

Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: обзор литературы

Е.В. Хазова[✉], О.В. Булашова, Е.В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Пристальное внимание исследователей приковано к изучению социально значимых многофакторных заболеваний и синдромов с наследственной предрасположенностью, к которым относится и хроническая сердечная недостаточность (CH), сформировавшаяся вследствие атеросклероза (АС) коронарных артерий. Перспективность геномных исследований при АС и СН связывают с возможностью определения генетического риска развития и прогноза нежелательных сердечно-сосудистых событий до появления клинических признаков/симптомов. С позиции понимания патогенеза АС как варианта неспецифического воспаления, имеющего волнообразный характер, предполагается влияние на патологический процесс генов, кодирующих провоспалительные цитокины. Целью обзора был анализ результатов исследований, имеющихся в доступных публикациях, полиморфизма rs1800629 гена фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – *TNF*) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство данных свидетельствуют о наличии повышенного сердечно-сосудистого риска у носителей аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF*. Определено, что носительство генотипа АА ассоциировано с эссенциальной артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда левого желудочка. У пациентов с хронической СН с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса левого желудочка АА-генотипа отмечены низкие показатели артериального давления и частая встречаемость фибрилляции предсердий. В ряде работ приведены результаты исследований полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, продемонстрирована его прогностическая значимость при СН.

Ключевые слова: полиморфизм rs1800629, ген *TNF*, фактор некроза опухоли α , атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Consilium Medicum. 2023;25(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202164

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Tumor necrosis factor gene polymorphism rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A review

Elena V. Khazova[✉], Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The close attention of researchers is riveted to the study of socially significant multifactorial diseases and syndromes with a hereditary predisposition, which include chronic heart failure, formed as a result of atherosclerosis of the coronary arteries. The promise of genomic studies in atherosclerosis and heart failure is associated with the possibility of determining the genetic risk of developing and predicting adverse cardiovascular events before the onset of clinical signs/symptoms. From the standpoint of understanding the pathogenesis of atherosclerosis as a variant of nonspecific inflammation, which has a wave-like character, it is assumed that genes encoding pro-inflammatory cytokines influence the pathological process. The aim of the review was to analyze the results of studies available in available publications on the rs1800629 polymorphism of the tumor necrosis factor (*TNF*) gene in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. Most data indicate the presence of an increased cardiovascular risk in carriers of the A allele of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene. It was determined that carriage of the AA genotype is associated with essential arterial hypertension and remodeling of the left ventricular myocardium. In patients with chronic heart failure with preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction of the AA genotype, low blood pressure and frequent occurrence of atrial fibrillation were noted. A number of papers present the results of studies of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene and the prognostic significance of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene in heart failure.

Keywords: rs1800629 polymorphism, *TNF* gene, TNF- α , atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic heart failure

For citation: Khazova EV, Bulashova OV, Valeeva EV. Tumor necrosis factor gene polymorphism rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A review. Consilium Medicum. 2023;25(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202164

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хазова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Булашова Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: bulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Валеева Елена Валерьевна – канд. биол. наук, стар. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

[✉]**Elena V. Khazova** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Olga V. Bulashova – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: bulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Elena V. Valeeva – Cand. Sci. (Bio.), Res., Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

Введение

Вклад наследственной (генетической) предрасположенности в формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН и СН соответственно) находится в центре интенсивного исследовательского интереса и остается дискуссионным [1]. Иммуновоспалительные реакции, опосредованные острофазовыми белками и провоспалительными цитокинами, играют значимую роль в патофизиологии центральных и периферических проявлений СН, формируя основу «цитокиновой» теории патогенеза [2]. Ключевым провоспалительным цитокином воспалительного и иммунного ответа и одним из основных медиаторов, участвующих в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, является фактор некроза опухоли α (ФНО- α , англ. TNF- α – tumor necrosis factor α). Известно участие ФНО- α в метаболизме липидов, обуславливающим атерогенную дислипидемию, а также в развитии инсулинорезистентности, способствующей гиперкоагуляции крови за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена. ФНО- α контролирует функцию эндотелиальных клеток, индуцируя выработку и активацию факторов роста, хемоаттрактантов и молекул межклеточной адгезии 1, адгезии сосудистых клеток 1 и Е-селектина, участвующих в патогенезе атеросклероза (АС) коронарных артерий [3, 4]. Чрезмерная экспрессия ФНО- α и активация его рецепторов приводят к структурным изменениям сердца (ремоделированию), а низкое содержание ФНО- α признается протективным [5, 6]. Многогранное влияние ФНО- α на кардиомиоциты (КМ) заключается и в отрицательном инотропном действии, угнетении экспрессии сократительных белков, взаимодействии с β -адренергическими рецепторами, угнетающими сократительную способность КМ путем изменения передачи сигналов на рецепторы [7]. Под влиянием ФНО- α происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличению содержания коллагена и прогрессирующего апоптоза КМ [8]. Повышение уровня ФНО- α продемонстрировано в ряде исследований, подтвердивших значение провоспалительного цитокина в патогенезе ХСН, особенно выраженное при сохраненной фракции выброса ЛЖ [7, 9].

Цель обзора – проанализировать исследования полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ) на основе доступных публикаций.

Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к генетическим детерминантам АС и ХСН.

Методологические подходы

Проведен поиск и анализ источников в базах данных PubMed, eLibrary, Google Scholar по ключевым словам: «rs1800629», «ген *TNF*», «ген ФНО». Глубина поиска – 1997–2023. Публикации, содержащие только резюме и тезисы, а также дублирующие информацию, были исключены. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 38 источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

Результаты

Ген *TNF* расположен в хромосоме 6p21.3 в регионе генов главного комплекса гистосовместимости III класса. Наибольший интерес исследователей привлекает промоторный регион гена *TNF*, от транскрипционной активности которого зависит уровень белка ФНО- α как на уровне матричных РНК, так и белкового продукта в плазме крови [10, 11].

Частота минорного аллеля А в европейской популяции составляет 13,4% [12]. Замена нуклеотида гуанина на аде-

нин приводит к повышению экспрессии гена *in vitro*. Носительство аллеля А связано с повышенным уровнем ФНО- α по сравнению с гомозиготами по аллелю G [13].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* изучалась при ИБС, повторных коронарных событиях, сахарном диабете, неблагоприятном течении СН [3, 4, 6]. Результаты метаанализа по рецессивной генетической модели показали риск развития ССЗ у носителей генотипа AA против GA+GG полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 5,06; 95% ДИ 2,15–11,89; $p=0,0002$). После поправок на пол, возраст, индекс массы тела, сахарный диабет и статус курения результаты свидетельствовали о том, что аллель А не связан с повышенным риском коронарных событий [14]. S. Kabita и соавт. (2019 г.) продемонстрировали, что гетерозиготный GA-генотип чаще наблюдался у пациентов с артериальной гипертензией (7,82%) и метаболическим синдромом (8,87%), чем у участников здоровой группы (6,37%); различия при этом не были значимыми, и среди рассматриваемых случаев не было обнаружено гомозигот по аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, однако среди контрольной группы их частота достигала 0,27% [15].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АС

Л.А. Гараева и соавт. (2017 г.) исследовали полиморфизм rs1800629 гена *TNF* и выраженность АС и установили ассоциацию аллеля А с более легким течением атеросклеротического процесса [ОШ (отношение шансов) 0,22; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,07–0,65; $p=0,006$]. Авторы показали взаимосвязь аллеля А с редкой встречаемостью инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,06–0,38; $p=0,00006$) и с его рецидивами (фактор Байеса 33) [16]. В то же время связь полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с коронарным АС в популяции жителей Республики Адыгея не нашла подтверждения ($p>0,05$) [17]. В работе R. Fawzy и соавт. (2020 г.) исследовалась ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АС сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Средняя толщина комплекса интима-медиа сонных артерий была больше у носителей генотипа AA (1,2 \pm 0,4 мм), чем GA (1,02 \pm 0,5 мм) и GG (0,5 \pm 0,3 мм) ($p<0,001$) [18].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИБС

L. Rodríguez-Rodríguez и соавт. (2011 г.) обнаружили тенденцию к высокой частоте встречаемости носителей аллеля А (генотипы GA+AA) среди пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, по сравнению с таковыми без них (37,6% против 27,9%; $p=0,06$). После поправки на классические факторы риска ССЗ риск развития кардиоваскулярных событий у носителей минорного аллеля А приобрел достоверное значение (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,08–2,74; $p=0,023$) [19]. В метаанализе W. Wang и соавт. (2011 г.) сообщается, что принадлежность к аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в 1,5 раза увеличивает риск развития ИБС у представителей европеоидной расы (AG+AA против GG; ОШ 1,50; 95% ДИ 1,23–1,77) [20]. В китайской популяции H. Chu (2012 г.) констатировал отсутствие связи между аллелем А гена *TNF* rs1800629 и ИБС [21]. В исследовании, проведенном S. Hussain и соавт. (2015 г.) в популяции Пакистана, обнаружено различие между встречаемостью аллелей А и G при ИБС и без таковой (доля аллеля А – 20,3 и 11,3% (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,26–3,14; $p=0,003$)). Авторы сообщают о преобладающей встречаемости генотипов GA и AA в группе пациентов с ИБС, чем в сравниваемой – без ИБС (35,3 и 20,2%; $\chi^2=8,06$; $p=0,0045$). Генотип AA чаще сопутствовал пациентам с ИБС (5,3 и 2,7%; $\chi^2=8,86$; $p=0,0119$). Посредством бинарного логистического регрессионного анализа исследователи установили риск развития ИБС для AA полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,14–0,70; $p=0,0047$). Выявлена значимо высокая передача аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* от ро-

дителей потомству ($\chi^2=15,2$; ОШ 2,39; 95% ДИ 1,51–3,86; $p<0,0001$) [22]. К. Pulido-Gómez и соавт. (2016 г.) на основании метаанализа 28 исследований сообщают о большей распространенности аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ИБС в европеоидной популяции, чем в других этнических группах. Анализ полиморфного варианта rs1800629 гена *TNF* в отношении риска развития ИБС определил защитную роль в гетерозиготной модели AG против GG (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,49–0,93) и рецессивной модели наследования AA против AG+GG (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,50–0,93) [11]. У пациентов с ИБС в Северной Индии была подтверждена ассоциация AG-генотипа и аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с риском развития ИБС (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,0–14,4; $p=0,0004$ и ОШ 5,4; 95% ДИ 2,0–14,5; $p=0,0001$ соответственно). Более выраженные положительные связи прослеживались для AG-генотипа при поправках на возраст, пол, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин В, курение и коррекцию диеты (ОШ 5,5; 95% ДИ 1,7–17,3; $p=0,005$) и аллеля А (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,8–17,4; $p<0,001$) [23]. R. Kumari и соавт. (2018 г.) выявили предрасположенность к ИБС в доминантной модели полиморфизма rs1800629 гена *TNF* генотипов GA и AA (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,06–2,44; $p=0,030$) и вариантного аллеля А (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,17–2,51; $p=0,006$) [4]. N. Khan и соавт. (2018 г.) отметили высокий риск развития ИБС в доминантной модели GG против GA+AA полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,82; $p=0,0099$) у населения Кашмира. Частота генотипов GA и AA была выше у лиц без сахарного диабета (ОШ 3,52; 95% ДИ 1,54–8,07; $p=0,0019$) [24].

N. Parham и соавт. (2018 г.) у пациентов с ИБС популяции северо-востока Ирана установили наличие стеноза $\geq 70\%$ как минимум в одной из основных коронарных артерий ($n=379$), так же, как и в группе контроля ($n=461$), со следующим распределением генотипов: AG- и AA-генотипы чаще по встречаемости в группе пациентов с ИБС, чем без таковой (20 и 13%; 3 и 1% соответственно; $p<0,05$). Следовательно, оценка случая развития ИБС в доминантной модели (GA+AA против GG) определила высокий шанс развития ИБС для аллеля А (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,27–2,68; $p=0,0008$). В рецессивной модели носительство G-аллеля повышало риск наступления ИБС в 4,56 раза (95% ДИ 1,19–25,61; $p=0,013$). Частота встречаемости аллеля А была значительно выше среди пациентов группы с ИБС, чем среди пациентов в группе без патологии (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,35–2,66; $p=0,0001$) [25].

J. Pan и соавт. (2019 г.) указали на риск развития ИБС у носителей аллеля А против G-полиморфизма rs1800629 гена *TNF* для китайской популяции (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,26–2,36; $p=0,001$), AG-генотипа (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,09–2,29; $p=0,015$), AA-генотипа (ОШ 3,24; 95% ДИ 1,23–8,54; $p=0,018$). ФНО- α в сыворотке крови был значительно выше при ИБС ($9,09\pm 1,90$ пг/мл), чем в контрольной группе ($6,12\pm 1,56$ пг/мл; $p<0,001$). У носителей аллеля А (AA+AG) полиморфизма rs1800629 гена *TNF* уровень ФНО- α был выше, чем у лиц с GG-генотипом [26]. Исследование S. Abdulfattah и соавт. (2023 г.) в иракской популяции показало, что аллель А связан с гиперпродукцией белка ФНО- α в сыворотке, что позволило авторам признать принадлежность к аллелю А одним из предикторов стенокардии (ОШ 4,7; 95% ДИ 2,26–5,27), а аллель G, в свою очередь, описать как протективный маркер ИБС (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,19–0,44) [27]. Метаанализ R. Huang и соавт. (2020 г.) в 25 исследованиях «случай-контроль» не выявили значимой связи локуса полиморфизма rs1800629 гена *TNF* и ИБС по 5 моделям наследования [28].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИМ

U. Zeybek и соавт. (2011 г.) определили протективный эффект GG-генотипа полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в отношении случаев ИМ ($\chi^2=24,14$; $p=0,000$), GA- и AA-гено-

типы отмечены в качестве предикторов повышенного риска развития ИМ ($\chi^2=25,56$; $p=0,000$ и $\chi^2=18,27$; $p=0,000$ соответственно) [29]. В работе S. Biswas и соавт. (2014 г.) у обладателей AA- и AG-генотипов азиатско-индийского происхождения ($n=500$) с ИМ с подъемом сегмента ST концентрация ФНО- α в плазме была выше в 1,288 и 1,282 раза соответственно, чем у лиц GG-генотипа ($p<0,0001$). В группе контроля ($n=500$) концентрация ФНО- α была в 1,15 и 1,106 раза выше у пациентов AA- и AG-генотипов по сравнению с GG-генотипом ($p<0,05$). Полиморфизмы AA и AG чаще встречались при ИМ с подъемом сегмента ST, чем среди здоровых лиц (ОШ 0,343; 95% ДИ 0,247–0,477; $p>0,0001$) [30]. В исследовании M. Tian и соавт. (2015 г.) показано, что AA-генотип полиморфизма rs1800629 гена *TNF* повышает риск развития ИМ, но только у мужчин [6].

В российском исследовании пациентов со случаями ИМ с подъемом сегмента ST ($n=171$) частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* составила 11,7% и не отличалась от таковой у здоровых индивидуумов – 12,2% ($n=188$). Носительство аллеля А связано с более высоким уровнем белка ФНО- α , измеренным на 10–14-е сутки после развития ИМ: 11,02 пг/мл против 9,49 пг/мл у гомозигот по аллелю G ($p=0,045$) [31].

Исследование полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST казахской этнической группы ($n=81$) выявило преобладание лиц GG-генотипа в группе неосложненного (63,26%) над группой осложненного течения (34,37%) заболевания. Авторы отмечают большую долю лиц GG-генотипа, чем GA-генотипа в группах неосложненного течения ИМ (63,26 и 32,65% соответственно) и контроля (78 и 21% соответственно). Частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* при осложненном (46,87%) течении ИМ с подъемом сегмента ST в 2 раза превышала частоту встречаемости аллелей при неосложненном течении этого заболевания (20,41%) и в 4 раза – в контрольной группе (11,5%). Распределение аллеля G в группах значимо не отличалось ($p=0,083$). В группе пациентов с осложненным течением ИМ с подъемом сегмента ST AA-генотип встречался чаще, чем в группе больных без осложнений ИМ, – 28,12 и 4,08% соответственно (ОШ 6,89; $p<0,05$) [32].

С.Д. Маянская и соавт. (2020 г.) отмечают, что редкий аллель А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* чаще встречался у пациентов, не имевших повторного ИМ (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,88; $p=0,03$) [33]. Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИМ в трудоспособном возрасте изучена в работе Е.А. Шишкиной и соавт. (2020 г.), которые сообщают о редкой регистрации GG-генотипа у пациентов с ИМ (80,0% против 60%; ОШ 0,38; 95% ДИ 0,17–0,82; $p=0,030$). Частота распространенности минорного аллеля А и GA-генотипа преобладала при ИМ (20,5 и 10,9%; ОШ 2,11; 95% ДИ 1,05–4,23; $p=0,033$ и ОШ 2,87; 95% ДИ 1,29–6,39; $p=0,03$ соответственно). Сравнительный анализ показал, что при сочетании генотипов GA+AA вероятность развития ИМ возрастала более чем в 2,5 раза ($\chi^2=6,33$; ОШ=2,67; 95% ДИ 1,23–5,8; $p=0,012$). Авторы резюмируют, что риск развития ИМ у пациентов моложе 60 лет выше для носителей минорного аллеля А и GA-генотипов вне зависимости от наличия других традиционных факторов риска, подчеркивая тем самым их прогностическое значение в активности патогенеза внутрисосудистого воспаления [34].

N. Grira и соавт. (2021 г.), исследовав популяцию Туниса, определили высокую частоту встречаемости AA-генотипа в группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (16,7%) по сравнению с таковым без подъема ST-сегмента (9,7%) и пациентов со стабильной стенокардией (11,5%). Различия наблюдались в частотах аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена *TNF* между группами с ИБС и контроля с ассоциацией высокого риска для носителей генотипа AA против AG (ОШ 2,95;

ДИ 1,57–5,51; $p=0,004$), GG против AG (ОШ 1,8; ДИ 1,25–2,58; $p=0,001$) и А против G (ОШ 1,77; ДИ 1,36–2,31; $p=0,0001$) [35].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена TNF с ХСН

А.Э. Пушкарева и соавт. (2012 г.) исследовали влияние полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ХСН ($n=158$) на тип ремоделирования ЛЖ у пациентов славянского и тюркского происхождения. Так, частота распространенности аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* была выше в славянской популяции с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (21,1%) по сравнению со здоровыми лицами – 11,4% ($\chi^2=6,09$; $p=0,014$; ОШ 2,07; 95% ДИ 1,15–3,72). Авторы полагают, что GG-генотип является маркером пониженного риска развития эксцентрической гипертрофии сердца у славян ($\chi^2=5,67$; $p=0,017$; ОШ 0,445; 95% ДИ 0,23–0,88), а AG-генотип – наоборот, повышенного риска возникновения данного заболевания ($\chi^2=4,34$; $p=0,037$; ОШ 2,04; 95% ДИ 1,03–4,04). Обнаружены различия при гипертрофии ЛЖ (концентрической и эксцентрической) и группой контроля по распределению частот аллелей и генотипов ($\chi^2=5,84$; $p=0,016$) [36].

Изучение полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса ЛЖ выявило у гомозигот по аллелю А по сравнению с генотипом AG+GG следующие значения уровня систолического артериального давления: 120 (110–130) мм рт. ст. и 130 (120–140) мм рт. ст. ($p=0,007$) и встречаемости фибрилляции предсердий (32 и 8,4%; $p=0,006$) [37].

А.Т. Тепляков и соавт. (2020 г.) сообщают о том, что полиморфизм rs1800629 гена *TNF* не связан с выраженностью нарушений внутрисердечной гемодинамики и структурными изменениями ЛЖ при развитии антрациклин-индуцированной ХСН [38].

Заключение

Проведенный анализ исследований свидетельствует о потенциальном вкладе полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, вовлеченного в патогенез гипертрофии и ремоделирования миокарда, стимуляции апоптоза КМ и кардиального фиброза, а также в развитие и прогрессирование СН. В большинстве работ авторы указывают на ассоциацию носительства аллеля А и генотипа АА с повышенным уровнем *TNF* в сыворотке крови, а также с риском развития АСССЗ. При СН у носителей АА-генотипа с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса ЛЖ регистрировались низкие показатели артериального давления и частая встречаемость фибрилляции предсердий. В то же время наличие публикаций, в которых не выявлена связь полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АСССЗ, может быть объяснено вариабельностью частоты встречаемости СН в исследуемых популяциях, а также их этническими особенностями. Накопленные данные создают предпосылки для дальнейшего комплексного изучения полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в интеграции с клиническими параметрами для персонализированного подхода не только к диагностике и оценке кардиоваскулярного риска, но и терапии АСССЗ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

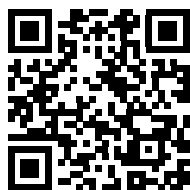
Литература/References

- Guo M, Guo G, Ji X. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. *J Int Med Res.* 2016;44(1):15-29. DOI:10.1177/0300060515604755
- Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., и др. Фактор некроза опухоли α – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина.* 2017;2(103):24-7 [Khazova EV, Bulashova OV, Osolopov VN, et al. Tumor necrosis factor α – a marker of systemic inflammation in patients with heart failure. *Practical Medicine.* 2017;2(103):24-7 (in Russian)].
- Cho H-Ch, Yu G, Lee M-Yu, et al. TNF- α polymorphism and coronary artery disease; association study in the Korean population. *Cytokine.* 2013;62(1):104-9. DOI:10.1016/j.cyt.2013.02.008
- Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, et al. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine.* 2018;110:131-6. DOI:10.1016/j.cyt.2018.04.035
- Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease patients. *Cytokine.* 2013;61(3):856-61. DOI:10.1016/j.cyt.2012.12.020
- Tian M, Yuan Yu-Ch, Li J-Y, et al. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(1):18-26. DOI:10.1016/j.cdtm.2015.02.002
- Schumacher SM, Naga Prasad SV. Tumor necrosis factor- α in heart failure: An updated review. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):117. DOI:10.1007/s11886-018-1067-7
- Flesch M, Höper A, Dell'Italia L, et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* 2003;108(5):598-604. DOI:10.1161/01.CIR.0000081768.13378.BF
- Tromp J, Khan MA, Klip UT, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI:10.1161/JAHA.116.003989
- Hua XP, Qian J, Cao CB, et al. Association between the TNF- α rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: A meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2016;15(3):gmr.15037292. DOI:10.4238/gmr.15037292
- Pulido-Gómez K, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, et al. Association of G308A and G238A polymorphisms of the TNF- α gene with risk of coronary heart disease: Systemic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2016;47(7):557-72. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.11.006
- rs1800629 SNP. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs1800629;vdb=variation. Accessed: 25.03.2023.
- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(7):3195-9. DOI:10.1073/pnas.94.7.3195
- Li Y, Chunjiang F, Xukai W, Chunyu Z. A meta analysis of the relation between TNF- α G308A gene polymorphism and heart disease. *Life Sci J.* 2014;11(4):204-6.
- Kabita S, Garg PR, Newmei MK, et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and complex disorders: A study among mendelian population with East Asian Ancestry. *J Pract Cardiovasc Sci.* 2019;5(1):35-43. DOI:10.4103/jpcs.jpcs_6_19
- Гараева Л.А., Маянская С.Д. Ассоциация полиморфных локусов генов провоспалительных цитокинов у пациентов с коронарным и периферическим атеросклерозом различной степени тяжести. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;1-1(55):102-6 [Garaeva LA, Mayanskaya SD. Association of polymorphic loci of pro-inflammatory cytokine genes in patients with coronary and peripheral atherosclerosis of varying severity. *International Research Journal.* 2017;1-1(55):102-6 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2017.55.087
- Шумилов Д.С., Туруз А.Р., Смольков И.В., и др. Полиморфизмы генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β (T511C, RS16944), TNF- α (G308A, RS1800629), IL-4 (C589T, RS2243250) при коронарном атеросклерозе. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки.* 2017;1(196):41-6 [Shumilov DS, Tuguz AR, Smolkov IV, et al. Gene polymorphisms of major pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1 β (T511C, RS16944), TNF- α (G308A, RS1800629), IL-4 (C589T, RS2243250) in coronary atherosclerosis. *Bulletin of the Adyge State University. Series 4: Natural-mathematical and Technical Sciences.* 2017;1(196):41-6 (in Russian)].

18. Fawzy RM, Hammad GA, Egila SE, et al. Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) -308A/G (rs1800629) gene polymorphism with carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020;40(3):177-81. DOI:10.1016/j.ejr.2020.05.004
19. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al. TNF α -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):125-30. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.052
20. Wang W, Peng WH, Lu L, et al. Polymorphism on chromosome 9p21.3 contributes to early onset and severity of coronary artery disease in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(1):66-71. DOI:10.3901/jme.2011.08.066
21. Chu H, Yang J, Mi S, et al. Tumor necrosis factor- α G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(2):84-90. DOI:10.4103/0975-3583.95359
22. Hussain S, Iqbal T, Javed Q. TNF- α -308G>A polymorphism and the risk of familial CAD in a Pakistani population. *Hum Immunol*. 2015;76(1):13-8. DOI:10.1016/j.humimm.2014.12.010
23. Mastana S, Prakash S, Akam EC, et al. Genetic association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2017;628:301-7. DOI:10.1016/j.gene.2017.07.050
24. Khan NS, Shaheen N, Sultan AM, et al. Genetic association of tumour necrosis factor alpha, interleukin-18 and Interleukin 1 beta with the risk of coronary artery disease: A case-control study outcome from Kashmir. *J Appl Biomed*. 2018;16:387-93. DOI:10.1016/j.jab.2018.02.004
25. Parham N, Samaneh N, Aref S, Majid S. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism and its mRNA expression level in coronary artery disease. *Meta Gene*. 2018;18:122-6. DOI:10.1016/j.mgene.2018.08.009
26. Pan J, Hu J, Qi X, Xu L. Association study of a functional variant of TNF- α gene and serum TNF- α level with the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. *Postgrad Med J*. 2019;95(1128):547-51. DOI:10.1136/postgradmedj-2019-136621
27. Abdulfattah SY, Samawi FT. Estimating the role of single-nucleotide polymorphism (rs1800629)-308 G/A of TNF- α gene as genetic marker associated with angina pectoris in a sample of Iraqi patients. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023;21(1):2. DOI:10.1186/s43141-022-00454-w
28. Huang R, Zhao SR, Li Y, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):29. DOI:10.1186/s12881-020-0952-2
29. Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF- α and IL-1 β genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2011;38(8):5453-7. DOI:10.1007/s11033-011-0701-x
30. Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*. 2014;544(2):145-51. DOI:10.1016/j.gene.2014.04.065
31. Зыков М.В., Макеева О.А., Голубенко М.В., и др. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):13-8 [Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, et al. Study of the rs1800629 (G-308A) polymorphism of the TNF gene in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(10):13-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18
32. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у лиц казахской национальности. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017;4:417-21 [Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction with elevated ST-segment in subjects of Kazakh nationality. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;4:417-21 (in Russian)].
33. Маянская С.Д., Гараева Л.А., Тепляков А.Т., и др. Особенности полиморфизма генов FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3 и TGF β 1 у пациентов с повторным инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):130-7 [Mayanskaya SD, Garaeva LA, Teplyakov AT, et al. FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3, and TGF β 1 gene polymorphism features in patients with recurrent myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):130-7 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-4-130-137
34. Шишкина Е.А., Агафонов А.В., Хлынова О.В., Кривцов А.В. Взаимосвязь полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста. *Уральский медицинский журнал*. 2020;10(193):109-15 [Shishkina EA, Agafonov AV, Khlynova OV, Krivtsov AV. Correlation of G-308A polymorphism of the TNF gene with the risk of myocardial infarction in patients of working age. *Ural Medical Journal*. 2020;10(193):109-15 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2020.10.42
35. Griira N, Lahidheb D, Lamine O, et al. The association of IL-6, TNF α and CRP gene polymorphisms with coronary artery disease in a Tunisian population: A case-control study. *Biochem Genet*. 2021;59(3):751-66. DOI:10.1007/s10528-021-10035-0
36. Пушкарева А.Э., Арутюнов Г.П., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF α , TNF β) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) при различных типах ремоделирования сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(4):40-4 [Pushkareva AE, Arutyunov GP, Khusainova RI, Khusnutdinova EK. The analysis of polymorphic variants of cytokines genes (TNF α , TNF β) and methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in heart failure patients with different types of heart remodelling. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(4):40-4 (in Russian)].
37. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep*. 2017;7(1):8974. DOI:10.1038/s41598-017-09564-9
38. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):66-74 [Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(2):66-74 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU