

УДК 577.125.8

## СВЯЗЬ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1061622 ГЕНА *TNFRSF1* С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИЗМЕНЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ

Л. В. Топчиева<sup>1</sup>, В. А. Корнева<sup>2</sup>, И. В. Курбатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, Россия

Исследована ассоциация полиморфного варианта rs1061622 гена *TNFRSF1*, кодирующего рецептор второго типа (TNFRII) к TNF $\alpha$ , с развитием эссенциальной артериальной гипертензии (I–II стадии). Выявлены статистически значимые различия в частотах аллелей и генотипов по указанному полиморфному маркеру в группе здоровых людей и пациентов с ЭАГ. У носителей аллеля G почти в 2 раза повышен риск развития данного заболевания (ОШ = 1,904 (95ДИ: 1,337–2,709)). Проведена оценка влияния rs1061622 гена *TNFRSF1* на показатели липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триацилглицеринов), а также индекса атерогенности в группе здоровых доноров и больных ЭАГ. Обнаружена зависимость содержания ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП в плазме крови, а также значения индекса атерогенности от носительства определенных генотипов по исследуемому полиморфному маркеру гена *TNFRSF1*. Увеличение содержания в плазме атерогенной фракции липидов (ХС-ЛПНП) ассоциировано с наличием в генотипе аллеля G. У здоровых доноров, гомозиготных или гетерозиготных по аллелю G, содержание ХС-ЛПВП значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфный вариант Т>G rs1061622 гена *TNFRSF1*, вероятно, вовлечен в предрасположенность населения Карелии к ЭАГ (I–II стадии). Патогенетическое влияние полиморфизма гена *TNFRSF1* на формирование данного заболевания, возможно, осуществляется через модулирование содержания различных фракций липидов.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия; полиморфизм генов; рецепторы к TNF $\alpha$ ; ген *TNFRSF1*; общий холестерин; холестерин липопротеинов высокой плотности; холестерин липопротеинов низкой плотности; триглицериды; индекс атерогенности.

**L. V. Topchieva, V. A. Korneva, I. V. Kurbatova. ASSOCIATION OF THE POLYMORPHIC VARIANT RS1061622 OF THE *TNFRSF1* GENE WITH GENETIC PREDISPOSITION TO ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND CHANGES IN THE BLOOD LIPID PROFILE**

The association of the *TNFRSF1* gene polymorphic variant rs1061622, which encodes the second type receptor (TNFRII) to TNF $\alpha$  with the development of essential arte-

rial hypertension (EH, stages I–II) was investigated. Statistically significant differences in the frequencies of alleles and genotypes by this polymorphic marker were revealed for the group of healthy people and patients with EH. The risk of developing this disease was almost double in carriers of the allele G (OR = 1.904 (95DI: 1.337–2.709)). The effect of rs1061622 of the *TNFRSF1B* gene on the lipid metabolism (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL–C), triglycerides), as well as the atherogenicity index in the group of healthy donors and EH patients, carriers of certain genotypes for this polymorphic marker of the *TNFRSF1B* gene, was studied. An increase in the atherogenic lipid fraction (LDL–C) level in the plasma is associated with the presence of the allele G in the genotype. In healthy donors, either homozygous or heterozygous for the G allele, the content of HDL–C is significantly lower than in TT genotype carriers. The obtained results indicate that the polymorphic variant T>G rs1061622 of the *TNFRSF1B* gene is probably involved in the predisposition of people living in Karelia to EH (stages I–II). The pathogenetic effect of the *TNFRSF1B* gene polymorphism on the formation of this disease is possibly accomplished through modulation of the levels of various lipid fractions.

**Key words:** essential arterial hypertension; gene polymorphism; receptors for TNF $\alpha$ ; *TNFRSF1B* gene; total cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; low-density lipoprotein cholesterol; triglycerides; atherogenicity index.

## Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) является полигенным многофакторным заболеванием. Среди факторов риска развития этой патологии (активация симпатической нервной системы, чрезмерное употребление соли, несбалансированное питание, курение и прочее) можно назвать и наследственную предрасположенность. Вероятность наследования артериальной гипертензии (АГ) составляет приблизительно 30 %. Конкретные механизмы реализации генетической предрасположенности к АГ до конца не понятны. Высказано предположение, что в случае с эссенциальной артериальной гипертензией наследуется не сама патология, а механизмы реагирования систем, определяющих уровень артериального давления (АД) [Руководство..., 2008]. Среди систем, которые участвуют в развитии стабильно повышенного давления крови, стали рассматривать и иммунную систему [Harrison et al., 2011]. Активация иммунных клеток, в частности Т-лимфоцитов, у больных АГ способствует развитию системного хронического воспаления, которое, как известно, сопровождает данное заболевание [Harrison et al., 2011]. Однако появляется все больше данных о том, что воспаление может быть не только следствием ЭАГ, но и ее причиной. Об этом свидетельствует тот факт, что повышенное содержание вырабатываемых различными иммунными клетками провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (IL-6), у здоровых доноров предшествует будущему увеличению систолического давления [Bautista et al., 2005]. Механизмы, посредством которых

эти провоспалительные белки участвуют в реализации АГ, весьма разнообразны. Среди них важную роль в патогенезе данного заболевания играет способность цитокинов влиять на липидный профиль как здоровых людей, так и лиц с гипертензией [Sheu et al., 2000; Ito et al., 2001; Paik et al., 2013]. Например, высокий уровень TNF $\alpha$  ассоциирован с повышенным содержанием в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и их окисленных форм, обладающих атерогенными свойствами [Paik et al., 2013]. Негативное влияние этого цитокина на биохимические показатели крови, вероятно, может быть усилено или ослаблено за счет его растворимых рецепторов. Известно, что растворимые рецепторы sTNFR1 и sTNFR2 выступают в качестве антагонистов TNF $\alpha$ , ингибируя активацию TNF $\alpha$ -сигнальных путей в различных клетках [Cabal-Hierro, Lazo, 2012]. При ряде воспалительных заболеваний их уровень в плазме крови и в некоторых органах, например в печени, значительно повышается по сравнению с физиологическими условиями [Tokushige et al., 2007; Schulz et al., 2014]. Не исключение и сердечно-сосудистые заболевания [Safranow et al., 2009; McTiernan et al., 2012]. Помимо воспалительных стимулов на содержание растворимых (sTNFR) и мембраносвязанных (mbTNFR) форм рецепторов TNF $\alpha$  влияют мутации, расположенные в разных областях кодирующих их генов [Komata et al., 1999; Glossop et al., 2005]. Замена тимина на гуанин в положении 5876 экзона гена *TNFRSF1B* (rs1061622) способствует формированию растворимой формы TNFR2 и изменению соотношения mbTNFR2 и sTNFR2, что может влиять на биологическую активность лиганда [Glossop et al., 2005]. Оказалось, что

содержание sTNFR положительно коррелирует с уровнем ХС-ЛПНП и триацилглицеринами (ТГ) и отрицательно – с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [Strackowski et al., 2006]. Эти факты наводят на мысль о возможной связи носительства полиморфного варианта (rs1061622) гена *TNFRSF1B* с особенностями липидного профиля как у больных, так и у здоровых людей, что, вероятно, может играть существенную роль в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии. Однако данных литературы, которые могли бы опровергнуть или подтвердить наше предположение, очень мало. Так, в некоторых работах показано, что данная мутация может быть вовлечена в генетическую предрасположенность людей к сердечно-сосудистым заболеваниям, например, к ишемическому инсульту [Markoula et al., 2011], коронарной болезни сердца [Allen et al., 2001; Sbarsi et al., 2007]. Однако сведения о влиянии rs1061622 на развитие эссенциальной артериальной гипертензии практически отсутствуют в имеющейся на данный момент литературе. В связи с этим цель нашего исследования – изучить связь полиморфного варианта гена *TNFRSF1B* (rs1061622) с развитием эссенциальной артериальной гипертензии и изменением липидного профиля здоровых доноров и пациентов с ЭАГ (I–II стадии).

## Материалы и методы

Для генотипирования использованы 151 образец цельной крови доноров контрольной группы и 112 образцов цельной крови пациентов с ЭАГ (I–II стадии). Средний возраст доноров контрольной группы составил  $39,38 \pm 1,43$  года; пациентов с ЭАГ –  $48,31 \pm 1,66$  года. Средний возраст здоровых доноров и больных ЭАГ, включенных в биохимический анализ, составил  $42,52 \pm 2,75$  и  $47,71 \pm 3,68$  года соответственно. Возраст доноров двух групп исследования значимо не различался ( $U = 132,5$ ;  $p = 0,637$ ).

Диагноз ЭАГ был установлен впервые врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска в соответствии и с учетом клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [Диагностика..., 2010]. Обследование доноров, включенных 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, курение табака, беременность

и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>. Дополнительный критерий исключения из биохимического анализа – гипотензивная, противовоспалительная 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 области гена *TNFRSF1B*, включающей позицию 587 (rs1061622), использовали праймеры: прямой 5'gacacatcgctcactctc3' и обратный 5'aaggagtgaatgaatgagac3', описанные в работе [Xu et al., 2014]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США), используя реакционную смесь ScreenMix-HS («Евроген», Россия). ПЦР-продукты обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *FatI* (1 е. а.) («СибЭнзим», Россия) в течение 1 ч при 55 °С и разделяли в 1,5% агарозном геле, используя трис-ацетатный буфер.

Концентрацию в плазме крови общего холестерина (ОХС), триацилглицерина, холестерина липопротеинов высокой плотности определяли в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 PLUS (Roche Diagnostics GmbH, ФРГ-Австрия-США), холестерина липопротеинов низкой плотности – расчетным методом по: [Friedewald et al., 1972]. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле:

$$\text{Индекс атерогенности (усл. ед)} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}}{\text{ХСЛПВП}}$$

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. Проведен дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для оценки риска развития ЭАГ рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95ДИ) [Флетчер и др., 1998]. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Возраст доноров указан в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Показатели содержания липопротеинов и индекса атерогенности приведены в виде средних значений со стандартной ошибкой, в скобках – медиана.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру T>G rs1061622 гена *TNFRSF1B* в группе людей, больных ЭАГ (I–II стадии), и в контрольной группе

Table 1. Distribution of alleles and genotypes for the polymorphic marker rs1061622 T>G of the *TNFRSF1B* gene in the group of patients with EH (stage I–II) and in the control group

Аллели и генотипы Alleles and genotypes	Контрольная группа (n=151) Control group	Больные ЭАГ (n=112) Patients with EH	Критерий $\chi^2$ Chi-square test
T	206 (0,682)	124 (0,530)	12,91 (df = 1, p < 0,01)
G	96 (0,318)	110 (0,470)	
TT	69 (0,457)	40 (0,357)	12,01 (df = 2, p < 0,01)
TG	68 (0,450)	44 (0,393)	
GG	14 (0,093)	28 (0,250)	

«Карельский научный центр Российской академии наук».

## Результаты

Проанализированы частоты аллелей и генотипов по 587T>G полиморфному маркеру гена *TNFRSF1B* в контрольной группе и группе пациентов с ЭАГ (I–II стадии).

Как видно из таблицы 1, распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 587T>G гена *TNFRSF1B* отличается в группах здоровых и больных ЭАГ (I–II стадии) людей. Встречаемость аллеля G в группе лиц с диагнозом ЭАГ значительно выше, чем в контрольной группе. У носителей аллеля G повышен риск развития данного заболевания (ОШ = 1,904 (95ДИ: 1,337–2,709)).

Оценивали влияние rs1061622 гена *TNFRSF1B* на содержание некоторых фракций липидов в плазме крови и индекс атерогенности (табл. 2).

Обнаружены значимые различия в содержании ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и индекса атерогенности у носителей разных генотипов по rs1061622 в группе здоровых людей (табл. 2). У носителей аллеля G (TG+GG генотип) содержание ХС-ЛПВП ниже, а ХС-ЛПНП выше, чем у носителей TT-генотипа (U = 464; p = 0,019 и U = 88; p = 0,018 соответственно). Индекс атерогенности у доноров, имеющих в генотипе G-аллель, был также выше, чем у лиц с TT-генотипом (U = 162; p = 0,040). В контрольной группе выявлено влияние генотипа по указанному маркеру на уровень ХС-ЛПНП (H = 5,61; p = 0,018) и индекс атерогенности (H = 4,1; p = 0,040). Содержание ХС-ЛПНП в плазме больных ЭАГ (I–II стадии) с генотипом TG+GG было существенно выше, чем у носителей TT-генотипа (U = 310; p = 0,017). В этой же группе выявлено влияние генотипа на уровень ХС-ЛПНП (H = 4,65; p = 0,030). Достоверных различий по другим показателям липидного спектра и индекса атерогенности среди больных с разными генотипами по rs1061622 не обнаружено.

## Обсуждение

Группа больных ЭАГ (I–II стадии) статистически значимо отличалась от контрольной группы по распределению частот аллелей и генотипов по rs1061622 гена *TNFRSF1B*. Показано почти двукратное повышение риска развития ЭАГ у носителей аллеля G по данному полиморфному маркеру. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении полиморфного варианта rs1061622 гена *TNFRSF1B* в наследственную предрасположенность населения Карелии к ЭАГ (I–II стадии).

Как уже указывалось выше, rs1061622 представляет собой несинонимическую мутацию в позиции 587 экзона 6. Замена тимина на гуанин приводит к формированию различий в аминокислотной последовательности рецептора (Met196 и Arg196), которые возникают близко к сайту узнавания для металлопротеаз, активность которых существенно возрастает при воспалении [Glossop et al., 2005]. Указанная однонуклеотидная замена может влиять на соотношение mbTNFRII и sTNFRII [Komata et al., 1999]. Так, Stark с соавторами показали, что при наличии у доноров формы рецептора Arg196 уровень sTNFRII в плазме крови может быть ниже, чем при форме Met196 [Stark et al., 2003]. В то же время, согласно результатам другой работы, у носителей GG(Arg196)-генотипа уровень sTNFRII был выше, чем у лиц с генотипами TT+TG [Tolusso et al., 2004].

Изменение содержания растворимых рецепторов к TNF $\alpha$  может быть одним из основных механизмов патогенетического влияния rs1061622 на развитие ЭАГ. Растворимые рецепторы к TNF $\alpha$  конкурируют за лиганд с мембраносвязанными рецепторами, выступая, таким образом, как аттенуаторы активности этого цитокина. В то же время TNF $\alpha$  в связанной с sTNFR форме является более стабильным и оказывает пролонгированное действие на иммунные клетки и биохимические показатели крови [Aderka, 1996].

Таблица 2. Липидный состав плазмы крови и индекс атерогенности у носителей разных генотипов по полиморфному маркеру 587Т>G (rs1061622) гена *TNFRSF1B*

Table 2. Lipid profile of the blood plasma and the atherogenicity index in carriers of different genotypes for the polymorphic marker 587T>G (rs1061622) of the *TNFRSF1B* gene

Показатель Index	Контрольная группа Control group		Пациенты с ЭАГ (I–II стадии) Patients with EH (stage I–II)	
	ТТ (n=24)	TG+GG (n=28)	ТТ (n=36)	TG+GG (n=33)
Генотип Genotypes				
ОХС, ммоль/л total cholesterol, mmol/l	5,16 ± 0,26 (5,21)	5,39 ± 0,22 (5,56)	5,36 ± 0,20 (4,84)	5,64 ± 0,26 (5,72)
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL-cholesterol, mmol/l	1,64 ± 0,30 (1,42)	1,30 ± 0,06* (1,26)	1,37 ± 0,12 (1,19)	1,35 ± 0,06 (1,32)
ХС-ЛПНП, ммоль/л LDL-cholesterol, mmol/l	3,50 ± 0,02 (3,61)	4,16 ± 0,15* (4,37)	3,27 ± 0,16 (2,95)	4,28 ± 0,28* (4,00)
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,73 ± 0,19 (1,59)	1,91 ± 0,32 (1,60)	1,52 ± 0,08 (1,29)	2,23 ± 0,12 (1,90)
Индекс атерогенности, усл. ед. atherogenicity index, conventional units	3,18 ± 0,19 (3,34)	3,90 ± 0,21* (3,50)	3,4 ± 0,29 (3,86)	4,23 ± 0,24 (4,60)

Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm m$  (Медиана). \*Различия достоверны по сравнению с генотипом ТТ.

Note. The data are presented in the form  $M \pm m$  (Median). \*Differences are significant in comparison with the TT genotype.

TNF $\alpha$  является плейотропным провоспалительным цитокином. Он способствует активации макрофагов, регулирует миграцию лейкоцитов к очагу воспаления, участвует в формировании атеросклеротических бляшек и усилении их нестабильности [Steyers, Miller, 2014]. Повышение его уровня при ряде заболеваний способствует стимулированию продукции активных форм кислорода, вазоконстриктора эндотелина-1 и экспрессии молекул адгезии, снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота [Sprague, Khalil, 2009; Steyers, Miller, 2014]. Все эти процессы ведут к нарушениям фибринолиза, регенерации эндотелия и вазодилатации и в конечном итоге к формированию гипертензии. Важно и то, что TNF $\alpha$  модулирует активность ряда ферментов липидного и холестерина обмена [Pora et al., 2007], активирует НАДФН-оксидазу [Gao et al., 2007]. Таким образом, увеличение уровня этого цитокина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями играет существенную роль в изменении липидного профиля и гипероксидации липидов [Pora et al., 2007]. В свою очередь, окисленные ЛПНП способствуют дифференциации моноцитов в разные типы макрофагов, которые являются основными продуцентами TNF $\alpha$  [Seo et al., 2015]. Отмечено, что уровень этого цитокина в плазме крови положительно коррелирует с содержанием ХС-ЛПНП и их окисленных форм [Ito et al.,

