

# Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС

Л.О. Минушкина<sup>1</sup>, В.А. Бражник<sup>1,2</sup>, Н.Д. Селезнева<sup>1,2</sup>, О.С. Чумакова<sup>1</sup>, М.А. Евдокимова<sup>1</sup>, Р.Р. Гулиев<sup>3</sup>, Г.И. Спешиков<sup>4</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» г. Москвы,

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва,

<sup>4</sup>Геномная лаборатория ООО "РидСенс", Москва

## Left ventricular hypertrophy of arterial hypertension in patients with CHD is associated with polymorphism of the tumor necrosis factor gene

L.O. Minushkina<sup>1</sup>, V.A. Brazhnik<sup>1,2</sup>, N.D. Selezneva<sup>1,2</sup>, O.S. Chumakova<sup>1</sup>, M.A. Evdokimova<sup>1</sup>, R.R. Guliev<sup>3</sup>, G.I. Sheshikov<sup>4</sup>, D.A. Zateyshchikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Institute of Biochemical Physics N.M. Emanuel Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,

<sup>4</sup>Genome Center "ReadSense", Russia

### Аннотация

Целью исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G (-308)A гена фактора некроза опухоли альфа (TNF) со структурой и функцией миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Больные отобраны для исследования из числа включенных в наблюдательные программы ОРАКУЛ I и II (ORACLE - Observation after Acute Coronary syndrome for development of treatment options). Обследовано 875 больных с АГ, средний возраст  $62,7 \pm 12,57$  года [531 мужчина (60,8%) и 344 женщины (39,2%)]. В обследованной группе было 137 (15,8%) больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, 645 (73,7%) имевших в анамнезе ИБС до включения в исследование, 78 (9,0%) перенесли инсульт, 519 (59,3%) имели АГ 3-й степени тяжести. Распределение частот аллелей и генотипов гена TNF [AA – 7 больных (0,7%), генотип AG – 237 больных (27,1%), генотип GG – 631 больной (72,1%)] отличалось от ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа: хи-квадрат 9,87,  $p < 0,005$ . У больных с ГЛЖ достоверно ниже оказалась частота генотипа GG, аллеля G и выше частота аллеля A гена TNF. Носители аллеля A в гомо- и гетерозиготном состоянии имели больший ИММЛЖ, более низкую фракцию выброса левого желудочка и соотношение пиковых скоростей E и A. При многофакторном регрессионном анализе независимо связанными с увеличением ИММЛЖ оказались мужской пол, уровень систолического давления, возраст больных и наличие в генотипе аллеля A гена TNF.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, фактор некроза опухоли, ген, полиморфизм.

### Abstract

The aim of the study was to study the possible association of the polymorphic variant G (-308) A of the tumor necrosis factor alpha (TNF) gene with the structure and function of the myocardium in patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). Patients were selected for the study from those included in the observation programs of ORACLE I and II (ORACLE - Observation after Acute Coronary syndrome for development of treatment options). A total of 875 patients with hypertension were examined, with an average age of  $62.7 \pm 12.57$  years (531 men (60.8%) and 344 women (39.2%)).

In the examined group, there were 137 (15.8%) patients suffering from type 2 diabetes mellitus, 645 (73.7%) with a history of coronary artery disease before inclusion in the study, 78 (9.0%) suffered a stroke, 519 (59.3%) had hypertension of 3 severities. The frequency distribution of alleles and genotypes of the TNF gene (AA - 7 patients (0.7%), AG genotype - 237 patients (27.1%), GG genotype - 631 patients (72.1%) differed from those expected by Hardy-Weinberg equation by reducing the frequency of the rare homozygous genotype: chi-square 9.87,  $p < 0.005$ . In patients with LVH, the frequency of the GG genotype, allele G and the frequency of allele A of the TNF gene were significantly lower. Allele A carriers in the homo- and heterozygous state had a greater LVMI, a lower left ventricular ejection fraction, and a ratio of peak rates E and A. In a multifactorial regression analysis, the male gender, the level of systolic pressure, the age of patients, and the presence of genotype allele A of the TNF gene.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, tumor necrosis factor, gene, polymorphism.

*Ссылка для цитирования: Минушкина Л.О., Бражник В.А., Селезнева Н.Д., Чумакова О.С., Евдокимова М.А., Гулиев Р.Р., Спешиков Г.И., Затейщиков Д.А. Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 69-74.*

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО) — один из провоспалительных цитокинов, не только участвующий в регуляции процессов воспаления, но и влияющий на формирование инсулинорезистентности, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и активацию факторов роста. Показано, что повышение уровня фактора некроза опухоли ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. Известно, что этот фактор ассоциирован не только с формированием иммунного ответа, но и с развитием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, нарушений коагуляции. Найдены экспериментальные подтверждения участия фактора некроза опухоли альфа в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у животных [1]. При этом ГЛЖ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов. Это определяет интерес к патогенетическим механизмам развития ГЛЖ, в частности связанным и с активацией системы воспаления. Экспрессия ФНО в значительной мере определяется генетическими факторами, одним из вариантов которых является полиморфизм G(-308)A, локализующийся в области промотора гена.

В связи с этим целью нашего исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G(-308)A гена фактора некроза опухоли альфа (TNF) со структурой и функцией миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Материалы и методы

Больные отобраны для исследования из числа включенных в наблюдательные программы ОРАКУЛ (ORACLE - Observation after Acute Coronary syndrome for development of treatment options) - регистры ОРАКУЛ I (2004-2009 гг.) и ОРАКУЛ II (2014-2018 гг.). Всего в исследованиях наблюдалось 2695 больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома. Для оценки ассоциации параметров структуры и функции миокарда с полиморфизмом гена TNF были отобраны 875 больных с АГ, которым проведено эхокардиографическое исследование, а также не переносившие крупноочаговый инфаркт миокарда и не имеющие клапанных пороков сердца. Средний возраст составил  $62,7 \pm 12,57$  года, мужчин — 531 (60,8%), у женщин — 344 (39,2%). 137 (15,8%) больных страдали сахарным диабетом 2-го типа, у 645 (73,7%) в анамнезе имелась ИБС до включения в исследования, 78 (9,0%) перенесли инсульт, 519 (59,3%) имели АГ 3-й степени тяжести.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании в М-режиме на уровне хорд митрально-

го клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца определяли конечный диастолический (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek, 1977 [2]:

$$1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6.$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (Корнельский критерий: верхней границей нормы считали  $115 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $95 \text{ г/м}^2$  для женщин).

Глобальную диастолическую функцию левого желудочка оценивали по трансмитральному кровотоку с применением импульсно-волновой доплер-эхокардиографии из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего ( $E_{\max}$ ) наполнения ЛЖ, максимальную скорость позднего ( $A_{\max}$ ) наполнения ЛЖ, их отношения E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ.

Определение аллелей и генотипов гена TNF проводили с помощью ПЦР. В работе использовали 2.5x реакционную смесь для ПЦР-РВ, содержащую SynTaq ДНК-полимеразу с ингибирующими активность фермента антителами (ЗАО "Синтол", Москва). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО "Евроген" (Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных методом экстракции смесью фенола и хлороформа после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия. Идентификацию аллелей полиморфных маркеров проводили с помощью гибридационно-флюоресцентного анализа (TaqMan® анализ) на амплификаторе в режиме реального времени Bio-Rad CFX96 C1000 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 2.5x реакционная смесь для ПЦР-РВ, 4 пкмоль каждого праймера и зонда, 25 нг геномной ДНК.

Условия амплификации фрагмента ДНК: предварительная денатурация  $95^\circ\text{C}/2 \text{ мин}$ ,  $95^\circ\text{C}/10 \text{ с}$ ,  $60^\circ\text{C}/60 \text{ с}$  — 40 циклов. Состав праймеров и зондов представлен в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 23.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных па-

Таблица 1

Использованные праймеры и зонды

Праймер	Аллель	Последовательность
Прямой	-	TGGAAGTTAGAAGGAAACAGAC
Обратный	-	ACACAAGCATCAAGGATACC
Зонд 1	G	FAM-CCGTCCCCATGCCC-BHQ1
Зонд 2	A	HEX-CCGTCTCATGCCC-BHQ1

раметров соответствовало нормальному, для анализа применяли параметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Для оценки достоверности различия средних использовали *t*-тест. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi_2$  Пирсона. Для оценки независимости влияния различных факторов на гипертрофию миокарда использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ) и рассчитывалась с помощью программного калькулятора Ген Эксперт.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов гена TNF [AA – 7 больных (0,7%), генотип AG – 237 больных (27,1%), генотип GG – 631 больной (72,1%)] отличалось от ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа: хи-квадрат

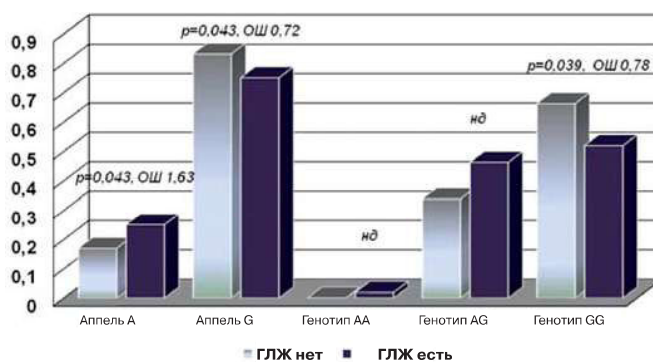


Рисунок. Распределение частот генотипов гена TNF у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ. ФНО – фактор некроза опухоли альфа ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

9,87,  $p < 0,005$ . Распределение частот аллелей и генотипов в группах больных с ГЛЖ и без нее представлено на рисунке. У больных с ГЛЖ достоверно ниже оказалась частота генотипа GG, аллеля G и выше – частота аллеля A гена TNF.

Всего в обследованной группе ГЛЖ имелась у 400 больных. В этой группе было больше мужчин. Пациенты с ГЛЖ оказались старше по возрасту, имели более высокий уровень систолического артериального давления (АД), чаще регистрировалась недостаточность кровообращения. У больных с ГЛЖ отмечался более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Носители аллеля А в гомо- и гетерозиготном состоянии имели больший ИММЛЖ, более низкую фракцию выброса левого желудочка и соотношение пиковых скоростей E и A (табл. 3). Таким образом, носительство аллеля А в гетеро- и гомозиготном состоянии ассоциировалось с гипертрофией миокарда левого желудочка, а также с формированием диастолической дисфункции левого желудочка и снижением сократимости миокарда.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия у них ГЛЖ

Параметры	Больные без ГЛЖ (n=475)	Больные с ГЛЖ (n=400)	P
Пол муж/жен	278/197 (58/41%)	253/147 (67/33%)	0,046
Возраст, годы	58,2 ± 1,35	64,8 ± 1,02	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	66 (14,1)	71 (17,8)	нд
Длительность ГБ, годы	13,1 ± 1,29	13,3 ± 1,09	нд
ИМТ, кг/м²	28,7 ± 0,47	28,3 ± 0,33	нд
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	184,1 ± 3,3	195,3 ± 2,86	0,01
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	103,5 ± 2,17	108,1 ± 1,45	нд
Недостаточность кровообращения, n (%)	197 (42%)	227 (52%)	0,001
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м²	64,8 ± 16,79	60,9 ± 18,78	0,005

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГБ-гипертоническая болезнь; АД- артериальное давление; СКФ-скорость клубочковой фильтрации.

Параметры структуры и функции миокарда левого желудочка у больных с разными генотипами полиморфного маркера G(-308)A гена TNF

Параметры	Генотип GG	Генотип GA	Генотип AA	p
ТМЖП, мм	12,13±2,478	11,49±5,187	13,14±7,714	нд
ТЗСЛЖ, мм	10,88±1,512	11,07±5,095	11,57±4,434	нд
КДР ЛЖ, мм	47,25±4,528	49,55±7,575	50,14±9,139	нд
Диаметр корня аорты, мм	25,87±6,756	28,00±6,565	27,50±6,164	0,037
Диаметр ЛП, мм	38,84±6,119	38,60±5,532	37,50±6,547	нд
ФВ ЛЖ, %	62,67±10,619	58,00±11,650	56,55±11,848	0,001
ММЛЖ, г	253,1±59,237	259,3±82,76	270,9±93,19	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	131,35±31,079	139,74±53,514	151,65±41,313	0,020
E <sub>max</sub> , м/с	89,10±3,618	71,96±2,114	55,86±17,582	0,021
A <sub>max</sub> , м/с	76,91±2,2025	77,26±5,122	57,86±10,447	нд
Соотношение E/A	1,36±0,927	1,04±0,554	0,99±0,356	0,013

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Учитывая различия в основных клинических характеристиках групп больных с ГЛЖ и без нее, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ ассоциации клинических факторов и генотипа гена TNF с развитием ГЛЖ (табл. 4). Для включения в регрессионный анализ протяженные факторы (возраст и уровень САД) были преобразованы в дискретные. По возрасту больные разбиты на 2 группы по медиане показателя (60 лет). По максимальному уровню АД больные разбиты на группы по уровню, соответствующему АГ 3-й степени (выше и ниже 180 мм рт.ст.). При многофакторном регрессионном анализе независимо связанными с увеличением ИММЛЖ оказались мужской пол, уровень систолического давления, возраст больных и наличие в генотипе аллеля А гена TNF.

Возможная ассоциация между активацией процессов воспаления и формированием гипертрофии

миокарда активно обсуждается в литературе. Вовлечение ФНО в процесс формирования гипертрофии миокарда подтверждается рядом клинических и экспериментальных данных. В исследовании, включавшем 764 больных с АГ, было показано, что уровни ФНО и ИЛ-6 являются более значимыми предикторами развития концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии левого желудочка, чем гемодинамические факторы и уровень систолического артериального давления в частности. При этом уровень АД в большей степени определял увеличение массы миокарда [3]. У больных с гипертрофической кардиопатией регистрируется достоверно более высокий уровень фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и сывороточно-го амилоида Р по сравнению с сопоставимым здоровым контролем. При этом у больных с локальным фиброзом миокарда выше уровень интерлей-

Таблица 4

Регрессионный анализ независимости ассоциации клинических факторов с ГЛЖ у больных с А

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p
Мужской пол	2,28[1,66-3,13]	0,001	1,54 [1,02–2,03]	0,048
Возраст старше 60 лет	2,62[1,92-3,59]	0,001	1,71 [1,34–2,28]	0,01
САД > 180 мм рт. ст.	2,20[1,57-3,07]	0,002	1,86 [1,22–2,64]	0,002
Недостаточность кровообращения	2,44[1,81-3,30]	0,001	1,76[0,96-2,58]	0,053
СКФ (MDRD) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,76[1,03-2,28]	0,039	1,12[0,86-2,48]	0,086
Носительство аллеля А полиморфного маркера А(-308)G гена TNF	2,36[1,09-4,93]	0,005	1,97 [1,12–2,89]	0,003

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертония; САД — систолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

кинов 1 и 4, а также матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует о разных механизмах развития этих заболеваний [4]. В группе пациентов с болезнью Фабри, с наличием значительного повышения уровня ФНО, экспрессии рецепторов ФНО была показана ассоциация уровня этих маркеров с выраженностью гипертрофии миокарда и формированием диастолической дисфункции миокарда, а также с повышением уровня ВПР и клинической картиной сердечной недостаточности [5].

В экспериментах на мышах было показано, что повышение экспрессии ФНО и его рецепторов может быть триггером формирования гипертрофической кардиопатии и гипертрофии миокарда при аортальном стенозе [6]. Также на экспериментальных животных была показана сильная ассоциация между уровнем циркулирующего ФНО и активацией процессов фиброза миокарда и почек у животных с повышенным АД [7].

Ассоциацию между развитием гипертрофии миокарда и повышением уровня фактора некроза опухоли объясняют тем, что ФНО усиливает воздействие ангиотензина II на экспрессию различных факторов роста. Этот механизм опосредуется наличием общего сигнального пути для ФНО и ангиотензина II. Этот сигнальный путь также связан с механизмами антиоксидантной защиты и включает в себя митоген-активируемую протеинкиназу, трансформирующий фактор роста бета 1 и ядерный фактор каппа-В. (MAPK/TGF- $\beta$ /NF- $\kappa$ B). Подобный механизм взаимодействия ФНО и РААС недавно был подтвержден в экспериментах на животных [8].

В нашем исследовании мы не оценивали плазменный уровень ФНО, но использовали генетический маркер в гене TNF, ассоциированный с изменением экспрессии фактора.

Ген TNF картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Одним из наиболее интересных полиморфных вариантов гена является замена G(-308)A, локализуемая в промотере гена. Показаны ассоциации редкого аллеля А этого полиморфного варианта с бронхиальной астмой, псориатическим артритом и системной красной волчанкой [9–11].

Есть достаточно много данных об ассоциации полиморфного маркера G(-308)A с риском коронарных осложнений [12]. Подобные данные были получены в том числе и нашей группой в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ОРАКУЛ [13]. Мы изучали также ассоциацию между полиморфизмом этого гена и изменениями миокарда у больных с аортальным стенозом, однако ассоциации не выявлено [14].

В литературе есть данные об ассоциации аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена TNF

с развитием гестационной гипертензии и преэклампсии, полученные на группе из 1623 беременных [15]. Интересны также данные об ассоциации аллеля А с уровнем систолического артериального давления и уровнем инсулина плазмы крови у больных с метаболическим синдромом, полученные в метаанализе, включающем более 800 больных [16]. Есть данные и об ассоциации носительства аллеля А с риском развития диабетической нефропатии [17].

В нашем исследовании мы впервые показали ассоциацию аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена TNF с развитием гипертрофии миокарда у больных с артериальной гипертензией и формированием диастолической и систолической дисфункции миокарда. Эти данные подтверждают возможную роль сигнального пути ФНО в формировании изменений миокарда и создают предпосылки для дальнейших исследований.

### Литература

1. Jaffr F, Callebert J, Sarre A, Etienne N, Nebigil CG, Launay JM. Involvement of the serotonin5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation: control of interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha cytokine production by ventricular fibroblasts. *Circulation*. 2004; 110(8): 969-974.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation*. 1977; 55: 613-618.
3. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E et al. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodeling. *Int. J. Cardiol*. 2019; 274: 342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.059.
4. Fang L, Ellims AH, Beale AL, Taylor AJ, Murphy A, Dart AM. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Transl. Res*. 2017; 9(11): 5063-5073.
5. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart. Assoc*. 2018; 7(21): e009098. doi: 10.1161/JAHA.118.009098.
6. Sung PH, Chua S, Chen KH, Sun CK, Li YC, Huang CR et al. Role of double knockdown of tPA and MMP-9 on regulating the left ventricular function and remodeling followed by transverse aortic constriction-induced hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Am. J. Transl. Res*. 2018; 10(9): 2781-2795.
7. Dionisio LM, Luvizoto MJ, Gribner C, Carneiro D, Carvalho V, Robes F et al. Biomarkers of cardio-renal syndrome in uremic cardiomyopathy animal model. *J. Bras. Nefrol*. 2018; 40(2): 105-111. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3878.
8. Sriramula S, Francis J. Tumor Necrosis Factor - Alpha Is Essential for Angiotensin II-Induced Ventricular Remodeling: Role for Oxidative Stress. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138372. doi:10.1371/journal.pone.0138372.
9. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet*. 2006; 51: 677-685.
10. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis. Rheum*. 2003; 48: 1408-1413.

11. Lee YH, Harley JB, Nath S.K. Meta-analysis of TNF alpha promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J. Hum. Genet.* 2006; 14: 364-371.
12. Kazemi E, Jamialahmadi K, Avan A, Mirhafez SR, Mohiti J, Pirhoushiaran M et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism with coronary artery diseases: An evidence-based study. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018;32(1). doi: 10.1002/jcla.22153.1
13. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Рогожина А.А., Евдокимова М.А. и др. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(10): 22-27. [Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O., Zubova E.A., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A. et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(10): 22-27. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
14. Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н., Волошина Н.М., Бровкин А.Н., Никитин А.Г. и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 1: 24-31. [Tipteva T.A., Chumakova O.S., Brovkin A.N., Nikitin A.G., Nosikov V.V., Zateyshchikov D.A. Single-nucleotide polymorphism C(-592)A of interleukin-10 gene is associated with calcific aortic valve stenosis. *Kremlin Medicine Journal.* 2017; 1: 24-31. In Russian].
15. Chen YP, Pfab T, Slowinski T, Richter CM, Godes M, Hocher B. Impact of genetic variation of tumor necrosis factor- $\alpha$  on gestational hypertension. *Chin. Med. J. (Engl).* 2006 May 5; 119(9): 719-724.
16. Sookoian SC, González C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2005; 13(12):2122-2131.
17. Lee SH, Lee TW, Ihm CG, Kim MJ, Woo JT, Chung JH. Genetics of diabetic nephropathy in type 2 DM: candidate gene analysis for the pathogenic role of inflammation. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10 Suppl: 32-36.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Мишушкина Лариса Олеговна /Minushkina Larisa  
minushkina@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует