для сравнения групп по распределению аллелей и генотипов применялся критерий хи-квадрат Пирсона (c^2). Для оценки вероятности развития АГ рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Результаты

На основании протокола исследования и после получения информированного согласия были отобраны 602 человека, из них 401 пациент с эссенциальной АГ и 201 человек из группы контроля.

Группа пациентов с АГ состояла из 215 мужчин (53,6%) и 186 женщин (46,4%) в возрасте от 19 до 72 лет. Из общего числа пациентов, включенных в исследование, у 123 (30,7%) была диагностирована АГ I степени, у 220 (54,9%) – АГ II степени, у 58 (14,5%) – АГ III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений был низким, средним, высоким и очень высоким у 3 (0,7%), 109 (27,2%), 166 (41,4%) и 123 (30,7%) человек соответственно. Медиана длительности заболевания в группе пациентов составила 6 лет (3,014,0). У 77 (19,2%) пациентов была сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – стенокардия напряжения I или II функционального класса. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 188 пациентов (46,9%).

Группа контроля включала 201 человек – 98 мужчин (48,8%) и 103 женщины (51,2%). Сравнительная характеристика обследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и группы контроля

Table 1. Comparative clinical characteristics of patients with arterial hypertension and control group

Показатели Parameters	Пациенты с АГ Hypertensive patients, *n* = 401			Группа контроля Control group, *n* = 201		
	Общая группа Combined group	Мужчины Men, *n* = 215	Женщины Women, *n* = 186	Общая группа Combined group	Мужчины Men, *n* = 98	Женщины Women, *n* = 103
Возраст, лет Age, years	49,1 ± 11,3*	46,1 ± 12,0‡	52,5 ± 9,3*	44,5 ± 11,1	44,8 ± 11,4	44,2 ± 10,9
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	140,1 ± 18,9*	142,3 ± 18,3*‡	137,5 ± 19,3*	119,4 ± 12,1	123,8 ± 7,5‡‡	115,2 ± 14,0
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	90,9 ± 12,9*	92,1 ± 11,8*	89,7 ± 14,0*	77,7 ± 7,3	79,7 ± 5,7‡‡	75,8 ± 8,1
ЧСС, уд. в мин. HR, bpm	73,3 ± 12,6	72,5 ± 11,9	74,1 ± 13,4	71,9 ± 10,6	70,5 ± 11,3	73,2 ± 9,8
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m²	29,9 ± 4,6*	30,0 ± 4,2*	29,8 ± 5,1*	25,6 ± 4,1	26,7 ± 3,3‡‡	24,5 ± 4,4
ОТ, см Waist circumference, cm	98,5 ± 12,6*	101,2 ± 11,9*‡	95,3 ± 12,7*	87,3 ± 12,3	93,4 ± 9,9‡‡	81,5 ± 11,6
Курение, *n* (%) Smoking, *n* (%)	55 (13,7)	43 (20,0)‡	12 (6,4)	34 (16,9)	24 (24,5)‡‡	10 (9,7)
Ожирение, *n* (%) Obesity, *n* (%)	183 (45,6)*	97 (45,1)*	86 (46,2)	54 (26,9)	13 (13,3)‡‡	41 (39,8)
АО, *n* (%) AO, *n* (%)	230 (57,3)*	95 (44,2)*‡	135 (72,6)*	44 (21,9)	17 (17,3)	27 (26,2)
ОХ, ммоль/л TCh, mmol/L	5,8 ± 1,2	5,6 ± 1,1‡	6,0 ± 1,2	5,7 ± 0,9	5,5 ± 1,0	5,6 ± 0,8
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,5 ± 0,9	5,5 ± 0,8	5,5 ± 1,0	5,4 ± 0,7	5,5 ± 0,7	5,3 ± 0,7
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	87,2 ± 19,0	90,4 ± 18,4‡	82, ± 19,0	83,8 ± 14,2	90,2 ± 8,6‡‡	77,5 ± 9,4

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($X \pm SD$), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, ОХ – общий холестерин, * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, ‡ – $p < 0,05$ в сравнении с группой женщин с АГ, ‡‡ – $p < 0,05$ в сравнении с женщинами группы контроля.

