

Moskalenko M. I.¹, Ponomarenko I. V.¹, Milanova S. N.²,
Verzilina I. N.¹, Efremova O. A.¹, Polonikov A. V.³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Belgorod National Research University», Belgorod, Russia

² Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

POLYMORPHIC LOCUS rs1061624 OF THE *TNFR2* GENE IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MALES

<i>Aim</i>	To study the involvement of cytokine polymorphous loci in development of arterial hypertension (AH) in men from the Central Black Earth region of Russia.
<i>Materials and methods</i>	821 men were evaluated, including 564 patients with AH and 257 individuals of the control group. Analysis of 8 cytokine mononucleotide polymorphisms (MNP) was performed using the real-time polymerase chain reaction with TagMan probes. Statistical analysis was performed with the STATISTICA (v.10.0) and PLINK (v.1.06) software. The regulatory potential of MNP was analyzed with the HaploReg (v.4.1) service (http://archive.broadinstitute.org).
<i>Results</i>	The rs1061624 <i>TNFR2</i> polymorphous locus was associated with development of AH in men in recessive (odds ratio (OR), 0.33; 95% confidence interval (CI): 0.18–0.61, $p_{perm}=0.0004$) and additive (OR, 0.50, 95% CI: 0.34–0.74, $p_{perm}=0.0006$) genetic models and exerted a protective effect in development of AH. The rs1061624 MNP of the <i>TNFR2</i> gene has a regulatory significance; it is located in the DNA sites hypersensitive to the action of DNAase 1 and in binding sites for transcriptional factors and histones that mark enhancers and promoters in different organs and tissues.
<i>Conclusion</i>	The rs1061624 <i>TNFR2</i> gene polymorphism is involved in the development of AH in men of the Central Black Earth region of Russia.
<i>Keywords</i>	Arterial hypertension; cytokine genes; mononucleotide polymorphism
<i>For citation</i>	Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Milanova S.N., Verzilina I.N., Efremova O.A., Polonikov A.V. Polymorphic locus rs1061624 of the <i>TNFR2</i> gene is associated with the development of arterial hypertension in males. <i>Kardiologiia</i> . 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 <i>TNFR2</i> ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у мужчин. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):78–83]
<i>Corresponding author</i>	Moskalenko M.I. E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Introduction

Hypertension is the most common cardiovascular disease. Each year it causes fatal complications in more than 9.4 million people worldwide, Elevated blood pressure (BP) levels are registered in 1.13 billion people in the general population, of whom 52.8% are male [1].

The molecular mechanisms of hypertension are not fully understood. However, the latest data shows an essential pathogenetic role of non-specific inflammation [2, 3]. The endothelium is known to be involved in the initiation and development of vascular wall inflammation. The inflammatory cascade adversely affects the endothelium-dependent processes and the mechanical properties of arteries [4]. The inflammation process is inevitably accompanied by the active production of inflammation mediators, such as cytokines [5]. Cytokines are a large group of low-molecular-weight proteins that regulate inflammation,

angiogenesis, non-specific protective reactions of the body, and induce cell growth and differentiation and tissue regeneration [6].

Previous studies have shown that cytokine gene polymorphic loci are involved in developing hypertension and its complications [7–10]. However, this issue requires further research.

Objective

To study the involvement of cytokine polymorphic loci in the development of hypertension in male patients in the Central Black Earth Region of Russia.

Material and Methods

The study included 821 male patients: 564 patients with hypertension and 257 control individuals. Male patients were included in the study after diagnosis of hypertension

was confirmed by laboratory, instrumental, and clinical examination methods under current guidelines [11]. The inclusion criteria in the hypertension group were systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mm Hg; the absence of symptomatic hypertension, hepatic and renal failure. Inclusion criteria in the control group were SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg, the absence of metabolic syndrome, autoimmune diseases, and cancer. The study included patients of Russian ethnic origin, native to the Central Black Earth Region of Russia, who were not related. Hypertension and control groups were formed between 2013 and 2016 in the Cardiology Department of the St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital. The mean age of patients with hypertension was 57.60 ± 8.36 years, healthy individuals 57.54 ± 9.73 years, and comparable (Mann–Whitney U-test) ($r=0.86$). The clinical characteristics of the study groups have been described earlier [12]. It should be noted that of the patients with hypertension included in the study, 145 (25.71%) had a history of ischemic stroke, 24 (4.25%) had a myocardial infarction, and 69 (12.23%) had coronary artery disease. The study was carried out following the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of the Medical Institute under the Belgorod State National Research University approved the study. All subjects signed an informed consent.

All individuals included in the study were subjected to genotype assessment on the basis of eight cytokine gene loci: rs1061624 *TNFR2*, rs909253 *TNFB*, rs1800629 *TNFA*, rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1*, and rs1800469 *TGF β -1*. The polymorphic loci were selected depending on their regulatory potential and influence on gene expression (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

Genomic DNA was isolated from the peripheral blood leukocytes in a standard phenol-chloroform extraction [13]. The polymorphic cytokine markers were analyzed by means of a polymerase chain reaction, DNA synthesis in a CF-96 Real-Time System (Bio-Rad, USA) using oligonucleotide primers and probes (ООО «Synthol», Russia). 100% reproducibility was registered in a repeat genotyping of 5% of samples randomly selected in the hypertension and control groups. Correspondence of the distribution of genotype and allele frequencies with the Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated using the χ^2 test. The frequencies of genotypes and alleles in the study groups were analyzed in the 2x2 contingency tables and the Yates' χ^2 test.

The results obtained were processed using STATISTICA for Windows 10.0. The Bonferroni amendment equal to 8 was made to correct the number of SNPs analyzed, after which $r_{\text{bonf}} \leq 0.006$ was considered statistically significant. The nature of the associations of polymorphisms

with hypertension was estimated using the odds ratio (OR), and its 95% confidence interval (95% CI). SNP associations with hypertension were analyzed using logistic regression analysis in three genetic models (dominant, recessive, additive) using the Plink 1.06 software (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~Epurcell/plink>). An adaptive permutation test was performed to minimize false positives with $r_{\text{perm}} \leq 0.05$ being statistically significant. The power of associations in the genetic models was analyzed using Quanto v.1.2.4 (<http://biostats.usc.edu/Quanto.html>) and a two-tailed test taking into account the prevalence of hypertension in the adult Russian population (40%), as well as the probability of a false positive equal to 5% ($\alpha=0.05$). The regulatory potential of the cytokine polymorphic loci was analyzed in Haploreg v4.1 (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

Results and Discussion

For all cytokine polymorphic loci analyzed ($p > 0.05$), the observed distribution of genotypes corresponded to the anticipated distribution in the Hardy-Weinberg equilibrium. The allele frequencies of the cytokine genes SNPs in patients with hypertension and the control group are presented in Table 1. The rs1061624 *TNFR2* and rs909253 *TNFB* differences were significant.

It was identified that allele A (OR=0.73) and genotypes AA (OR=0.65), GG (OR=1.51) of polymorphic locus rs1061624, and allele G (OR=0.79) and genotypes AG (OR=0.71), AA (OR=1.43) of locus rs909253 ($r < 0.05$) were associated with hypertension in male patients. However, the differences remained significant after correction for multiple comparisons ($r_{\text{bonf}} \leq 0.006$) only for allele A of rs1061624 of *TNFR2* acting as a protective factor in the development of the disease (OR < 1). The analysis showed no associations of rs1800629 *TNFA*, rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1*, and rs1800469 *TGF β -1* with hypertension in male patients.

Results of the logistic regression analysis of the associations of cytokine genotypes with hypertension are provided in Table 2.

The rs1061624 *TNFR2* polymorphism was shown to be associated with hypertension in male patients in the recessive ($p_{\text{perm}} = 0.0004$, power 57.21%) and additive ($p_{\text{perm}} = 0.0006$, power 83.08%) genetic models and has a protective effect in the development of the disease (OR=0.33–0.50).

According to the HaplReg (v4.1) database, the rs1061624 *TNFR2* polymorphism is located in the DNA region hypersensitive to DNase-1 in stem cells and peripheral blood monocytes. This SNP is located in DNA fragments which bind to modified histones (H3K4me1 and H3K4me3) that label enhancers and promoters in 12 different organs and tissues. These include the peripheral

Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of the cytokine gene polymorphic markers in male patients depending on the presence of hypertension (n = 821)

Polymorphic locus	Alleles, genotypes	Male patients with hypertension (n = 564)	Male patients without hypertension (n = 257)	OR (95% CI) χ^2 , p
rs1061624 <i>TNFR2</i>	A	42.86%	50.59%	0.73 (0.59–0.90); $\chi^2 = 8.47$, p = 0.004*
	GG	32.14%	23.83%	1.51 (1.07–2.15); $\chi^2 = 5.44$, p = 0.02*
	AG	50.00%	51.17%	0.95 (0.70–1.30); $\chi^2 = 0.06$, p = 0.81
	AA	17.86%	25.00%	0.65 (0.45–0.95); $\chi^2 = 5.15$, p = 0.02*
rs909253 <i>TNFβ</i>	G	26.02%	30.86%	0.79 (0.63–0.99); $\chi^2 = 4.12$, p = 0.04*
	AA	56.16%	47.26%	1.43 (1.05–1.94); $\chi^2 = 5.22$, p = 0.02*
	AG	35.65%	43.76%	0.71 (0.52–0.71); $\chi^2 = 4.55$, p = 0.03*
	GG	8.19%	8.98%	0.91 (0.52–1.58); $\chi^2 = 0.06$, p = 0.81
rs1800629 <i>TNFα</i>	A	13.03%	13.09%	0.99 (0.73–1.35); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
	GG	75.89%	75.78%	1.01 (0.70–1.44); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
	AG	22.16%	22.27%	0.99 (0.69–1.43); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
	AA	1.95%	1.95%	0.99 (0.32–3.33); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
rs833061 <i>VEGFA</i>	T	46.80%	44.90%	1.19 (0.87–1.33); $\chi^2 = 0.51$, p = 0.47
	CC	30.02%	30.20%	0.99 (0.71–1.39); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
	CT	46.36%	49.80%	0.87 (0.64–1.18); $\chi^2 = 0.70$, p = 0.40
	TT	23.62%	20.00%	1.24 (0.85–1.81); $\chi^2 = 1.12$, p = 0.29
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	C	35.68%	33.27%	1.11 (0.89–1.39); $\chi^2 = 0.89$, p = 0.34
	TT	40.57%	46.46%	0.79 (0.58–1.07); $\chi^2 = 2.25$, p = 0.14
	CT	47.51%	40.55%	1.33 (0.97–1.81); $\chi^2 = 3.14$, p = 0.08
	CC	11.92%	12.99%	0.91 (0.57–1.45); $\chi^2 = 0.10$, p = 0.75
rs767455 <i>TNFR1</i>	G	49.90%	49.98%	0.98 (0.84–1.28); $\chi^2 = 0.13$, p = 0.71
	AA	24.37%	22.66%	1.04 (0.72–1.51); $\chi^2 = 0.02$, p = 0.88
	AG	51.25%	52.73%	0.94 (0.69–1.28); $\chi^2 = 0.10$, p = 0.75
	GG	24.38%	24.61%	0.98 (0.69–1.41); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.99
rs6214 <i>IGF-1</i>	A	37.41%	39.13%	0.92 (0.75–1.15); $\chi^2 = 0.44$, p = 0.51
	GG	39.46%	35.58%	1.18 (0.86–1.63); $\chi^2 = 0.96$, p = 0.33
	AG	46.25%	50.59%	0.84 (0.62–1.14); $\chi^2 = 1.15$, p = 0.28
	AA	14.29%	13.83%	1.04 (0.66–1.63); $\chi^2 = 0.01$, p = 0.95
rs1800469 <i>TGFβ-1</i>	T	34.94%	34.45%	1.02 (0.82–1.27); $\chi^2 = 0.04$, p = 0.85
	CC	44.74%	43.31%	1.06 (0.78–1.44); $\chi^2 = 0.09$, p = 0.76
	CT	40.64%	44.49%	0.85 (0.63–1.17); $\chi^2 = 0.91$, p = 0.34
	TT	14.62%	12.20%	1.23 (0.77–1.96); $\chi^2 = 0.66$, p = 0.42

OR, odds ratio; CI, confidence interval; p, significance level, significant differences are marked with an asterisk.

blood cells, the heart, the brain, the digestive system, etc. rs1061624 was shown in the field of regulatory DNA motifs. Its allele A reduces the affinity to transcriptional factors BCL-disc9, Myc-disc10, NRSF-disc9, and VDR-2 (<http://archive.brodinstitute.org/haploreg.php>). The associations of rs1061624 *TNFR2* with hypertension may be based on the established regulatory effects of this SNP and the general biological functions of the tumor necrosis factor receptor type II. According to the GeneCards database, *TNFR2* is synthesized in circulating T lymphocytes, endotheliocytes, macrophages and induces cell proliferation and migration. Tumor necrosis factor receptor type II and

TNFR1 form a heterocomplex with ubiquitin ligase activity protecting cells from apoptosis by stimulating antioxidant pathways (<http://www.genecards.org/>).

The impaired production of *TNFR2* and other cytokines was shown to aggravate endothelium-dependant vasodilation and induce the vasoconstrictor synthesis. This leads to the rigidity of the vascular wall and the retention of BP at high levels [14]. Shai et al. showed that an increase in the *TNFR2* serum levels correlates with a high risk of myocardial infarction (OR=2.48, r=0.034) and coronary artery disease (OR=2.02, r=0.003) in the North American population [15].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффидент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав*. Прасугрел 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 Эффидент®, 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 Эффидент®, 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 язвенной болезни желудка); 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 рекомендуется за 7 дней до планируемой операции отменить прасугрел. **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, принимающих нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличился 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 тиапидиридам в анамнезе. **Лактаза**. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. **Варфарин**: 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 гидроксифлу-

пропона — метаболита бупропiona, 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 изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксинном 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 интродных 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, кровавый 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 методами 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, Песная 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 реваккуляризация 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.

Эффидент®
прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 год, 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 Эффидент® ЛП-000675 от 05.07.17.

Table 2. Associations of the genotypes of cytokine gene polymorphic loci with hypertension in male patients

Polymorphic locus	Model	Compared genotypes	OR (95% CI)	p	P _{perm}
rs1061624 <i>TNFR2</i>	Dominant	AG/GG vs AA	0.51 (0.27-0.96)	0.04	0.04
	Recessive	GG vs AG/AA	0.33 (0.18-0.61)	0.0004	0.0004*
	Additive	AG vs GG vs AA	0.50 (0.34-0.74)	0.0005	0.0006*
rs909253 <i>TNFβ</i>	Dominant	AG/GG vs AA	0.94 (0.56-1.55)	0.80	0.99
	Recessive	GG vs AG/AA	0.67 (0.26-1.70)	0.40	0.41
	Additive	AG vs GG vs AA	0.89 (0.60-1.33)	0.58	0.86
rs1800629 <i>TNFα</i>	Dominant	AG/GG vs AA	0.76 (0.43-1.35)	0.34	0.39
	Recessive	GG vs AG/AA	0.23 (0.03-1.81)	0.16	0.19
	Additive	AG vs GG vs AA	0.72 (0.42-1.23)	0.23	0.24
rs833061 <i>VEGFA</i>	Dominant	TC/TT vs CC	1.64 (0.95-2.84)	0.07	0.08
	Recessive	TT vs TC/CC	1.67 (0.89-3.12)	0.11	0.12
	Additive	TC vs TT vs CC	1.45 (1.02-2.07)	0.04	0.04
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	Dominant	TC/TT vs CC	1.41 (0.85-2.34)	0.18	0.28
	Recessive	TT vs TC/CC	1.17 (0.43-3.17)	0.76	0.99
	Additive	TC vs TT vs CC	1.29 (0.85-1.94)	0.23	0.24
rs767455 <i>TNFR1</i>	Dominant	AG/GG vs AA	1.57 (0.86-2.85)	0.14	0.15
	Recessive	GG vs AG/AA	1.21 (0.67-2.19)	0.53	0.55
	Additive	AG vs GG vs AA	1.28 (0.88-1.85)	0.20	0.23
rs6214 <i>IGF-1</i>	Dominant	AG/GG vs AA	1.06 (0.63-1.78)	0.83	0.86
	Recessive	GG vs AG/AA	0.75 (0.37-1.54)	0.43	0.48
	Additive	AG vs GG vs AA	0.95 (0.66-1.38)	0.81	0.87
rs1800469 <i>TGFβ-1</i>	Dominant	TC/TT vs CC	0.90 (0.54-1.49)	0.68	0.70
	Recessive	TT vs TC/CC	1.28 (0.58-2.85)	0.54	0.75
	Additive	TC vs TT vs CC	1.00 (0.69-1.45)	0.99	0.99

Produced by Plink software; OR, odds ratio; CI, confidence interval; p, significance level, significant differences are marked with an asterisk.

There are few studies of the contribution of tumor necrosis factor receptor genes in the development of cardiovascular diseases. For example, Allen et al. studied the association of rs1061624 *TNFR2* and rs4149570 *TNFR1* with the development of coronary artery disease in the British population (n=430) although they did not find any significant associations (p>0.05) [10]. However, data has been published showing the association of *TNFα* polymorphisms with hypertension, with *TNFα* encoding tumor necrosis factor and acting through *TNFR2*. In the Asian population, Liaquat et al. established the associations of polymorphic marker -238G/A *TNFα* with cardiomyopathy in hypertension (p=0.01) [7], and Tong et al. showed that locus -308GA *TNFα* was involved in the development of ischemic stroke (p=0.03) [9]. Interestingly, Conen et al. found no associations of rs909253 *TNFβ* with hypertension in the American population (p=0.53) [16], which is consistent with our findings.

Conclusion

We analyzed the involvement of cytokine gene polymorphisms in the development of hypertension in male patients. Significant associations of rs1061624 *TNFR2* with hypertension were established in the recessive (OR=0.33) and additive (OR=0.50) genetic models. Single nucleotide polymorphism *TNFR2* is characterized by high regulatory potential. It is located in DNA fragments hypersensitive to Dnase-1 and the fragments to which transcription factors and histones, labelling promoters and enhancers in various organs, bind.

Funding

This study was supported by a grant from the President of the Russian Federation for leading scientific schools of the Russian Federation (project NSh-2609.2020.7).

No conflict of interest is reported.

The article was received on 12/01/2020

REFERENCES

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. Siroтина 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., Vorobyeva A.A., Freidin M.B., Polonikov A.V. Study of ILS, IL1 and TNF α genes polymorphisms in the predisposition to chronic polyoid rhinosinusitis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):10–9. [Russian: Левченко А.С., Мезенцева О.Ю., Бушуева О.Ю., Воробьева А.А., Фрейдin М.Б., Полоников А.В. и др. Изучение полиморфизмов генов цитокинов ILS, IL1 и TNF α 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, Shaiket 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. Рывоваров А.В. 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., Eganryan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волюва 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. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):31–9. [Russian: Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев 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., Чурносоев 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