Москаленко М.И.[1], Пономаренко И.В.[1],
Миланова С.Н.[2], Верзилина И.Н.[1], Ефремова О.А.[1], Полоников А.В.[3]

[1] ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

[2] ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

[3] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

Полиморфный локус rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием артериальной гипертонии у мужчин

Цель	Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие артериальной гипертонии (АГ) у мужчин Центрально-Черноземного региона России.
Материалы и методы	Обследован 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Анализ 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) цитокинов проводился с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при помощи TagMan зондов. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения STATISTICA (v.10.0) и PLINK (v.1.06). Регуляторный потенциал ОНП анализировался с использованием сервиса HaploReg, v.4.1 (http://archive.broadinstitute.org).
Результаты	Выявлено, что полиморфный локус rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной (отношение шансов (ОШ) =0,33, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,18–0,61, p_{perm}=0,0004) и аддитивной (ОШ=0,50, 95% ДИ: 0,34–0,74, pperm=0,0006) генетических моделях и оказывает протективный эффект при развитии заболевания. Показано, что ОНП rs1061624 гена *TNFR2* имеет регуляторное значение – располагается в участках ДНК, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1, и сайтах связывания с транскрипционными факторами и гистонами, маркирующими энхансеры и промоторы в различных органах и тканях.
Заключение	Генетический полиморфизм rs1061624 *TNFR2* вовлечен в формирование АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

Ключевые слова	Артериальная гипертония; гены цитокинов; однонуклеотидный полиморфизм
Для цитирования	Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Milanova S.N., Verzilina I.N., Efremova O.A., Polonikov A.V. Polymorphic locus rs1061624 of the *TNFR2* gene is associated with the development of arterial hypertension in males. Kardiologiia. 2020;60(8):78–83. [Russian: Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Миланова С.Н., Верзилина И.Н., Ефремова О.А., Полоников А.В. Полиморфный локус rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием артериальной гипертонии у мужчин. Кардиология. 2020;60(8):78–83]

Автор для переписки	Москаленко Мария Ивановна. E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертония (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, в результате осложнений которого в мире ежегодно погибают более 9,4 млн. человек. В общей популяции повышенные значения артериального давления (АД) зарегистрированы у 1,13 млрд. человек, из них 52,8% – мужчины [1].

Точные молекулярные механизмы АГ до конца не изучены, однако последние данные свидетельствуют о важной роли в патогенезе этого заболевания неспецифического воспаления [2, 3]. Установлено, что в инициации и развитии воспаления сосудистой стенки участвует эндотелий, в то же время воспалительный каскад отрицательно влияет на эндотелий-зависимые процессы и механические свойства артерий [4]. Процесс воспаления неизменно сопровождается активной продукцией медиаторов воспаления, в частности, цитокинов [5]. Цитокины – это обширная группа низкомолекулярных белков, регулирующих воспаление, ангиогенез, неспецифические защитные реакции организма, а также индуцирующих процессы роста и дифференцировки клеток и регенерации тканей [6].

Ранее проведенные исследования демонстрируют вовлеченность полиморфных локусов генов цитокинов в развитие АГ и ее осложнений [7–10], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы

В исследование включен 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Мужчи-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n996

ны включались в исследование после подтверждения диагноза «артериальная гипертония» при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с рекомендациями [11]. Критериями включения в группу пациентов с АГ были систолическое АД (САД) ≥140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥90 мм рт.ст.; отсутствие у пациента симптоматических гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критериями включения в контрольную группу были САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст., отсутствие у мужчины метаболического синдрома, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В исследование включались мужчины русской национальности, уроженцы Центрально-Черноземного региона России, не состоящие между собой в родстве. Группы больных и контроля формировались с 2013 по 2016 г. на базе кардиологического отделения ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст пациентов с АГ составил 57,60±8,36 лет, здоровых мужчин – 57,54±9,73 лет и был сопоставим по U-критерию Манна-Уитни (p=0,86). Клиническая характеристика обследованных групп была представлена нами ранее [12]. Следует отметить, что среди мужчин с АГ, включенных в исследование, у 145 (25,71%) в анамнезе ишемический инсульт, у 24 (4,25%) инфаркт миокарда, у 69 (12,23%) ишемическая болезнь сердца. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение исследования получено от всех участников.

Всем индивидуумам, включенным в исследование, проводилась оценка генотипов по восьми локусам генов цитокинов – rs1061624 *TNFR2*, rs909253 *TNFβ*, rs1800629 *TNFα*, rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGFβ-1*. Отбор полиморфных локусов производили на основании их существенного регуляторного потенциала и влияния на уровень экспрессии генов (http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php).

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Полиморфные маркеры цитокинов анализировались с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad, USA) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия). При регенотипировании 5% образцов, случайным образом выбранных из исследуемых выборок больных и контроля, наблюдалась 100%-я воспроизводимость. Оценка соответствия распределения частот генотипов и аллелей равновесию Харди–Вайнберга проводилась при помощи χ^2-критерия. Частоты генотипов и аллелей в обследуемых группах анализировались в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в программе «STATISTICA for Windows 10.0». Для коррекции количества анализируемых ОНП вводилась поправка Бонферрони, равная 8, после чего статистически значимым считался pbonf ≤0,006. Характер ассоциаций полиморфных вариантов с развитием АГ оценивался с использованием показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Анализ ассоциаций ОНП с развитием АГ методом логистического регрессионного анализа проводился в рамках трех генетических моделей (доминантной, рецессивной, аддитивной) с использованием программы Plink 1.06 (http://pngu.mgh.harvard.edu/Èpurcell/plink). Для минимизации ошибок 1-го рода проводили адаптивный пермутационный тест, за статистически значимый уровень принимали pperm ≤0,05. Анализ мощности ассоциаций для генетических моделей проводился при помощи калькулятора генетической мощности Quanto v.1.2.4 (http://biostats.usc.edu/Quanto.html) с применением двухстороннего критерия, с учетом распространения АГ среди взрослого населения РФ (40%) и вероятности ошибки 1-го рода 5% (α=0,05). Анализ регуляторного потенциала полиморфных локусов цитокинов проводился в программе HaploReg (v4.1) (http://archive.brodinstitute.org/haploreg.php).

Результаты и обсуждение

Для всех проанализированных полиморфных локусов цитокинов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (p>0,05). Часто́ты аллелей по ОНП генов цитокинов у пациентов с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 1, значимые различия установлены для rs1061624 *TNFR2* и rs909253 *TNFβ*.

Обнаружено, что с развитием АГ у мужчин ассоциированы аллель A (ОШ=0,73) и генотипы AA (ОШ=0,65), GG (ОШ=1,51) полиморфного локуса rs1061624, а также аллель G (ОШ=0,79) и генотипы AG (ОШ=0,71), AA (ОШ=1,43) локуса rs909253 (p<0,05). Однако после поправки на множественные сравнения (pbonf ≤0,006) различия оставались значимыми только для аллеля A rs1061624 гена *TNFR2*, который выступает протективным фактором при развитии заболевания (ОШ<1). Анализ связи локусов rs1800629 *TNFα*, rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGFβ-1* с АГ у мужчин ассоциаций не показал.

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов у мужчин в зависимости от наличия артериальной гипертонии (n=821)

Полиморфный локус	Аллели, генотипы	Мужчины с АГ (n=564)	Мужчины без АГ (n=257)	ОШ (95% ДИ) χ2, p
rs1061624 *TNFR2*	A	42,86%	50,59%	0,73 (0,59–0,90); χ^2 =8,47, p=0,004*
	GG	32,14%	23,83%	1,51 (1,07–2,15); χ^2 =5,44, p=0,02*
	AG	50,00%	51,17%	0,95 (0,70–1,30); χ^2 =0,06, p=0,81
	AA	17,86%	25,00%	0,65 (0,45–0,95); χ^2 =5,15, p=0,02*
rs909253 *TNFβ*	G	26,02%	30,86%	0,79 (0,63–0,99); χ^2 =4,12, p=0,04*
	AA	56,16%	47,26%	1,43 (1,05–1,94); χ^2 =5,22, p=0,02*
	AG	35,65%	43,76%	0,71 (0,52–0,71); χ^2 =4,55, p=0,03*
	GG	8,19%	8,98%	0,91 (0,52–1,58); χ^2 =0,06, p=0,81
rs1800629 *TNFα*	A	13,03%	13,09%	0,99 (0,73–1,35); χ^2 =0,01, p=0,99
	GG	75,89%	75,78%	1,01 (0,70–1,44); χ^2 =0,01, p=0,99
	AG	22,16%	22,27%	0,99 (0,69–1,43); χ^2 =0,01, p=0,99
	AA	1,95%	1,95%	0,99 (0,32–3,33); χ^2 =0,01, p=0,99
rs833061 *VEGFA*	T	46,80%	44,90%	1,19 (0,87–1,33); χ^2 =0,51, p=0,47
	CC	30,02%	30,20%	0,99 (0,71–1,39); χ^2 =0,01, p=0,99
	CT	46,36%	49,80%	0,87 (0,64–1,18); χ^2 =0,70, p=0,40
	TT	23,62%	20,00%	1,24 (0,85–1,81); χ^2 =1,12, p=0,29
rs2981582 *FGFR-2*	C	35,68%	33,27%	1,11 (0,89–1,39); χ^2 =0,89, p=0,34
	TT	40,57%	46,46%	0,79 (0,58–1,07); χ^2 =2,25, p=0,14
	CT	47,51%	40,55%	1,33 (0,97–1,81); χ^2 =3,14, p=0,08
	CC	11,92%	12,99%	0,91 (0,57–1,45); χ^2 =0,10, p=0,75
rs767455 *TNFR1*	G	49,90%	49,98%	0,98 (0,84–1,28); χ^2 =0,13, p=0,71
	AA	24,37%	22,66%	1,04 (0,72–1,51); χ^2 =0,02, p=0,88
	AG	51,25%	52,73%	0,94 (0,69–1,28); χ^2 =0,10, p=0,75
	GG	24,38%	24,61%	0,98 (0,69–1,41); χ^2 =0,01, p=0,99
rs6214 *IGF-1*	A	37,41%	39,13%	0,92 (0,75–1,15); χ^2 =0,44, p=0,51
	GG	39,46%	35,58%	1,18 (0,86–1,63); χ^2 =0,96, p=0,33
	AG	46,25%	50,59%	0,84 (0,62–1,14); χ^2 =1,15, p=0,28
	AA	14,29%	13,83%	1,04 (0,66–1,63); χ^2 =0,01, p=0,95
rs1800469 *TGFβ-1*	T	34,94%	34,45%	1,02 (0,82–1,27); χ^2 =0,04, p=0,85
	CC	44,74%	43,31%	1,06 (0,78–1,44); χ^2 =0,09, p=0,76
	CT	40,64%	44,49%	0,85 (0,63–1,17); χ^2 =0,91, p=0,34
	TT	14,62%	12,20%	1,23 (0,77–1,96); χ^2 =0,66, p=0,42

АГ – артериальная гипертония, ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «*».

Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций генотипов цитокинов с АГ представлены в таблице 2.

Установлено, что полиморфный вариант rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной (p_{perm}=0,0004, мощность 57,21%) и аддитивной (p_{perm}=0,0006, мощность 83,08%) генетических моделях и оказывает протективный эффект при формировании заболевания (ОШ=0,33–0,50).

Согласно базе данных HaploReg (v4.1) генетический полиморфизм rs1061624 *TNFR2* локализован в регионе ДНК, гиперчувствительном к действию ДНКазы-1 в стволовых клетках и моноцитах периферической крови. Данный ОНП располагается в участках ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами (H3K4me1 и H3K4me3), маркирующими энхансеры и промоторы в 12 различных органах и тканях, в том числе в клетках периферической крови, сердце, головном мозге, пищеварительной системе и др. Показано, что rs1061624 находится в области регуляторных ДНК-мотивов, а его аллель A снижает аффинность к транкрипционным факторам BCL-disc9, Myc-disc10, NRSF-disc9 и VDR-2 (http://archive.brodinstitute.org/haploreg.php). Веро-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n996

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ[1]

Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ[3]

Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней[2]

Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений[2]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав*. Прасугрела гидрохлорид 5,49/10,98 мг соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению***. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы***. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБПСТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент®, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. *Пациенты с массой тела <60 кг:* прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. *Пациенты в возрасте ≥75 лет:* применение лекарственного препарата Эффиент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. *Пациенты с почечной недостаточностью:* коррекция дозы не требуется. *Пациенты с печеночной недостаточностью:* для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд–Пью). *Дети и подростки:* не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания***. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд–Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания***. *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)* может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. *Хирургические вмешательства:* пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. *Риск кровотечения:* у пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. *Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек:* сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинам в анамнезе. *Лактоза:* Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. *Варфарин:* с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ–2) должно проводиться с особой осторожностью. *Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6:* прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект гидроксибупропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). *Другие виды сочетанного применения препаратов:* можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания***. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендовано. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций***. Не установлено. **Побочное действие***. Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). *Кровотечения, не связанные с АКШ:* «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие инотропных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥4 единиц)); «малые» кровотечения по классификации TIMI. *Кровотечения, связанные с АКШ:* «малые» кровотечения по классификации TIMI, большие кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). *Побочные реакции геморрагического характера. Часто:* гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. *Нечасто:* внутриглазное кровоизлияние, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. *Нежелательные реакции негеморрагического характера. Часто:* анемия, кожная сыпь. *Редко:* тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. *Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко:* реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. *Очень редко:* тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
**Исследование Тритон–Тими 38.

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий). ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент® прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON–TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033/Антман Е. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон–ТИМИ 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.

Таблица 2. Ассоциации генотипов полиморфных локусов генов цитокинов с артериальной гипертонией у мужчин

Полиморфный локус	Модель	Сравниваемые генотипы	ОШ (95% ДИ)	p	p_{perm}
rs1061624 *TNFR2*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,51 (0,27-0,96) 0,33 (0,18-0,61) 0,50 (0,34-0,74)	0,04 0,0004 0,0005	0,04 0,0004* 0,0006*
rs909253 *TNFβ*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,94 (0,56-1,55) 0,67 (0,26-1,70) 0,89 (0,60-1,33)	0,80 0,40 0,58	0,99 0,41 0,86
rs1800629 *TNFα*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,76 (0,43-1,35) 0,23 (0,03-1,81) 0,72 (0,42-1,23)	0,34 0,16 0,23	0,39 0,19 0,24
rs833061 *VEGFA*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	1,64 (0,95-2,84) 1,67 (0,89-3,12) 1,45 (1,02-2,07)	0,07 0,11 0,04	0,08 0,12 0,04
rs2981582 *FGFR-2*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	1,41 (0,85-2,34) 1,17 (0,43-3,17) 1,29 (0,85-1,94)	0,18 0,76 0,23	0,28 0,99 0,24
rs767455 *TNFR1*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	1,57 (0,86-2,85) 1,21 (0,67-2,19) 1,28 (0,88-1,85)	0,14 0,53 0,20	0,15 0,55 0,23
rs6214 *IGF-1*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	1,06 (0,63-1,78) 0,75 (0,37-1,54) 0,95 (0,66-1,38)	0,83 0,43 0,81	0,86 0,48 0,87
rs1800469 *TGFβ-1*	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	0,90 (0,54-1,49) 1,28 (0,58-2,85) 1,00 (0,69-1,45)	0,68 0,54 0,99	0,70 0,75 0,99

Получено с помощью программы Plink; ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «*».

ятно, в основе выявленных нами ассоциаций rs1061624 гена *TNFR2* с развитием АГ лежат установленные регуляторные эффекты этого ОНП, а также общебиологические функции рецептора фактора некроза опухоли второго типа. По данным базы GeneCards, *TNFR2* синтезируется в циркулирующих Т-лимфоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах и индуцирует пролиферацию и миграцию клеток. Совместно с *TNFR1* рецептор фактора некроза опухоли второго типа образует гетерокомплекс с убиквитинлигазной активностью и защищает клетки от апоптоза путем стимуляции антиоксидантных путей (http://www.genecards.org/).

Установлено, что нарушение продукции *TNFR2* и других цитокинов ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и индуцирует синтез вазоконстрикторов, что ведет к ригидности сосудистой стенки и фиксации АД на высоком уровне [14]. В работе Shai I. с соавт. показано, что повышение сывороточного уровня *TNFR2* коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда (ОШ=2,48, p=0,034) и ишемической болезни сердца (ОШ=2,02, p=0,003) у жителей Северной Америки [15].

Исследования, посвященные изучению вклада генов рецепторов факторов некроза опухолей в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, единичны. Так, Allen R. A. с соавт. изучалась связь rs1061624 *TNFR2* и rs4149570 *TNFR1* с развитием ишемической болезни сердца у британского населения (n=430), однако значимых ассоциаций исследователями выявлено не было (p>0,05) [10]. В то же время в печати есть данные об ассоциации с АГ полиморфных вариантов гена *TNFα*, кодирующего фактор некроза опухоли, эффекты которого реализуются через *TNFR2*. При изучении азиатской популяции Liaquat A. с соавт. установлены ассоциации полиморфного маркера -238G/A *TNFα* с кардиомиопатией на фоне АГ (p=0,01) [7], а Tong Y. с соавт. показана вовлеченность локуса -308GA *TNFα* в формирование ишемического инсульта (p=0,03) [9]. Следует отметить, что при исследовании американского населения Conen D. С соавт. не установлено ассоциаций rs909253 *TNFβ* с развитием

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n996

АГ (p=0,53) [16], что согласуется с результатами нашего исследования.

Заключение

Таким образом, нами проведен анализ вовлеченности полиморфизма генов цитокинов в развитие АГ у мужчин. Установлены значимые ассоциации с АГ локуса rs1061624 *TNFR2* в рецессивной (ОШ=0,33) и аддитивной (ОШ=0,50) генетических моделях. Однонуклеотидный полиморфизм *TNFR2* характеризуется значимым регуляторным потенциалом: располагается в участках ДНК, с которыми связываются транскрипционные факторы и гистоны, маркирующие промоторы и энхансеры в различных органах, а также в участках, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.01.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(12):2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
2. Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and Arterial Hypertension: From Pathophysiological Links to Risk Prediction. Current Medicinal Chemistry. 2015;22(23):2754–61. DOI: 10.2174/0929867322666150420104727
3. Sirotina S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K et al. A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease. Disease Markers. 2018;2018:5812802. DOI: 10.1155/2018/5812802
4. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. Jornal Vascular Brasileiro. 2014;13(2):108–15. DOI: 10.1590/jvb.2014.054
5. Zhao F, Zhang R, Zhao H, Liu T, Ren M, Song Y et al. Relationship between serum levels of osteoproteins, inflammatory cytokines and coronary heart disease and disease severity. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2019;31(5):588–93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.013
6. Levchenko A.S., Mezentseva O.Yu., Bushueva O.Yu., Vorobyova A.A., Freidin M.B., Polonikov A.V. Study of IL5, IL1 and TNFα genes polymorphisms in the predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(4):10–9. [Russian: Левченко А.С., Мезенцева О.Ю., Бушуева О.Ю., Воробьева А.А., Фрейдин М.Б., Полонников А.В. и др. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNFα в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):10-9]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2
7. Liaquat A, Shauket U, Ahmad W, Javed Q. The tumor necrosis factor-α -238G/A and IL-6 -572G/C gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of 25 studies including 9493 cases and 13,971 controls. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2015;53(2):307–18. DOI: 10.1515/cclm-2014-0502
8. Pyvovarov A.V. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of the carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2017;3(1):8–14. [Russian: Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Научный результат. Медицина и фармация. 2017;3(1):8-14]. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14
9. Tong Y, Geng Y, Xu J, Wang Z, Zhang Y, Lin L et al. The role of functional polymorphisms of the TNF-α gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case–control studies. Clinica Chimica Acta. 2010;411(17–18):1291–5. DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.007
10. Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF-alpha and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. European Journal of Clinical Investigation. 2001;31(10):843–51. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00907.x
11. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Britов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 S2):2-64]
12. Moskalenko M.I., Milanova S.N., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. Kardiologiia. 2019;59(7S):31–9. [Russian: Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-9]. DOI: 10.18087/cardio.2598
13. Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. Arterial Hypertension. 2019;25(1):60–5. [Russian: Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-5]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
14. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017;956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
15. Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C et al. A Prospective Study of Soluble Tumor Necrosis Factor- Receptor II (sTNF-RII) and Risk of Coronary Heart Disease Among Women with Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2005;28(6):1376–82. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1376
16. Conen D, Cheng S, Steiner LL, Buring JE, Ridker PM, Zee RY. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study. Journal of Hypertension. 2009;27(3):476–83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832104c8