Note: data are presented as mean and standard deviation ($X \pm SD$). SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute, BMI – body mass index, AO – abdominal obesity, TCh – total cholesterol, * – $p < 0.05$ compared with the control group, ‡ – $p < 0.05$ compared with the group of women with essential hypertension, ‡‡ – $p < 0.05$ compared with women of the control group.

Среди мужчин больных АГ и нормотензивных лиц получены различия по уровню САД, ДАД, ОТ, ИМТ, наличию ожирения (ИМТ более 29,9 кг/м^2), в том числе висцерального (окружность талии – ОТ более 102 см). Между женщинами с АГ и группой сравнения наблюдались отличия по возрасту, уровню САД, ДАД, ОТ, ИМТ и висцеральному ожирению.

Группы пациентов с АГ характеризовались различными клиническими особенностями в зависимости от пола – женщины были старше, у них отмечался более высокий уровень общего холестерина крови, распространенность абдоминального ожирения у них отмечалась в 1,64 раза чаще в отличие от мужчин (χ^2 = 32,9; p = 0,001), несмотря на более низкие средние значения ОТ. Мужчины с АГ в 3,12 раза чаще курили в сравнении с женщинам (χ^2 = 15,5; p = 0,001), у них регистрировался более высокий уровень САД, наблюдалось более высокое содержание креатинина крови, а также меньшее количество пациентов с регулярным антигипертензивным лечением – 86 (40%) в отличие от женщин 102 (54,8%), (χ^2 = 8,8; p = 0,01). По распространенности факторов риска между мужчинами и женщинами группы контроля отмечались аналогичные отличия по уровню АД, ИМТ, ОТ, наличию курения, ожирению и содержанию креатинина в крови.

Молекулярно-генетическое исследование показало, что распределение генотипов полиморфизма I/D гена *ACE* соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга в группах пациентов и здоровых лиц (χ^2 = 0,70; p = 0,40 и χ^2 = 1,22; p = 0,27 соответственно). Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена *ACE* обследуемых групп представлен в таблице 2.

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена *ACE* у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля

Table 2. Distribution of genotypes and alleles of the I/D polymorphism of *ACE* gene in patients with arterial hypertension and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	Пациенты Patients		Контроль Control		χ^2	p
	n n	частота, % frequency, %	n n	частота, % frequency, %		
Общая группа, n = 602 Combined group						
II	100	24,9	52	25,9	0,06	0,80
ID	192	47,9	108	53,7	1,83	0,18
DD	109	27,2	41	20,4	3,29	0,07
I	392	48,9	212	52,7	1,59	0,21
D	410	51,1	190	47,3		
Мужчины, n = 313 Men						
II	60	27,9	24	24,5	0,40	0,53
ID	94	43,7	57	58,2	5,62	0,02
DD	61	28,4	17	17,3	4,37	0,04
I	214	49,8	105	53,6	0,78	0,378
D	216	50,2	91	46,4		
Женщины, n = 289 Women						
II	40	21,5	28	27,2	1.19	0,28
ID	98	52,7	51	49,5	0,27	0,61
DD	48	25,8	24	23,3	0,22	0,64
I	178	47,8	107	51,9	0,01	0,96
D	194	52,2	99	48,1		

Примечание : n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.
Note: n – number, χ^2 – Pearson's chi-square test, p – significance level.

В отличие от женщин у больных мужчин частота встречаемости мутантного генотипа DD полиморфизма I/D гена *ACE* в 1,64 раза превышала частоту встречаемости указанного генотипа в группе контроля. На последующем этапе был проведен анализ по доминантной, кодоминантной и рецессивной моделям наследования изучаемого полиморфного локуса гена *ACE* в зависимости от пола (табл. 3).

Таблица 3. Полиморфизм I/D гена *ACE* по различным моделям наследования в зависимости от пола

Table 3. I/D polymorphism of the *ACE* gene by different inheritance models depending on gender

Генетические модели Genetic models	Мужчины Men		ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	*p*	Женщины Women		ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	*p*
	Пациенты с АГ Hypertensive patients, *n* = 215	Группа контроля Control group, *n* = 98			Пациенты с АГ Hypertensive patients, *n* = 186	Группа контроля Control group, *n* = 103		
ID+DD/II[д]	155 (72,1) 60 (27,9)	74 (75,5) 24 (24,5)	0,838 (0,484–1,450)	0,527	146 (78,5) 40 (21,5)	75 (72,8) 28 (27,2)	1,363 (0,780–2,380)	0,276
DD/ID+II[р]	61 (28,4) 154 (71,6)	17 (17,4) 81 (82,6)	1,887 (1,035–3,443)	0,037	138 (74,2) 48 (25,8)	79 (76,7) 24 (23,3)	1,145 (0,652–2,010)	0,638
DD/II[кд]	61 (50,4) 60 (49,6)	17 (41,5) 24 (58,5)	1,435 (0,701–2,938)	0,322	48 (54,5) 40 (45,4)	24 (46,1) 28 (53,9)	1,400 (0,704–2,786)	0,338

Примечание: *n* – количество, [р] – рецессивная модель, [д] – доминантная модель, [кд] – кодоминантная модель, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.
Note: *n* – number, [р] – recessive model, [д] – dominant model, [кд] – codominant model, OR – odds ratio, CI – confidence interval, *p* – significance level.

Полученные результаты показали, что у мужчин носительство мутантного генотипа DD в сравнении с генотипами ID/DD полиморфизма I/D гена *ACE* повышало вероятность развития АГ в 1,9 раза.

Проводился анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE* у мужчин и женщин с АГ (табл. 4). Наблюдались отличия по семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в первой линии степени родства (у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) – отягощенная наследственность у мужчин с генотипом DD встречалась в 1,7–2,5 раза чаще в сравнении с генотипами II/ID.

Характерно, что ранние ССЗ чаще встречались по отцовской линии у мужчин с генотипом DD 14 (22,9%) в отличие от генотипов II и ID – у 8 (13,3%) и 8 (8,5%) человек (χ^2 = 6,45; *p* = 0,04). По материнской линии наблюдаемая тенденция не достигла уровня статистической значимости – у 6 (10,0%), 9 (9,6%) и 9 (14,7%) мужчин с генотипами II, ID и DD отмечалось преждевременное развитие ССЗ у родственниц первой линии (χ^2 = 1,12; *p* = 0,57).

Таблица 4. Распространенность факторов риска в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* у мужчин и женщин с АГ

Table 4. The prevalence of risk factors depending on the genotypes of the I/D polymorphism of the *ACE* gene in men and women with essential hypertension

Показатели Parameters	II *n* (%)	ID *n* (%)	DD *n* (%)	χ^2	*p*
		Мужчины (*n* = 215) Men			
Ранние ССЗ в анамнезе Early CVD in family history	13 (21,7)	14 (14,9)	23 (37,7)	1,16	0,005
Курение Smoking	14 (23,3)	19 (20,2)	10 (16,4)	0,91	0,63
Курение в прошлом Smoking in the past	23 (38,3)	37 (39,4)	34 (55,7)	5,01	0,08
Низкая ФА Low physical activity	19 (31,7)	25 (26,6)	21 (34,4)	1,16	0,56
ИМТ ≥ 30 кг/м^2, BMI ≥ kg/m^2	25 (41,7)	41 (43,6)	31 (50,8)	1,17	0,56
Висцеральное ожирение Abdominal obesity	22 (36,7)	42 (44,7)	31 (50,8)	2,47	0,29
Дислипидемия Dyslipidemia	47 (78,3)	61 (64,9)	46 (75,4)	3,85	0,15
		Женщины (*n* = 186) Women			
Ранние ССЗ в анамнезе Early CVD in family history	7 (17,5)	32 (32,6)	14 (29,2)	3,21	0,20

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters	II *n* (%)	ID *n* (%)	DD *n* (%)	χ^2	*p*
Курение Smoking	2 (5,0)	7 (7,1)	3 (6,2)	0,22	0,90
Курение в прошлом Smoking in the past	2 (5,0)	6 (6,1)	4 (8,3)	0,44	0,80
Низкая ФА Low physical activity	14 (35,0)	29 (29,6)	13 (27,1)	0,68	0,71
ИМТ ≥ 30 кг/м^2 BMI ≥ kg/m^2	23 (57,5)	47 (48,0)	16 (33,3)	5,37	0,07
Висцеральное ожирение Abdominal obesity	33 (82,5)	71 (72,4)	31 (64,6)	4,67	0,10
Дислипидемия Dyslipidemia	35 (87,5)	72 (80,0)	37 (76,2)	3,20	0,20

Примечание: *n* – количество, ИМТ – индекс массы тела, ФА – физическая активность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона, *p* – уровень значимости.
Note: *n* – number, BMI – body mass index, CVD – cardiovascular disease, χ^2 – Pearson's chi-square test, *p* – significance level.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены результаты изучения особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена *ACE* у белорусских пациентов с АГ. Получены гендерные различия при сравнении частоты встречаемости генотипа DD у мужчин с заболеванием и группы контроля в отличие от женщин. Опубликованные данные ряда ранее проведенных генетических исследований также свидетельствуют о более частой взаимосвязи распространенности мутантного генотипа DD и аллеля D с повышенным АД и развитием АГ у мужчин [14, 19, 22, 24, 25]. В исследовании T. Sakuma и соавт. было обнаружено, что наличие аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* было связано с развитием АГ только у мужчин в возрасте старше 40 лет [19]. В другом сравнительном наблюдении генотип DD полиморфизма I/D гена *ACE* у индийских мужчин с АГ встречался в 1,8 раза чаще по сравнению с нормотензивными мужчинами, что сопоставимо с полученными результатами в нашем исследовании – при аналогичном сравнении получена разница в 1,6 раза [24]. В японском популяционном исследовании Suita Study генотип DD отмечался у 17,1% мужчин с АГ в отличие от мужчин с начальными проявлениями заболевания или без АГ (11,8%). У женщин подобной разницы получено не было – распространенность генотипа DD при АГ и в группе сравнения составила 14,8 и 12,7% соответственно [25]. В недавно проведенном генетическом исследовании 700 литовских детей и подростков S. Simonyte и соавт. доказано влияние полиморфизма I/D гена *ACE* на формирование АГ у мальчиков – наличие генотипов DD и ID увеличивало риск развития АГ в 2,05 и 1,82 раза в отличие от девочек, у которых подобная ассоциация отсутствовала [26]. В выполненном нами исследовании у мужчин с АГ и носительством генотипа DD *ACE* (I/D) отмечались также более частые ранние ССЗ среди родственников по отцовской линии в сравнении с материнской линией. По данным литературы, известна гендерная неоднородность по увеличению риска развития ССЗ и хронической болезни почек среди мужчин в отличие от женщин с наличием аллеля D. Так, в исследовании Т.Ю. Ребровой и соавт. были выявлены отличия по развитию инфаркта миокарда в мужской и женской популяции жителей г. Томска в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE* [27]. У мужчин, перенесших инфаркт миокарда, мутантный генотип DD встречался в 2,7 раза чаще в сравнении со здоровыми мужчинами. В метаанализе 98 клинических наблюдений была получена взаимосвязь аллеля D исследуемого генетического локуса с увеличением в 3,75 раза риска развития хронической болезни почек у мужчин с АГ [28].

Патологические механизмы, связанные с влиянием генов РААС на формирование АГ в зависимости от пола, остаются малоизученными. Существуют научные доказательства о различном влиянии мужских и женских половых гормонов на компоненты РААС. По мнению M. Hilliard и соавт., это может являться следствием различного баланса прессорных и депрессорных звеньев РААС [29]. Тестостерон увеличивает образование ренина, АПФ и плотность рецепторов к ангиотензину II 1 типа (АТ1) и подавляет активность рецепторов 2-го типа (АТ2), тем самым способствуя вазоконстрикции. Рецепторы АТ2 стимулируют вазодилатацию, способствуют регенерации тканей, оказывая протективное действие. У женщин баланс РААС смещен в сторону увеличения активации АТ2 рецепторов и выработки ангиотензина 1–7, образующегося при участии АПФ2, что приводит к расширению сосудов путем стимуляции секреции оксида азота и простациклина [30].

В результате выполнения нашего исследования не было получено значимых отличий по распространенности факторов риска в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE* за исключением семейного анамнеза преждевременных ССЗ в обследуемой группе мужчин с АГ. Существует ряд убедительных доказательств о влиянии

полиморфизма I/D гена *ACE* на возникновение различных ССЗ, коронарного рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств [7, 31–36]. По данным анализа почти 50 тыс. наблюдений, J.A. Staessen и соавт. установили взаимосвязь мутантного аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* с увеличением количества атеросклеротических и почечных осложнений и повышением риска развития коронарной болезни сердца на 32%, инфаркта миокарда – на 45%, инсульта – на 94% и диабетической нефропатии – на 56% [7]. При изучении полиморфизма I/D гена *ACE* у 978 пациентов с острым инфарктом миокарда была получена ассоциативная связь аллеля D со смертельным исходом в отличие от аллеля I, поскольку из 103 умерших пациентов 88 (85%) были носителями генотипов DD и ID (ОР = 8,03; 95% ДИ = 2,16–29,88) [31]. В метаанализе 40 исследований, проведенном Y. Chen и соавт., носительство аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* было ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда в 2,11 раза у азиатов (особенно китайцев) и европейцев – в 1,15 раза (особенно у англичан, французов, немцев и итальянцев) [35]. Риск развития ИБС возрастал у носителей с генотипом DD или ID на 111,4% в сравнении с генотипом II полиморфизма I/D гена *ACE* по результатам 75 контролируемых исследований в метаанализе F.J. You (2016) [32]. Этническая принадлежность также влияла на взаимосвязь изучаемого генетического полиморфизма с повышенным риском ИБС, поскольку такая зависимость была получена в подгруппах пациентов Европы и Азии в отличие от американских пациентов.

В относительно новом метаанализе 22 исследований было показано, что генетический полиморфизм *ACE* (I/D) был взаимосвязан с риском развития ишемического инсульта – в доминантной модели (DD и ID по сравнению с II) – в 1,21 раза, рецессивной модели (DD в сравнении с ID и II) – в 1,28 раза у пациентов европейской расы [36].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости более широкого изучения молекулярно-генетических факторов РААС, влияющих на развитие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, в различных популяциях, в том числе с позиции гендерных особенностей. Актуальным является также изучение взаимодействия генетических факторов с внешними условиями реализации заболеваний, что в будущем составит основу персонифицированной предиктивной медицины и рациональной фармакогенетической терапии.

Заключение

В выполненном исследовании носительство генотипа DD полиморфизма I/D гена *ACE* у мужчин повышало вероятность развития эссенциальной АГ в отличие от женщин. Отягощенный семейный анамнез преждевременных ССЗ, преимущественно по отцовской линии, наблюдался чаще у мужчин с АГ и генотипом DD в сравнении с мужчинами с АГ и генотипами II/ ID полиморфизма I/D гена *ACE*.

