

УДК 577.125.8

СОСТАВ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ РАЗНЫЕ ГЕНОТИПЫ ПО -308G>A ПОЛИМОРФНОМУ МАРКЕРУ ГЕНА *TNF*

Л. В. Топчиева¹, И. В. Курбатова¹, И. Е. Малышева¹,
В. А. Корнева², О. Ю. Барышева², О. П. Дуданова²

¹ Институт биологии Карельского научного центра РАН

² Петрозаводский государственный университет

Исследовано влияние замены гуанина на аденин в -308 позиции промотора гена *TNF* на состав липидов у здоровых и больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), ревматоидным артритом (РА) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) доноров. Показано повышение уровня фактора некроза опухоли (TNF α) в плазме крови у больных людей по сравнению с донорами из контрольной группы, которое сопровождалось изменением содержания триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности у больных эссенциальной артериальной гипертензией и неалкогольным стеатогепатитом. Выявлено влияние генотипа по полиморфному маркеру -308G>A гена *TNF* на уровень общего холестерина в плазме крови у больных НАСГ и на содержание холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с ЭАГ. В контрольной группе и у пациентов с РА не обнаружено достоверных отличий уровня липидов у носителей разных генотипов по изучаемому маркеру. Результаты исследования свидетельствуют о влиянии -308G>A полиморфизма гена *TNF* на состав липидов плазмы крови, однако не позволяют четко говорить о том, какая именно аллель обладает проатерогенными свойствами.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли альфа; полиморфизм гена; состав липидов; эссенциальная артериальная гипертензия; ревматоидный артрит; неалкогольный стеатогепатит.

L. V. Topchieva, I. V. Kurbatova, I. E. Malysheva, V. A. Korneva, O. Yu. Barysheva, O. P. Dudanova. THE LIPID PROFILE IN HEALTHY DONORS AND PATIENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES OF THE -308G>A POLYMORPHIC MARKER OF THE *TNF* GENE

The effect of the substitution of guanine with adenine at position -308 in the *TNF* gene promoter on the lipid profile in healthy donors and patients with essential hypertension (EH), rheumatoid arthritis (RA) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was studied. A rise of the tumor necrosis factor (TNF α) level in the blood plasma of patients as compared to donors from the control group was shown. It was accompanied by a change in the levels of triglycerides, high-density and low-density lipoprotein cholesterol in the blood plasma of patients with essential hypertension and non-alcoholic steatohepatitis. The effect of the genotype of the polymorphic marker -308G>A of the *TNF* gene on the level of total cholesterol in the blood plasma of patients with NASH and on the level of

high-density lipoprotein cholesterol in patients with EH was revealed. No significant differences in lipid levels in the blood plasma of carriers of different genotypes of the studied markers in the control group and in patients with RA were found. The findings suggest that the -308G>A polymorphism of the *TNF* gene affects the lipid profile of blood plasma, but do not clearly indicate which specific allele has the pro-atherogenic properties.

Key words: tumor necrosis factor alpha; gene polymorphism; lipid composition; essential hypertension; rheumatoid arthritis; non-alcoholic steatohepatitis.

Введение

Известно, что при ряде полигенных заболеваний, например эссенциальной артериальной гипертензии, ревматоидном артрите и неинфекционных заболеваниях печени, наблюдается изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [Bautista et al., 2005; Braunersreuther et al., 2012]. Уровень провоспалительных белков, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин 6 (IL6), С-реактивный белок, в крови больных людей, как правило, повышен, тогда как концентрация противовоспалительных белков, например интерлейкина 10 (IL10), напротив, снижена [Kugelmas et al., 2003; Bautista et al., 2005; Brennan, McInnes, 2008], что свидетельствует о наличии хронического воспаления при этих патологиях. По данным литературы, увеличение содержания TNF α в плазме может сопровождаться изменением липидного профиля как у здоровых доноров, так и у пациентов с разными диагнозами [Sheu et al., 2000; Skoog et al., 2002; Paik et al., 2013]. Причем обнаружена положительная корреляция между уровнем этого цитокина в плазме крови с содержанием атерогенных фракций липидов, например, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и их окисленных форм [Ito et al., 2001; Paik et al., 2013]. Снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и повышение концентрации в плазме ХС-ЛПНП и триглицеридов (ТГ) способствует развитию гиперлипидемии, являющейся важным фактором риска развития атеросклероза. Вероятно, поэтому при ряде заболеваний, сопровождающихся локальным или хроническим воспалением, повышен риск развития кардиоваскулярных патологий. Например, у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, неинфекционными заболеваниями печени, наблюдается ряд сердечно-сосудистых расстройств, в том числе и повышение артериального давления [Новикова и др. 2011; Fargion et al., 2014]. Применение ими лекарственных препаратов, ингибиторов TNF α способствует нормализации уровня систолического и диастолического давления крови [Yoshida et al., 2014].

Продукция TNF α в организме определяется рядом факторов, в том числе наличием одонуклеотидных замен в регуляторной области кодирующего его гена [Wilson et al., 1997]. Наиболее изучено влияние замены гуанина на аденин в -308 позиции промотора гена *TNF* на его экспрессию и содержание белка. Рядом авторов отмечено повышение транскрипционной активности гена *TNF* у носителей аллеля А, сопровождаемое увеличением содержания цитокина в плазме крови [Fernandes et al., 2002]. В то же время имеются работы, в которых не выявлена связь уровня транскриптов гена *TNF* и содержания белка с генотипами по изучаемому маркеру как у здоровых, так и больных людей [Mekinian et al., 2011]. Некоторые авторы высказывают предположение о связи указанного полиморфизма гена *TNF* с риском развития атерогенной дислипидемии и атеросклероза [Ройтберг и др., 2011]. Тем не менее литературные данные относительно влияния указанной мутации в гене *TNF* на состав липидов весьма противоречивы [Hermann et al., 1998; Gander, 2004; Jeanmonod et al., 2004; Sookoian et al., 2005]. Так, у французов, имеющих в генотипе аллель А, отмечено повышение в плазме крови содержания триглицеридов и общего холестерина [Hermann et al., 1998]. В других исследованиях не обнаружено отличий в составе липидов у носителей разных генотипов по -308G>А полиморфному маркеру изучаемого гена [Gander, 2004; Jeanmonod et al., 2004; Sookoian et al., 2005; Aller et al., 2010]. Следовательно, вопрос о том, влияет ли полиморфизм гена *TNF* на состав липидов, остается открытым.

Цель исследования – изучить состав липидов в плазме крови у здоровых и больных ЭАГ (I-II стадии), ревматоидным артритом и неалкогольным стеатогепатитом доноров, имеющих разные генотипы по -308G>А полиморфному маркеру гена *TNF*.

Материалы и методы

Для анализа использовано 75 образцов цельной крови доноров контрольной группы, 113 образцов цельной крови пациентов с ЭАГ,

68 – пациентов с неалкогольным стеногепатитом (НАСГ) и 34 – пациентов с ревматоидным артритом (РА). Средний возраст доноров контрольной группы составил $37,38 \pm 1,43$ года; пациентов с ЭАГ – $48,31 \pm 1,66$ года, пациентов с НАСГ – $47,75 \pm 1,50$ года; пациентов с РА – $58,35 \pm 1,69$ года. Диагноз ЭАГ был установлен впервые врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска с учетом клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [Диагностика..., 2010]. Диагноз НАСГ устанавливался врачами НУЗ ОКБ на ст. Петрозаводск ОАО «РЖД» на основании клинико-лабораторных, инструментальных исследований и гистологического исследования биоптатов печени, полученных при слепой чрескожной биопсии печени. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г.

Обследование доноров, включенных в дальнейшим в контрольную группу, проводилось врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска в ходе диспансеризации. Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, наличие достоверного диагноза другого ревматического заболевания до начала исследования, курение табака, беременность и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≤ 28 кг/м². Дополнительный критерий исключения из биохимического анализа – гипотензивная, противовоспалительная и гепатотропная терапия. Все доноры являлись жителями Республики Карелия. На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития РК и ПетрГУ.

ДНК выделяли с помощью набора AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit («Axygen», США). Генотипирование проводилось методом ПЦР-ПДРФ. Для амплификации промоторной части гена *TNF*, включающей позицию -308, использовали праймеры, описанные в работе [Ito et al., 2000]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США), используя реакционную смесь Master Mix (ThermoFisher, Германия). ПЦР-продукты, соответствующие участку гена *TNF*, обрабатывали эндонуклеазой рестрикции NcoI (1 е.а.) («Fermentas», Латвия) в течение 3 ч при 37 °С. Продукты рестрикции разделяли в 6%-м полиакриламидном геле, используя трис-ацетатный буфер. Концентрацию в плазме крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой

плотности определяли в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 PLUS» («Roshe Diagnostics GmbH», ФРГ-Австрия-США), холестерина липопротеинов низкой плотности – расчетным методом по [Friedewald et al., 1972].

Содержание TNF α в периферической крови больных ЭАГ и доноров контрольной группы определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Human TNF- α Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия). Забор крови проводили утром, натощак. Результаты исследования регистрировались на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» («Tecan», Швейцария).

Для ИФА группы сравнения составили 38 здоровых жителей Республики Карелия, подобранные по принципу случайной выборки, не имевшие на момент обследования клинических признаков ЭАГ, НАСГ и РА (из них 15 – мужчины и 23 – женщины), 28 пациентов (13 мужчин и 15 женщин) с установленным диагнозом ЭАГ (I-II стадии), 40 пациентов с диагнозом НАСГ (21 мужчина и 19 женщин), 20 пациентов с РА (12 женщин и 8 мужчин). Возраст доноров контрольной группы составил $35,70 \pm 7,30$ года; пациентов с диагнозом ЭАГ – $38,60 \pm 6,10$; пациентов с диагнозом НАСГ – $46,28 \pm 1,51$; пациентов с диагнозом РА – $50,00 \pm 4,51$.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программного обеспечения «StatGraphics 2.1». Для оценки различий биохимических показателей в группах исследования использовали непараметрический критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни. Использован дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Возраст доноров указан в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Показатели концентрации цитокинов приведены в виде средних со стандартной ошибкой.

Исследования выполнены на научном оборудовании ЦКП НО Института биологии КарНЦ РАН «Комплексные фундаментальные и прикладные исследования особенностей функционирования живых систем в условиях Севера».

Результаты

Как показали результаты наших исследований, уровень TNF α у пациентов с ЭАГ (I-II стадии), ревматоидным артритом, НАСГ был достоверно выше, чем у доноров контрольной группы (табл. 1).

Показано, что у больных ЭАГ (I-II стадии) уровень ТГ достоверно выше, а уровень ЛПВП

Таблица 1. Содержание TNF α в группах исследования

Группа	Концентрация TNF α , среднее значение, пг/мл	Медиана	Минимум	Максимум	Межквартильный размах	Значение p (при p < 0,05)
Контрольная	3,60 \pm 0,29	3,37	2,00	9,00	2,08	
ЭАГ	25,64 \pm 2,68	18,86	7,10	55,80	17,60	*0,000000017
РА	7,70 \pm 0,94	7,00	4,15	11,23	3,30	*0,0027
НАСГ	6,22 \pm 0,36	5,98	3,57	16,67	2,11	*0,0312

Примечание. * Достоверные отличия по сравнению с контролем.

Таблица 2. Липидный состав плазмы доноров

Показатель липидного спектра	Группа	M \pm m, ммоль/л	Медиана	Минимум	Максимум	Межквартильный размах	Значение p (при p < 0,05)
ОХС, ммоль/л	контроль	6,30 \pm 0,24	6,02	3,08	11,85	3,20	
	ЭАГ	6,37 \pm 0,24	5,70	2,40	16,00	3,10	
	НАСГ	6,10 \pm 0,14	6,10	3,75	8,30	1,37	
	РА	5,60 \pm 0,20	5,49	3,45	7,90	1,12	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	контроль	1,82 \pm 0,16	1,40	0,60	8,30	0,73	
	ЭАГ	1,25 \pm 0,04	1,20	0,24	2,30	0,40	* 0,0005
	НАСГ	1,38 \pm 0,08	1,26	0,46	2,48	0,72	
	РА	1,38 \pm 0,09	1,36	0,69	3,68	0,42	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	контроль	3,86 \pm 0,23	3,73	0,60	8,46	2,75	
	ЭАГ	4,22 \pm 0,20	3,90	0,39	10,30	2,82	
	НАСГ	4,24 \pm 0,17	4,01	2,56	7,00	1,40	* 0,0477
	РА	3,50 \pm 0,17	3,52	1,57	5,56	1,30	
ТГ, ммоль/л	контроль	1,51 \pm 0,14	1,30	0,48	7,53	1,00	
	ЭАГ	2,02 \pm 0,16	1,47	0,39	5,18	1,11	*0,03
	НАСГ	1,67 \pm 0,13	1,56	0,78	2,69	0,94	* 0,0370
	РА	1,74 \pm 0,23	1,39	0,39	8,37	0,66	

Примечание. * Достоверные отличия по сравнению с контролем.

достоверно ниже, чем у доноров контрольной группы (табл. 2). В группе пациентов с диагнозом НАСГ содержание в плазме ТГ и ЛПНП выше, чем у здоровых доноров. Другие показатели липидного спектра в плазме доноров из обследованных групп, в том числе и больных ревматоидным артритом, достоверно не отличались.

Исследовано влияние генотипа по -308G>A полиморфному маркеру гена *TNF* на содержание отдельных фракций липидов в плазме крови здоровых и больных ЭАГ, НАСГ и РА людей (табл. 3). В контрольной группе доноров влияние генотипа по -308G>A полиморфному маркеру гена *TNF* на состав липидов не обнаружено. У гипертензивных доноров, имеющих GA и AA генотипы по данному маркеру гена *TNF*, уровень ЛПВП был достоверно ниже. Проведен дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, который выявил влияние генотипа по полиморфному маркеру -308G>A гена *TNF* на уровень ЛПВП в плазме крови у больных ЭАГ (N = 5,65; p = 0,0174). У пациентов с НАСГ, имеющих в генотипе аллель A, уровень холестерина был ниже, чем у носителей GG генотипа. Дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса

позволил выявить влияние генотипа по полиморфному маркеру -308G>A гена *TNF* на уровень ОХС в плазме крови у больных НАСГ (N = 3,88; p = 0,0488). Не обнаружено влияние замены гуанина на аденин в -308 позиции промотора гена *TNF* на состав липидов у больных ревматоидным артритом.

Обсуждение

Изменение липидного состава крови, в частности гиперхолестеринемия, не только является значительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и в последнее время рассматривается в качестве одного из возможных механизмов, вовлеченных в патогенез атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом [Nahn et al., 2007; Ройтберг и др., 2011]. У больных неинфекционными заболеваниями печени, в том числе и неалкогольным стеатогепатитом, также наблюдается развитие атерогенной дислипидемии, которая вносит свой вклад в прогрессирование данного заболевания [Шульпекова, 2012]. Эссенциальная артериальная гипертензия, ревматоидный артрит и неалкогольный стеатогепатит

Таблица 3. Липидный состав плазмы доноров в зависимости от генотипа по -308G>A полиморфному маркеру гена *TNF*

Показатель липидного спектра	Группа	Генотипы	Среднее значение, ммоль/л	Медиана	Минимум	Максимум	Межквартильный размах
ОХС, ммоль/л	контроль	GG (54)	6,22 ± 0,30	5,87	3,20	11,85	3,34
		GA+AA (21)	6,53 ± 0,40	6,18	3,08	9,60	2,90
	ЭАГ	GG (94)	6,27 ± 0,26	5,60	2,40	16,00	2,80
		GA+AA (19)	6,84 ± 0,59	6,40	3,40	12,00	4,20
	НАСГ	GG (46)	6,26 ± 0,18	6,20	3,75	8,30	0,98
		GA+AA (22)	5,74 ± 0,22*	5,77	4,10	7,46	1,07
	РА	GG (25)	5,51 ± 0,23	5,41	3,45	7,90	1,06
		GA+AA (9)	5,70 ± 0,42	5,57	3,79	7,72	1,28
ХС-ЛПВП, ммоль/л	контроль	GG	1,76 ± 0,18	1,40	0,60	8,30	0,50
		GA+AA	1,96 ± 0,30	1,36	0,90	5,50	0,92
	ЭАГ	GG	1,29 ± 0,04	1,23	0,24	2,30	0,36
		GA+AA	1,07 ± 0,07**	1,03	0,67	1,74	0,36
	НАСГ	GG	1,44 ± 0,09	1,29	0,88	2,48	0,64
		GA+AA	1,24 ± 0,13	1,17	0,46	2,08	0,70
	РА	GG	1,35 ± 0,07	1,37	0,69	2,26	0,36
		GA+AA	1,50 ± 0,28	1,33	0,90	3,68	0,35
ХС-ЛПНП, ммоль/л	контроль	GG	4,05 ± 0,29	3,89	0,60	8,46	2,70
		GA+AA	3,43 ± 0,35	3,36	1,08	5,65	2,91
	ЭАГ	GG	4,13 ± 0,21	3,87	0,39	10,30	2,75
		GA+AA	4,65 ± 0,50	4,30	2,00	8,90	3,40
	НАСГ	GG	4,31 ± 0,24	4,00	2,62	7,00	1,60
		GA+AA	4,11 ± 0,26	4,11	2,56	5,90	1,34
	РА	GG	3,53 ± 0,19	3,52	1,84	5,56	0,81
		GA+AA	3,41 ± 0,39	3,38	1,57	5,04	1,54
ТГ, ммоль/л	контроль	GG	1,39 ± 0,16	1,22	0,48	7,53	0,90
		GA+AA	1,78 ± 0,29	1,42	0,60	6,40	1,13
	ЭАГ	GG	1,73 ± 0,11	1,45	0,39	5,18	1,09
		GA+AA	1,75 ± 0,22	1,63	0,65	4,10	0,87
	НАСГ	GG	1,67 ± 0,15	1,59	0,89	2,69	0,93
		GA+AA	1,66 ± 0,29	1,56	0,78	2,66	1,55
	РА	GG	1,75 ± 0,31	1,41	0,39	8,37	0,66
		GA+AA	1,68 ± 0,26	1,39	0,98	3,51	0,68

Примечание. Достоверные отличия по сравнению с носителями генотипа GG: *p = 0,0250, **p = 0,0176.

относятся к воспалительным заболеваниям и сопровождаются увеличением продукции провоспалительных факторов [Kugelmas et al., 2003; Bautista et al., 2005; Brennan, McInnes, 2008]. Оказалось, что уровень провоспалительных белков, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, в организме может влиять на липидный обмен [Feingold, Grunfeld, 1992; Nopogaki et al., 1995]. Увеличение в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов сопровождается нарушением образования, обмена и выведения из циркуляции липопротеинов и жиров (дислипидемией). Особенно эти изменения регистрируются в ходе острой фазы воспаления, сопровождающейся усилением синтеза белков острой фазы, в том числе и С-реактивного белка, например, у больных ревматоидным артритом и пациентов с инсулинорезистентным синдромом [Hotamisligil et al., 1993]. Как показано в нашем исследовании,

у больных ЭАГ (I-II стадии) в плазме крови регистрируется высокий уровень TNFα, пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень триглицеридов. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в плазме крови также значительно повышено содержание этого цитокина, ХС-ЛПНП и триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Только у больных ревматоидным артритом не зарегистрировано изменение профиля липидов на фоне повышенного содержания TNFα. Изменения липидного профиля и повышение уровня фактора некроза опухоли в плазме крови могут свидетельствовать о взаимосвязи этих процессов. Действительно, согласно литературным данным, инъекция TNFα экспериментальным животным или пациентам вызывает быстрый и стабильный подъем уровня триглицеридов [Feingold et al., 1990]. Помимо этого, содержание данной

фракции липидов положительно коррелирует с высоким уровнем в плазме крови TNF α [Feingold et al., 1990; Zinman et al., 1999]. Фактор некроза опухоли альфа может способствовать повышению в плазме крови уровня ТГ напрямую, стимулируя рост концентрации свободных жирных кислот как в жировой, так и в печеночной ткани [Feingold, Grunfeld, 1992]. Другой механизм, через который данный цитокин увеличивает уровень ТГ плазмы, – уменьшение активности липазы липопротеинов в адипоцитах, что влечет за собой сокращение гидролиза и выведения липопротеинов, богатых триглицеридами. Медиаторы воспаления влияют на активность и других ферментов, принимающих участие в обмене липопротеинов, например, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, фосфолипазы Д и печеночной липазы [Kern, 1995; Adibhatla et al., 2008]. Фактор некроза опухоли альфа может индуцировать повышение активности липопротеиновой фосфолипазы А2, обладающей ацетилгидролазной активностью. Этот фермент гидролизует окисленные фосфолипиды, например, окисленный фосфатидилхолин ЛПНП с образованием окисленных жирных кислот и лизофосфатидилхолина. Повышенное образование последнего ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и играет важную роль в воспалении сосудов, формировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек [Adibhatla et al., 2008]. Помимо этого, TNF α способен активировать сфингомиелиназу, гидролизующую сфинголипиды. Повышение ее активности способствует выходу церамидов, которые играют важную роль в агрегации липопротеинов низкой плотности внутри артерий [Adibhatla et al., 2008].

Фактор некроза опухоли способен влиять не только на уровень триглицеридов в плазме крови, но и на содержание других липидов. В частности, увеличение содержания TNF α в плазме крови сопровождается понижением уровня ХС-ЛПВП и повышением концентрации ХС-ЛПНП, возможно, за счет торможения распада и элиминации последних. Важным фактором атерогенеза является окисление ЛПНП. Показано, что увеличение концентрации в крови фактора некроза опухоли сопровождается значительным накоплением окисленных форм липопротеинов низкой плотности, являющихся хемоаттрактантами для макрофагов, формирующих атеросклеротические бляшки [Paik et al., 2013]. TNF α подавляет экспрессию генов и белков «scavenger» рецепторов, распознающих окисленные или ацетилированные липопротеины низкой плотности, что приводит к снижению поглощения ЛПНП макрофагами [Tedgui, Mallat, 2006].

Указанные изменения профиля липидов и накопление окисленных форм ЛП способствуют развитию атеросклероза и повышению давления крови не только при сердечно-сосудистых, но и при других заболеваниях, в том числе ревматоидном артрите и неинфекционных заболеваниях печени. Считается, что на развитие атеросклероза оказывают влияние ряд факторов, такие как вирусные или бактериальные инфекционные заболевания, возраст, зависимость от табака и прочие. Однако приблизительно в половине случаев одно из наиболее ярких клинических проявлений атеросклероза – стенокардия – впервые возникает на фоне отсутствия большинства модифицируемых факторов риска [Пасечник и др., 2011]. Этот факт указывает на наличие генетической предрасположенности к развитию атеросклероза.

Ген, кодирующий TNF α , является геном-кандидатом, чьи полиморфные варианты могут вносить вклад в развитие сердечно-сосудистых и других полигенных заболеваний [Zee et al., 2006; Li, 2012]. Наиболее изучено влияние -308G>A полиморфизма гена *TNF* на уровень его экспрессии и развитие ряда патологий [Abraham, Kroeger, 1999]. Замена гуанина на аденин в позиции -308, по данным литературы, приводит к увеличению транскрипционной активности гена *TNF* [Wilson et al., 1997]. Так, в исследовании Fernandes с соавторами показано, что у носителей генотипа AA синтез белка происходит в три раза активнее, чем у лиц с генотипом GG [Fernandes et al., 2002]. По результатам исследования, проведенного в Испании, у пациентов, страдающих неалкогольной болезнью печени и имеющих в генотипе аллель А, уровень TNF α в плазме крови выше, чем у носителей аллеля G, что позволяет предполагать патологическую роль мутации 308G>A [Aller et al., 2010]. Другие авторы, напротив, предполагают протекторную роль генотипа AA в патогенезе заболеваний печени, например, хронического гепатита В [Zheng et al., 2010]. Эти данные подтверждают тот факт, что наличие или отсутствие ассоциации того или иного генотипа с развитием заболевания зависит от этнической принадлежности обследованных доноров. Ранее нами показано, что у больных ЭАГ, имеющих GG генотип, содержание TNF α в плазме крови выше, чем у носителей других генотипов [Топчиева и др., 2014]. В то же время имеются работы, в которых не выявлена связь уровня транскриптов гена *TNF* и содержания кодируемого им белка с генотипами по изучаемому маркеру как у здоровых, так и у больных доноров [Mekinian et al., 2011]. Такие же противоречивые данные

получены и относительно влияния -308G>A полиморфизма гена *TNF* на состав липидов плазмы крови [Hermann et al., 1998; Gander, 2004; Jeanmonod et al., 2004; Sookoian et al., 2005; Aller et al., 2010]. Одни авторы обнаружили изменения липидного профиля в зависимости от наличия в генотипе разных аллелей по указанному маркеру [Hermann et al., 1998], другие – нет [Gander et al., 2004]. В некоторых работах отмечена только тенденция к изменению уровня триглицеридов и фракций холестерина у доноров, имеющих в генотипе или А или G аллель [Sheu et al., 2000]. Как показано в нашей работе, в группе здоровых доноров и пациентов с РА уровень исследованных фракций липидов не зависел от генотипа по -308G>A маркеру гена *TNF*. Влияние генотипа по указанному полиморфному маркеру на состав липидов выявлено в группах пациентов с ЭАГ и НАСГ.

Из данных литературы не совсем понятно, с каким именно аллелем ассоциируется повышение или снижение содержания липидов плазмы крови. Проатерогенное влияние на липидный состав чаще приписывают аллелю А [Ройтберг и др., 2011]. В то же время имеются исследования, демонстрирующие уменьшение содержания ТГ и ОХ у носителей GA+AA генотипов [Sheu et al., 2000]. В нашей работе мы также не получили данных, которые однозначно указывали бы на проатерогенное влияние аллеля А на липидный состав плазмы крови. У больных НАСГ, имеющих в генотипе аллель А, уровень общего холестерина был ниже, чем у носителей GG генотипа. Только у пациентов с ЭАГ (I-II стадии), имеющих в генотипе аллель А, отмечено снижение антиатерогенной фракции липидов – ХС-ЛПВП.

Заключение

В целом можно сказать, что повышение уровня фактора некроза опухоли в плазме крови при эссенциальной артериальной гипертензии и неалкогольном стеатогепатите способствует изменению состава липидов в сторону повышения проатерогенных фракций. Выявленное влияние однонуклеотидной замены в -308 позиции промотора гена *TNF* на уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности свидетельствует о наличии генетической предрасположенности больных этими заболеваниями к нарушению синтеза и обмена липидов.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного

задания (тема № 0221-2014-0008). Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2015–2017 гг.

Литература

Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (IV пересмотр) / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.

Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011, № 3. С. 52–68.

Пасечник А. В., Моисеева Е. Г., Фролов В. А., Дроздова Г. А. Пародонтит и метаболические нарушения: Учебно-методическое пособие. М.: РУДН, 2011. 30 с.

*Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др. Взаимосвязь полиморфизма гена *TNF-α* с клинико-лабораторными проявлениями синдрома инсулинорезистентности // Профилактическая медицина. 2011, № 2. С. 62–66.*

*Топчиева Л. В., Малышева И. Е., Курбатова И. В. и др. Анализ ассоциации полиморфного маркера -308G>A гена *TNF* с развитием эссенциальной артериальной гипертензии у жителей Карелии // Медицинская генетика. 2014. Т. 13, № 12. С. 11–15.*

Шульпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени // РЖГГК. 2012. Т. 22, № 1. С. 45–56.

Abraham L. J., Kroeger K. M. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease // J. Leuk. Biol. 1999. Vol. 66. P. 562–566.

Adibhatla R. M., Dempsey R., Hatcher J. F. Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke // Front Biosci. 2008. Vol. 13. P. 1250–1270.

Aller R., de Luis D. A., Izaola O. et al. G308A polymorphism of TNF-alpha gene is associated with insulin resistance and histological changes in non alcoholic fatty liver disease patients // Ann. Hepatol. 2010. Vol. 9, No 4. P. 439–444.

Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-α) and essential hypertension // J. Hum. Hypert. 2005. Vol. 19. P. 149–154.

Braunersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18, No 8. P. 727–735. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.727.

Brennan F. M., McInnes I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118, No 11. P. 3537–3545. doi:10.1172/JCI36389.

Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 37. P. 13306–13324. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.

Feingold K., Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia // *Diabetes.* 1992. Vol. 41, suppl. 2. P. 97–101.

Feingold K. R., Soued M., Adi S., Staprans I., Shigenaga J., Doerrler W., Moser A., Grunfeld K. Tumor necrosis factor – increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats // *Diabetes.* 1990. Vol. 39. P. 1569–1574.

Fernandes H., Koneru B., Fernandes N. et al. Investigation of promoter polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes in liver transplant patients // *Transplantation.* 2002. Vol. 73, No 12. P. 1886–1891.

Friedewald W. T., Levy I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18, No 6. P. 499–502.

Gander M.-L., Fischer J. E., Maly F. E., von Känel R. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)- α gene promoter site on plasma levels of TNF- α and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study // *BMC Cardiovascular Disorders.* 2004. Vol. 4, No 17. doi:10.1186/1471-2261-4-17.

Hahn B. H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. P. 69–75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004.

Hermann S. M., Ricard S., Nicaud V. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity // *Eur. J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 28. P. 59–66.

Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* 1993. Vol. 259. P. 87–91.

Ito H., Ohshima A., Tsuzuki M. et al. Association of serum tumour necrosis factor- α with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women // *Cl. Exp. Pharm. Phys.* 2001. Vol. 28. P. 188–192.

Jeanmonod P., von Känel R., Maly F. E., Fischer J. E. Elevated plasma C-reactive protein in chronically distressed subjects who carry the A allele of the TNF- α -308G/A polymorphism // *Psychosomatic Medicine.* 2004. Vol. 66. P. 501–506.

Kern P. A., Saghizadeh M., Ong J. M. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95, No 5. P. 2111–2119.

Kugelmas M., Hill D. B., Vivian B., Marsano L., McClain C. J. Cytokines and NASH: a pilot study of the

effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology.* 2003. Vol. 38, No 2. P. 413–419.

Li Y.-Y. Tumor necrosis factor-alpha G308A gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No 4. e35408. doi: 10.1371/journal.pone.0035408.

Mekinian A., Tamouza R., Pavy S. et al. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis // *Eur. Cytokine Netw.* 2011. Vol. 22, No 2. P. 88–102. doi: 10.1684/ecn.2011.0285.

Nonogaki K., Fuller G. M., Fuentes N. L. et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. P. 2143–2149.

Paik J. K., Chae J. S., Kang R., Kwon N., Lee S.-H., Lee J. H. Effect of age on atherogenicity of LDL and inflammatory markers in healthy women // *Nutr. Metab. And Cardiovasc. Diseases.* 2013. Vol. 23. P. 967–972.

Sheu W. H. H., Lee W. J., Chang R. L. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects // *Clin. Exp. Hypertens.* 2000. Vol. 22. P. 595–606.

Skoog T., Dichtl W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men // *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23, No 5. P. 376–383.

Sookoian S., Garcia S. I., Gianotti T. F. et al. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome // *Am. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18, No 10. P. 1271–1275.

Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, No 2. P. 515–581.

Wilson A. G., Symons J. A., Grall F. et al. Effect of a polymorphisms in the human tumor necrosis factor α on transcriptional activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 3195–3199.

Yoshida S., Takeuchi T., Kotani T. et al. Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients // *J. Hum. Hypertens.* 2014. Vol. 28, No 3. P. 165–169. doi: 10.1038/jhh.2013.80.

Zee R. Y., Cook N. R., Cheng S. Multi-locus candidate gene polymorphisms and risk of myocardial infarction: a population-based, prospective genetic analysis // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 341–348.

Zheng M. H., Qiu L. X., Xin Y. N. et al. Tumor necrosis factor-alpha-308A allele may have a protective effect for chronic hepatitis B virus infection in Mongoloid populations // *Int. J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 4, No 7. P. 580–585. doi: 10.1016/j.ijid.2009.08.010.

Zinman B., Hanley A. J., Harris S. B. et al. Tumor necrosis factor concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrin. Met.* 1999. Vol. 84, No 1. P. 272–278.

Поступила в редакцию 17.06.2015

References

Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii [Diagnosics and treatment of arterial hypertension]. Rossiiskie rekomendatsii (IV peresmotr). Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii. Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. *Sistemnye gipertenzii* [Russian recommendations (fourth revision)]. Russian medical society on arterial hypertension. All-Russian scientific society of cardiologists. *Systemic hypertension*. 2010. No 3. P. 5–26.

Novikova D. S., Popkova T. V., Nasonov E. L. Arterial'naya gipertenziya pri revmatoidnom artrite [Arterial hypertension in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Science-practical rheumatology]. 2011. No 3. P. 52–68.

Pasechnik A. V., Moiseeva E. G., Frolov V. A., Drozdova G. A. Parodontit i metabolicheskie narusheniya: Uchebno-metodicheskoe posobie [Inflammation and metabolic damage. Manual]. Moscow: RUDN, 2011. 30 p.

Roitberg G. E., Dorosh Zh. V., Sharkhun O. O., Ushakova T. I., Serebryakova O. E. Vzaimosvyaz' polimorfizma gena TNF- α s kliniko-laboratornymi proyavleniyami sindroma insulinorezistentnosti [Relationship between the TNF- α gene polymorphism and the clinical and laboratory manifestation of insulin resistance syndrome]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine]. 2011. No 2. P. 62–66.

Shul'pekova Yu. O. Patogeneticheskoe znachenie lipidov pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni [The pathogenic significance of lipids with nonalcoholic fatty liver disease]. *RZhGGK*. 2012. Vol. 22, No 1. P. 45–56.

Topchieva L. V., Malysheva I. E., Kurbatova I. V., Korneva V. A., Stepanova A. I., Nemova N. N. Analiz assotsiatsii polimorfnoogo markera -308G>A gena TNF s razvitiem essential'noi arterial'noi gipertenzii u zhitelei Karelii [The analysis of the association of -308G>A polymorphic marker of the TNF gene with the development of essential hypertension in Karelian inhabitants]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics]. 2014. Vol. 13, No 12. P. 11–15.

Abraham L. J., Kroeger K. M. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J. Leuk. Biol.* 1999. Vol. 66. P. 562–566.

Adibhatla R. M., Dempsey R., Hatcher J. F. Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. *Front Biosci.* 2008, Vol. 13. P. 1250–1270.

Aller R., de Luis D. A., Izaola O. et al. G308A polymorphism of TNF-alpha gene is associated with insulin resistance and histological changes in non alcoholic fatty liver disease patients. *Ann. Hepatol.* 2010. Vol. 9, No 4. P. 439–444.

Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypert.* 2005. Vol. 19. P. 149–154.

Braunersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, No 8. P. 727–735. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.727.

Brennan F. M., McInnes I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118, No 11. P. 3537–3545. doi: 10.1172/JCI36389.

Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 37. P. 13306–13324. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.

Feingold K., Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes.* 1992. Vol. 41, suppl. 2. P. 97–101.

Feingold K. R., Soued M., Adi S., Staprans I., Shigenaga J., Doerrler W., Moser A., Grunfeld K. Tumor necrosis factor – increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes.* 1990. Vol. 39. P. 1569–1574.

Fernandes H., Koneru B., Fernandes N. et al. Investigation of promoter polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes in liver transplant patients. *Transplantation.* 2002. Vol. 73, No 12. P. 1886–1891.

Friedewald W. T., Levy I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18, No 6. P. 499–502.

Gander M.-L., Fischer J. E., Maly F. E., von Känel R. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)- α gene promoter site on plasma levels of TNF- α and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2004. Vol. 4, No 17. doi: 10.1186/1471-2261-4-17.

Hahn B. H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. P. 69–75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004.

Hermann S. M., Ricard S., Nicaud V. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 28. P. 59–66.

Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993. Vol. 259. P. 87–91.

Ito H., Ohshima A., Tsuzuki M., Ohto N. et al. Association of serum tumour necrosis factor- α with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Cl. Exp. Pharm. Phys.* 2001. Vol. 28. P. 188–192.

Jeanmonod P., von Känel R., Maly F. E., Fischer J. E. Elevated plasma C-reactive protein in chronically distressed subjects who carry the A allele of the TNF- α -308G/A polymorphism. *Psychosomatic Medicine.* 2004. Vol. 66. P. 501–506.

Kern P. A., Saghizadeh M., Ong J. M., Bosch R. J., Deem R., Simsolo R. B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95, No 5. P. 2111–2119.

Kugelmas M., Hill D. B., Vivian B., Marsano L., McClain C. J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003. Vol. 38, No 2. P. 413–419.

Li Y.-Y. Tumor necrosis factor-alpha G308A gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No 4. e35408. doi: 10.1371/journal.pone.0035408.

Mekinian A., Tamouza R., Pavy S. et al. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.* 2011. Vol. 22, No 2. P. 88–102. doi: 10.1684/ecn.2011.0285.

Nonogaki K., Fuller G. M., Fuentes N. L. et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. 1995. Vol. 136. P. 2143–2149.

Paik J. K., Chae J. S., Kang R., Kwon N., Lee S.-H., Lee J. H. Effect of age on atherogenicity of LDL and inflammatory markers in healthy women. *Nutr. Metab. And Cardiovasc. Diseases*. 2013. Vol. 23. P. 967–972.

Sheu W. H. H., Lee W. J., Chang R. L. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin. Exp. Hypertens*. 2000. Vol. 22. P. 595–606.

Skoog T., Dichl W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 23, No 5. P. 376–383.

Sookoian S., Garcia S. I., Gianotti T. F. et al. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. *Am. J. Hypertens*. 2005. Vol. 18, No 10. P. 1271–1275.

Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, No 2. P. 515–581.

Wilson A. G., Symons J. A., Grall F. et al. Effect of a polymorphisms in the human tumor necrosis factor α on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 3195–3199.

Yoshida S., Takeuchi T., Kotani T., Yamamoto N. et al. Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J. Hum. Hypertens*. 2014. Vol. 28, No 3. P. 165–169. doi: 10.1038/jhh.2013.80.

Zee R. Y., Cook N. R., Cheng S. Multi-locus candidate gene polymorphisms and risk of myocardial infarction: a population-based, prospective genetic analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 341–348.

Zheng M. H., Qiu L. X., Xin Y. N., Pan H. F., Shi K. Q., Chen Y. P. Tumor necrosis factor-alpha-308A allele may have a protective effect for chronic hepatitis B virus infection in Mongoloid populations. *Int. J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 4, No 7. P. 580–585. doi: 10.1016/j.ijid.2009.08.010.

Zinman B., Hanley A. J., Harris S. B. et al. Tumor necrosis factor concentrations in a native canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrin. Met.* 1999. Vol. 84, No.1. P. 272–278.

Received June 17, 2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Топчиева Людмила Владимировна

ведущий научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: topchieva67@mail.ru
тел.: (8142) 769810

Курбатова Ирина Валерьевна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: irina7m@yandex.ru
тел.: (8142) 769810

Малышева Ирина Евгеньевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: i.e.malysheva@yandex.ru
тел.: (8142) 769810

Корнева Виктория Алексеевна

доцент, к. м. н.
Петрозаводский государственный университет,
медицинский факультет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Карелия, Россия, 185910
эл. почта: vikkorneva@mail.ru
тел.: (8142) 780685

CONTRIBUTORS:

Topchieva, Lyudmila

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: topchieva67@mail.ru
tel.: (8142) 769810

Kurbatova, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: irina7m@yandex.ru
tel.: (8142) 769810

Malysheva, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru
tel.: (8142) 769810

Korneva, Viktoria

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: vikkorneva@mail.ru
tel.: (8142) 780685

Барышева Ольга Юрьевна

профессор, д. м. н.
Петрозаводский государственный университет,
медицинский факультет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: olvar@karelia.ru
тел.: (8142) 764288

Дуданова Ольга Петровна

зав. кафедрой, д. м. н., проф.
Петрозаводский государственный университет,
медицинский факультет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: odudanova@gmail.com
тел.: (8142) 714684

Barysheva, Olga

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: olvar@karelia.ru
tel.: (8142) 764288

Dudanova, Olga

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: odudanova@gmail.com
tel.: (8142) 714684