2001]. У лиц с повышенным давлением крови уровень общего холестерина и атерогенных фракций липидов (холестерина липопротеинов низкой плотности, триацилглицерин) значительно выше, чем у здоровых людей [Колесникова и др., 2009]. В норме соотношение атерогенных липопротеинов, например ХС-ЛПНП, и антиатерогенных, например ХС-ЛПВП, сбалансировано и выражается в виде индекса атерогенности, который у здоровых людей, как правило, не превышает значения 3,5. У людей с повышенным давлением крови наблюдается нарастание индекса атерогенности, что свидетельствует о развитии дислипидемии и атеросклероза сосудов [Колесникова и др., 2009].

У здоровых индивидов наблюдается значительная вариабельность в содержании TNF $\alpha$ , которая может быть связана с носительством полиморфных вариантов гена *TNF* и, вероятно, генов, кодирующих рецепторы к этому белку (*TNFR1* и *TNFR2*) [Fernandes et al., 2002; Sandoval-Pinto et al., 2016]. Поскольку rs1061622 опосредует физиологическую активность фактора некроза опухоли альфа, мы предположили, что он может влиять и на липидный состав плазмы крови. Действительно, дисперсионный анализ показал зависимость содержания ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и значения индекса атерогенности от носительства определенных генотипов по указанному полиморфному маркеру в контрольной группе и содержания

ХС-ЛПНП – в группе больных ЭАГ. Полученные данные позволяют думать, что rs1061622 гена *TNFRSF1B* может быть вовлечен в этиологию и патогенез ЭАГ (I–II стадии) посредством его влияния на липидный состав крови. Выявленная в других работах тесная корреляция уровня sTNFRII с содержанием ХС-ЛПНП и триацилглицеринов также свидетельствует в пользу нашего предположения [Fernández-Real et al., 1999; Mizia-Stec et al., 2003; Straczkowski et al., 2006].

## Заключение

Таким образом, нами выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1061622 Т>G гена *TNFRSF1B* с развитием эссенциальной артериальной гипертензии (I–II стадии) у жителей Карелии, что позволяет использовать его как маркер генетической предрасположенности к данному заболеванию. Вероятно, rs1061622 может вносить вклад в этиологию и патогенез ЭАГ, влияя на содержание и соотношение разных фракций липопротеинов.

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221-2017-0049).*

## 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.*

*Колесникова Л. И., Долгих В. В., Осипова Е. В., Натяганова Л. В., Рычкова Л. В., Гребенкина Л. А., Ильин В. П., Долгих М. И. Некоторые особенности липидного спектра крови у подростков с разными формами артериальной гипертензии // Клиническая лабораторная диагностика. № 12. 2009. С. 6–8.*

*Руководство по кардиологии. Учебное пособие в 3 т. / Под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. 1. 672 с.*

*Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. М.: Медиа-Сфера, 1998. 352 с.*

*Aderka D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors // Cytokine Growth Factor Rev. 1996. Vol. 7. P. 231–240.*

*Allen R. A., Lee E. M., Roberts D. H., Park B. K., Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF- $\alpha$  and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease // Eur. J. Clin. Invest. 2001. Vol. 31. P. 843–851.*

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

*Cabal-Hierro L., Lazo P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // Cellular Signaling. 2012. Vol. 24. P. 1297–1305. doi: 10.1016/j.cell-sig.2012.02.006*

*Fernandes H., Koneru B., Fernandes N., Ha-meed M., Cohen M. C., Raveche E., Cohen S. 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.*

*Fernández-Real J. M., Gutiérrez C., Ricart W., Castiñeira M. J., Vendrell J., Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects // Atherosclerosis. 1999. Vol. 146, no. 2. P. 321–327.*

*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.*

*Gao X., Belmadani S., Picchi A., Xu X., Potter B. J., Tewari-Singh N., Capobianco S., Chilian W. M., Zhang C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in Lepr (db) mice // Circulation. 2007. Vol. 115, no. 2. P. 245–254. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650671*

*Glossop J. R., Dawes P. T., Nixon N. B., Mat-tey D. L. Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. 2005. Vol. 7. P. 1227–1234.*

*Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H., Madhur M., Marvar P. J., Thabet S., Vinh A., Weyand C. Inflammation, Immunity and Hypertension // Hypertension. 2011. Vol. 57, no. 2. P. 132–140.*

*Ito H., Ohshima A., Tsuzuki M., Ohto N., Takao K., Hiji C., Yanagawa M., Ogasawara M., Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor- $\alpha$  with serum low-density lipoprotein – cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women // Cl. Exp. Pharm. Phys. 2001. Vol. 28. P. 188–192.*

*Komata T., Tsuchiya N., Matsushita M., Hagiwara K., Tokunaga K. Association of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus // Tissue Antigens. 1999. Vol. 53. P. 527–533.*

*Markoula S., Chatzikiyakidou A., Giannopoulos S., Odysseas K., Markou S., Vemmos K., Georgiou I., Kyritis A. P. Association of TNF-857C>T, TNFRSF1A36A>G, and TNFRSF1B676T>G polymorphisms with ischemic stroke in a Greek population // Stroke Res. Treat. 2011. 2011: 920584. doi: 10.4061/2011/920584*

*McTiernan C. F., Ramani R., Burkhead B., McNamara D. The methionine 196 arginine polymorphism of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is not associated with worse outcomes in heart failure // Cytokine. 2012. Vol. 60, no. 3. P. 838–842. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.035*

*Mizia-Stec K., Zahorska-Markiewicz B., Manddecki T., Janowska J., Szulc A., Jastrzebska-Maj E., Gasior Z. Hyperlipidaemias and serum cytokines in pa-*

tients with coronary artery disease // *Acta Cardiol.* 2003. Vol. 58, no. 1. P. 9–15.

Sandoval-Pinto E., Padilla-Gutiérrez J. R., Valdés-Alvarado E., García-González I., J., Valdez-Haro A., Muñoz-Valle J. F., Flores-Salinas H. E., Brennan-Bourdon L. M., Valle Y. Association of the -1031 T>C polymorphism and soluble TNF- $\alpha$  levels with Acute Coronary Syndrome // *Cytokine.* 2016. Vol. 78. P. 37–43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.014

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. doi: 10.1016/j.numecd.2012.08.002

Popa C., Netea M. G., van Riel P. L. C. M., van der Meer J. W. M., Stalenhoef A. F. H. The role of TNF- $\alpha$  in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk // *J. Lipid Res.* 2007. Vol. 48. P. 751–762. doi: 10.1194/jlr.R600021-JLR200

Safranow K., Dziedziejko V., Rzeuski R., Czyżycska E., Wojtarowicz A., Bińczak-Kuleta A., Jakubowska K., Olszewska M., Ciechanowicz A., Kornacewicz-Jach Z., Machaliński B., Pawlik A., Chlubek D. Plasma concentrations of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease // *Tissue Antigens.* 2009. Vol. 74. P. 386–392. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01332.x

Sbarsi I., Falconpa C., Boiocchji C., Campo I., Zorzetto M., De Silvestri A., Cucciaia M. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease // *Int. J. Immun. Pharm.* 2007. Vol. 20, no. 1. P. 145–154.

Schulz M., Dotzlaw H., Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab // *Biomed. Res. Int.* 2014: 675108. doi: 10.1155/2014/675108

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

Seo J.-W., Yang E.-J., Yoo K.-H., Choi I.-H. Macrophage differentiation from monocytes is influenced by the lipid oxidation degree of low density lipoprotein

// *Mediators of Inflammation.* 2015. ID 235797. 10 p. doi: 10.1155/2015/235797

Sprague A. H., Khalil R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease // *Biochem Pharmacol.* 2009. Vol. 78, no. 6. P. 539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029

Stark G. L., Dickinson A. M., Jackson G. H., Taylor P. R., Proctor S. J., Middleton P. G. Tumour necrosis factor receptor type II 196M/R genotype correlates with circulating soluble receptor levels in normal subjects and with graft-versus-host disease after sibling allogeneic bone marrow transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 1742–1749.