Литература / References

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
2. ВОЗ. Глобальное резюме по гипертонии. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Женева; 2013:40. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva, 2013:40 (In Russ.).
3. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016. Минск: Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2017:247. Prevalence of risk factors of noninfectious diseases in Republic of Belarus. STEPS 2016. Minsk: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2017:247 (In Russ.).
4. Nakai K., Itoh C., Miura Y., Hotta K., Musha T., Itoh T. et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*. 1994;90(5):2199–2202. DOI: 10.1161/01.CIR.90.5.2199.
5. Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C., Corvol P., Cambien F. et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(1):197–205.
6. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*. 1990;86(4):1343–1346. DOI: 10.1172/JCI114844.
7. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., Petrov V., Saavedra A.P., Soubrier F. et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J. Hypertens*. 1997;15(12):1579–1592. DOI: 10.1097/00004872-199715120-00059.
8. Jeunemaitre X., Lifton R.P., Hunt S.C., Williams R.R., Lalouel J.M. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nature Genetics*. 1992;1(1):72–75. DOI: 10.1038/ng0492-72.
9. Schmidt S., van Hooft I.M., Grobbee D.E., Ganten D., Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J. Hypertens.* 1993;11:345–348.
10. Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1634–1638. DOI: 10.1056/NEJM199406093302302.
11. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(6):2622–2628. DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2622.
12. Castellano M., Glorioso N., Cusi D., Sarzani R., Fabris B., Opocher G. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER project. *J. Hypertens.*2003;21(10):1853–1860. DOI: 10.1097/01.hjh.0000084774.37215.d5.
13. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Olszanecka A., Kieć-Wilk B., Dembińska-Kieć A. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Kardiol. Pol.* 2004;61(7):1–11.
14. Fornage M., Amos C.I., Kardia S., Sing C.F., Turner S.T., Boerwinkle E. Variations in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation.* 1998;97:1773–1779.
15. Kario K., Hoshide S., Umeda Y., Sato Y., Ikeda U., Nishiuma S. et al. Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genotypes, and day and night blood pressures in elderly Japanese hypertensives. *Hypertens. Res*. 1999;22:95–103.
16. Giner V., Poch E., Bragulat E., Oriola J., Gonzalez D., Coca A. et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:512–517. DOI: 10.1161/01.hyp.35.1.512.

17. Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E., Soomers F.L., Vlietinck R.F., de Leeuw P.W. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocates Study. *J. Hypertens.* 2003;21(1):81–86. DOI: 10.1097/00004872-200301000-00017.
18. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., Borges S., Freitas A.I., Guerra G. et al. Genetic polymorphisms associated with the onset of arterial hypertension in a Portuguese population. *Acta Medica* Portuguese. 2018;31(10):542–550. DOI: 10.20344/amp.9184.
19. Sakuma T., Hirata R.D., Hirata M.H. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. *J. Clin. Lab. Anal*. 2004;18(6):309–316. DOI: 10.1002/jcla.20044.
20. Sun F., He N., Zhang K., Wu N., Zhao J., Qiu C. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Journal Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;40(1):32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.
21. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., Мулерова Т.А., Воропаева Е.Н., Максимов В.Н. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертонии в двух национальных когортах Горной Шории. *Терапевтический архив.* 2017;9:68–77.
Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Artamonova G.V., Mulerova T.A., Voropayeva E.N., Maximov V.N. et al. Genetic determinants of an arterial hypertension in two national cohorts of Gornaya Shoriya. *Terapeutic* A*rchive.* 2017;89(9):68–77 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789968–77.
22. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G., Rao V.S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;97(18):1766–1772.
23. Gesang L., Liu G., Cen W., Qiu C., Zhuoma C., Zhuang L. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and its association with essential hypertension in a Tibetan population. *Hypertens. Res.* 2002;25(3):481–485.
24. Dhanachandra Singh Kh., Jajodia A., Kaur H., Kukreti R., Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *BioMed Research International.* 2014;538053:10. DOI: 10.1155/2014/538053.
25. Higaki J., Baba S., Katsuya T., Sato N., Ishikawa K., Mannami T. et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. *Circulation.* 2000;101(17):2060–2065. DOI: 10.1161/01.cir.101.17.2060.
26. Simonyte S., Kuciene R., Medzioniene J., Dulskiene V., Lesauskaite V. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Medical Genetics.* 2017;18:100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z.
27. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Э.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. Российский кардиологический журнал. 2014;1(114): 77–81.
Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Panova N.V., Serebryakova V.N., Komarova E.E., Afanasiev S.A. et al. I/D polymorphism of angiotensine converting enzyme in CHD patients of different age and gender. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;1(114):77–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-77-81.
28. Lin C., Yang H.Y., Wu C.C., Lee H.S., Lin Y.F., Lu K.C. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes high risk for chronic kidney disease in Asian male with hypertension-a meta-regression analysis of 98 observational studies. *PLoS One*. 2014;9(1):e87604. DOI: 10.1371/journal.pone.0087604.
29. Hilliard L.M., Sampson A.K., Brown R.D., Denton K.M. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Cur. Hypertens. Rep.* 2013;15(1):71–79. DOI: 10.1007/s11906-012-0319-y.
30. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J., van den Meiracker A.H., Danser A.H. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015;116(6):960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
31. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Yandle T.G., Frampton C.M., Richards A.M., Nicholls M.G. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(5):729–736. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02927-3.
32. You F.J., Shen D.M. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease:an updated meta-analysis. *Gene. Mol. Res.* 2016;15(1):15017194. DOI: 10.4238/gmr.15017194.
33. Hmimech W., Idrissi H.H., Diakite B., Korchi F., Baghdadi D., Tahri Joutey Hassani Idrissi H. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. *BMC Res. Notes*. 2017;10(1):763. DOI: 10.1186/s13104-017-3039-1.
34. Miao H.W., Gong H. Association of ACE insertion or deletion polymorphisms with the risk of coronary restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):844–850. DOI: 10.1177/1470320315588233.
35. Chen Y., Dong S., He M., Qi T., Zhu W. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of myocardial infarction in an updated meta-analysis based on 34993 participants. *Gene*. 2013;522(2):196–205. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.076.
36. Yuan H., Wang X., Xia Q., Ge P., Wang X., Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. *Int. J. Neurosci.* 2016;126(6):488–498. DOI: 10.3109/00207454.2015.1036421.

Информация о вкладе авторов

Павлова О.С. – разработка концепции, дизайна, курация пациентов, интерпретация данных, написание статьи.

Огурцова С.Э. – анализ и интерпретация данных.

Ливенцева М.М. – курация пациентов, подбор научного материала, проверка содержания.

Лакотко Т.Г. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных.

Коробко И.Ю. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов, проверка содержания.

Шишко В.И. – подготовка научного материала, обоснование рукописи.

Мрочек А.Г. – руководство научной темой статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Pavlova O.S. – development of the concept and design, case management, data interpretation, and writing the article.

Ogurtsova S.E. – data analysis and interpretation.

Liventseva M.M. – case management, selection of research materials, and revision of the content.

Lakotko T.H. – case management and primary data collection for database.

Korobko I. Y. – case management, primary data collection for database, and review of the content.

Shyshko V.I. – preparation of research materials and support of the manuscript.

Mrochek A.G. – supervision of the research and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Павлова Ольга Степановна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-1397-0108.

E-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com.

Information about the authors

Olga S. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-1397-0108.

E-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com.

Огурцова Светлана Эдуардовна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. ORCID 0000-0003-2612-1823.
E-mail: svetaogurtsova2011@mail.ru.

Ливенцева Мария Михайловна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-6398-7063.
E-mail: mari.mml@mail.ru.

Лакотко Татьяна Георгиевна, канд. мед. наук, старший преподаватель 2-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5545-3486.
E-mail: laktan@mail.ru.

Коробко Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0001-9715-0475.
E-mail: lab.hypertension@yandex.by.

Виталий Иосифович Шишко, канд. мед. наук, доцент, проректор по лечебной работе, Гродненский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-8244-2747.
E-mail: vshyshko@mail.ru.

Мрочек Александр Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология». ORCID 0000-0002-2484-1723.
E-mail: director@cardio.by.

Павлова Ольга Степановна, e-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com.

Svetlana E. Ogurtsova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Pharmacogenetics, Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2612-1823.
E-mail: svetaogurtsova2011@mail.ru.

Maria M. Liventseva, Cand. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-6398-7063.
E-mail: mari.mml@mail.ru.

Tatiana H. Lakotko, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, 2nd Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University. ORCID 0000-0001-5545-3486.
E-mail: laktan@mail.ru.

Irina Y. Korobko, Cand. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0001-9715-0475.
E-mail: lab.hypertension@yandex.by.

Vitaliy I. Shyshko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Clinical Work of the Grodno State Medical University. ORCID 0000-0002-8244-2747.
E-mail: vshyshko@mail.ru.

Alexander G. Mrochek, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Belarusian National Academy of Sciences, Director of the Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology». ORCID 0000-0002-2484-1723.
E-mail: director@cardio.by.

Olga S. Pavlova, e-mail: olga.s_pavlova@yahoo.com.

Поступила 16.05.2019
Received May 16, 2019