Steyers C. M. 3<sup>rd</sup>, Miller F. J. Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. P. 11324–11349. doi: 10.3390/ijms150711324

Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A., Adam-ska A., Karolczuk-Zarachowicz M., Karczewska-Kupczewska M., Kozłowska A., Gorska M. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors are related to total and LDL-cholesterol in lean, but not in obese Subjects // *Cardiovascular Diabetology.* 2006. Vol. 5: 14. doi: 10.1186/1475-2840-5-14

Tolusso B., Sacco S., Gremese E., La Torre G., Tomietto P., Ferraccioli G. F. Relationship between the tumor necrosis factor receptor II (TNF-RII) gene polymorphism and sTNF-RII plasma levels in healthy controls and in rheumatoid arthritis // *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65, no. 12. P. 1420–1426. doi: 10.1016/j.humimm.2004.06.010

Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushita N., Taniai M., Hashimoto E., Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 1104–1110. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01028

Xu F., Zhou G., Han S., Yuan W., Chen S., Fu Z., Li D., Zhang H., Li D., Pang D. Association of TNF- $\alpha$ , TNFRSF1A and TNFRSF1B gene polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer in northeast Chinese Han women // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, no. 7. P. 101–138. doi: 10.1371/journal.pone.0101138

Поступила в редакцию 30.03.2018

## References

*Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii.* Rossijskie rekomendatsii (IV peresmotr) [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (IV edition)]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2010. No. 3. P. 5–26.

Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya* [Clinical epidemiology]. Moscow: Media-Sfera, 1998. 352 p.

Kolesnikova L. I., Dolgikh V. V., Osipova E. V., Natyaganova L. V., Rychkova L. V., Grebenkina L. A., Il'in V. P., Dolgikh M. I. Nekotorye osobennosti lipidnogo spektra krovi u podrostkov s raznymi formami arterial'noi gipertenzii [Some features of blood lipid spectrum of adolescents with different forms of arterial hypertension].

*Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Lab. Diagnostics]. No. 12. 2009. P. 6–8.

*Rukovodstvo po kardiologii* [Guidelines for cardiology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Vol. 1. 672 p.

Aderka D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996. Vol. 7. P. 231–240.

Allen R. A., Lee E. M., Roberts D. H., Park B. K., Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF- $\alpha$  and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 31. P. 843–851.

Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and es-

sential hypertension. *J. Hum. Hypert.* 2005. Vol. 19. P. 149–154.

Cabal-Hierro L., Lazo P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // Cellular Signalling. 2012. Vol. 24. P. 1297–1305. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.006

Fernandes H., Koneru B., Fernandes N., Hammeed M., Cohen M. C., Raveche E., Cohen S. 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.

Fernández-Real J. M., Gutiérrez C., Ricart W., Castiñeira M. J., Vendrell J., Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 1999. Vol. 146, no. 2. P. 321–327.

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.

Gao X., Belmadani S., Picchi A., Xu X., Potter B. J., Tewari-Singh N., Capobianco S., Chilian W. M., Zhang C. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in Lepr (db) mice. *Circulation.* 2007. Vol. 115, no. 2. P. 245–254. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650671

Glossop J. R., Dawes P. T., Nixon N. B., Matthey D. L. Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005. Vol. 7. P. 1227–1234.

Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H., Madhur M., Marvar P. J., Thabet S., Vinh A., Weyand C. Inflammation, Immunity and Hypertension. *Hypertension.* 2011. Vol. 57, no. 2. P. 132–140.

Ito H., Ohshima A., Tsuzuki M., Ohto N., Takao K., Hiji C., Yanagawa M., Ogasawara M., Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor- $\alpha$  with serum low-density lipoprotein – cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Cl. Exp. Pharm. Phys.* 2001. Vol. 28. P. 188–192.

Komata T., Tsuchiya N., Matsushita M., Hagiwara K., Tokunaga K. Association of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens.* 1999. Vol. 53. P. 527–533.

Markoula S., Chatzikyriakidou A., Giannopoulos S., Odysseas K., Markou S., Vemmos K., Georgiou I., Kyritsis A. P. Association of TNF-857C>T, TNFRSF1A36A>G, and TNFRSF1B676T>G polymorphisms with ischemic stroke in a Greek population. *Stroke Res. Treat.* 2011. 2011: 920584. doi: 10.4061/2011/920584

McTiernan C. F., Ramani R., Burkhead B., McNamara D. The methionine 196 arginine polymorphism of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is not associated with worse outcomes in heart failure. *Cytokine.* 2012. Vol. 60, no. 3. P. 838–842. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.035

Mizia-Stec K., Zahorska-Markiewicz B., Mandacki T., Janowska J., Szulc A., Jastrzebska-Maj E.,

Gasior Z. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2003. Vol. 58, no. 1. P. 9–15.

Sandoval-Pinto E., Padilla-Gutiérrez J. R., Valdés-Alvarado E., García-González I. J., Valdez-Haro A., Muñoz-Valle J. F., Flores-Salinas H. E., Brennan-Bourdon L. M., Valle Y. Association of the –1031 T>C polymorphism and soluble TNF- $\alpha$  levels with Acute Coronary Syndrome. *Cytokine.* 2016. Vol. 78. P. 37–43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.014

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. doi: 10.1016/j.numecd.2012.08.002

Popa C., Netea M. G., van Riel P. L. C. M., van der Meer J. W. M., Stalenhoef A. F. H. The role of TNF- $\alpha$  in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 2007. Vol. 48. P. 751–762. doi: 10.1194/jlr.R600021-JLR200

Safranow K., Dziedziczko V., Rzeuski R., Czyżyczka E., Wojtarowicz A., Bińczak-Kuleta A., Jakubowska K., Olszewska M., Ciechanowicz A., Kornacewicz-Jach Z., Machaliński B., Pawlik A., Chlubek D. Plasma concentrations of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens.* 2009. Vol. 74. P. 386–392. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01332.x

Sbarsji I., Falconpa C., Boiocchji C., Campo I., Zorzetto M., De Silvestri A., Cucciaia M. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int. J. Immun. Pharm.* 2007. Vol. 20, no. 1. P. 145–154.

Schulz M., Dotzlaw H., Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab. *Biomed. Res. Int.* 2014: 675108. doi: 10.1155/2014/675108

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

Seo J.-W., Yang E.-J., Yoo K.-H., Choi I.-H. Macrophage differentiation from monocytes is influenced by the lipid oxidation degree of low density lipoprotein. *Mediators of Inflammation.* 2015. ID 235797. 10 p. doi: 10.1155/2015/235797

Sprague A. H., Khalil R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009. Vol. 78, no. 6. P. 539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029

Stark G. L., Dickinson A. M., Jackson G. H., Taylor P. R., Proctor S. J., Middleton P. G. Tumour necrosis factor receptor type II 196M/R genotype correlates with circulating soluble receptor levels in normal subjects and with graft-versus-host disease after sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 1742–1749.

Steyers C. M. 3<sup>rd</sup>, Miller F. J. Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. P. 11324–11349. doi: 10.3390/ijms150711324

Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A., Adam-ska A., Karolczuk-Zarachowicz M., Karczewska-Kup-czewska M., Kozłowska A., Gorska M. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors are related to total and LDL-cholesterol in lean, but not in obese Subjects. *Cardiovascular Diabetology*. 2006. Vol. 5: 14. doi: 10.1186/1475-2840-5-14

Tolusso B., Sacco S., Gremese E., La Torre G., Tomietto P., Ferraccioli G. F. Relationship between the tumor necrosis factor receptor II (TNF-RII) gene polymorphism and sTNF-RII plasma levels in healthy controls and in rheumatoid arthritis. *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65, no. 12. P. 1420–1426. doi: 10.1016/j.humimm.2004.06.010

Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushi-ta N., Taniai M., Hashimoto E., Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 1104–1110. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01028

Xu F., Zhou G., Han S., Yuan W., Chen S., Fu Z., Li D., Zhang H., Li D., Pang D. Association of TNF- $\alpha$ , TNFRSF1A and TNFRSF1B gene polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer in northeast Chinese Han women. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, no. 7: e101138. doi: 10.1371/journal.pone.0101138

Received March 30, 2018

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### **Топчиева Людмила Владимировна**

ведущий научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика  
Карелия, Россия, 185910  
эл. почта: topchieva67@mail.ru  
тел.: (8142) 573107

### **Корнева Виктория Алексеевна**

доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии,  
инфекционных болезней и эпидемиологии, к. м. н.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: vikkorneva@mail.ru

### **Курбатова Ирина Валерьевна**

научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика  
Карелия, Россия, 185910  
эл. почта: irina7m@yandex.ru

## 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) 573107

### **Korneva, Viktoria**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: vikkorneva@mail.ru

### **Kurbatova, Irina**

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