

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs1800629 (G-308A) ГЕНА *TNF* У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Зыков М. В.<sup>1</sup>, Макеева О. А.<sup>1,2</sup>, Голубенко М. В.<sup>1,2</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,3</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,3</sup>, Гончарова И. А.<sup>1,2</sup>, Кулиш Е. В.<sup>2</sup>, Барбараш Л. С.<sup>1,3</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,3</sup>, Пузырёв В. П.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение клинической и прогностической значимости полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNF* у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты (171 человек), госпитализированные в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST давностью до 24 часов и 188 индивидуумов без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов был определен генотип по полиморфизму rs1800629 гена *TNF*. Генотипирование проводили с помощью оригинального ДНК-чипа.

**Результаты.** Изучена ассоциация полиморфного варианта rs1800629 (G-308A) гена *TNF* с концентрацией фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми осложнениями у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST). У больных ИМпST (n=171) частота аллеля A rs1800629 составила 11,7% и не отличалась от таковой у здоровых индивидуумов (n=188) — 12,2%. Носительство аллеля A ассоциировано с более высокими уровнями ФНО- $\alpha$ , измеренным на 10-14 сутки после ИМ: 11,02 пг/мл против 9,49 пг/мл у гомозигот по аллелю G (p=0,045). При анализе клинического статуса больных с ИМ через год наблюдения выявлено, что аллель A зафиксирован с частотой 19% у больных с прогрессирующей стенокардией против 10% без прогрессирующей стенокардии, с частотой 16% у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) в виде повторных инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии или смертности от сердечно-сосудистых причин (комплексная конечная точка) по сравнению с 9% без ССО, что не было статистически значимо. Ранее нами было показано, что высокий уровень ФНО- $\alpha$  у больных ИМ связан с риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в данном исследовании нами не выявлено ассоциации rs1800629 с прогрессированием стенокардии, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и наличием ССО или смертности от сердечно-сосудистых причин через один год после ИМ. Таким образом, аллель A rs1800629 *TNF* влияет на уровень концентрации ФНО- $\alpha$ , но данных за то, что он является самостоятельным фактором риска осложнений после ИМ, недостаточно.

**Заключение.** Полученные результаты указывают на возможную прогностическую ценность полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после развившегося ИМ.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 13–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-13-18>

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, прогноз, генетические маркеры, полиморфные варианты, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , сердечно-сосудистые осложнения.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, Томск; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Зыков М. В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Макеева О. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории геномной медицины, рук. группы организации научных исследований и информации, Голубенко М. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины, с.н.с. лаборатории популяционной генетики, Кашталап В. В.\* — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Каретникова В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Гончарова И. А. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, Кулиш Е. В. — аспирант лаборатории популяционной генетики, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Пузырёв В. П. — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
v\_kash@mail.ru

AP — angina pectoris, CVC — cardiovascular complications, DNA — Deoxyribonucleic acid, dNTP — Deoxyribonucleotide triphosphate, Mean $\pm$ SE — стандартная ошибка средней, Mean $\pm$ SD — стандартное отклонение средней, OR — odds ratio, STEMI — ST segment elevation myocardial infarction, TNF — Tumor necrosis factors, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМпST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, Эхо-КГ — эхо-кардиография.

Рукопись получена 08.04.2014

Рецензия получена 08.05.2014

Принята к публикации 15.05.2014

## THE STUDY OF RS1800629 (G-308A) POLYMORPHISM OF THE *TNF* GENE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ELEVATED ST SEGMENT

Zykov M. V.<sup>1</sup>, Makeeva O. A.<sup>1,2</sup>, Golubenko M. V.<sup>1,2</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1</sup>, Goncharova I. A.<sup>1,2</sup>, Kulish E. V.<sup>2</sup>, Barbarash L. S.<sup>2</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,3</sup>, Puzyrev V. P.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the clinical and predictive importance of polymorphism of rs1800629 (G-308A) of *TNF* gene in patients with STEMI.

**Material and methods.** Research included patients (171 persons with STEMI), hospitalized to the Kemerovo cardiologist center and 188 individuals without the diagnosed cardiovascular diseases. In all patients the genotype had the polymorphism of rs1800629 of *TNF* gene. Investigation was carried out with help the original DNA microarray.

**Results.** Associations of the rs1800629 (G-308A) polymorphic variant in the *TNF* gene with the concentration of the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the blood serum and cardiovascular complications in patients with myocardial infarction with the elevated ST segment (MI<sub>ST</sub>) have been studied. Allele A

rs1800629 frequency in patients with MI<sub>ST</sub> (n=171) was 11,7% which did not differ from the frequency in healthy controls (n=188) — 12,2%. Allele A carrier status was associated with the higher levels of the TNF- $\alpha$  concentration in the blood serum measured at the day 10th-14th after MI: 11,02 pg/ml compared to 9,49 in G homozygotes (p=0,045). While analyzing the clinical status of MI patients after one year follow up, it was revealed that A allele has the frequency 19% in patients with progressive angina pectoris (AP) compared to 10% in patients without progressive AP, and 16% in patients with cardiovascular complications (CVC) such as repeated MI, stroke, instable AP or death from cardiovascular reasons compared to 9% frequency in patients without CVC, which was not statistically significant. We had shown in earlier study that TNF- $\alpha$

high level in patients with MI is related to the risk of CVC. Although, in current study we did not detect an association of the rs1800629 with progression of the AP, chronic heart failure decompensation, CVC or death from cardiovascular reasons in one year after IM. Thus, rs1800629 allele A does influence TNF- $\alpha$  concentrations, but there is no data supporting the fact that this variant is an independent risk factor for IM and its complications.

**Conclusion.** The results indicate possible predictive value of rs1800629 polymorphism of *TNF* gene to predict the cardiovascular events in patients with STEMI during 12 months of follow up.

Многочисленные данные о влиянии факторов воспаления на развитие и течение атеросклероза привлекли интерес ученых к изучению генов, кодирующих их структуру. Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) — провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологических эффектов на организм. Многообразные эффекты ФНО- $\alpha$

**Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 13–18**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-13-18>

**Key words:** myocardial infarction, prognosis, genetics factors, polymorphisms, TNF- $\alpha$ , cardiovascular complications.

<sup>1</sup>FSBI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, SD RAMS, Kemerovo; <sup>2</sup>FSBI Research Institute of Medical Genetics, SD RAMS, Tomsk; <sup>3</sup>SEI HPE Kemerovo State Medical Academy, MH RF, Kemerovo; Russia.

обуславливают его участие в формировании различных патологических состояний, таких как аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и другие заболевания. Проведены ассоциативные исследования полиморфных вариантов гена *TNF* с более чем с семьюстами патологическими состояниями (<http://www.hugenavigator.net>). Выявлены ассоциации с сердечно-сосудистыми [1], инфекционными [2], эндокринными [3], бронхо-легочными [4], онкологическими [5] и другими заболеваниями.

Ген *TNF*, кодирующий ФНО- $\alpha$ , расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.1-6p21.3) внутри кластера генов III класса главного комплекса гистосовместимости. Одним из наиболее изученных полиморфных вариантов в этом гене является rs1800629 (G-308A), располагающийся в промоторе гена. В экспериментальных исследованиях *in vitro* была показана функциональная значимость этого однонуклеотидного полиморфизма: данный аллельный вариант влияет на уровень экспрессии гена и концентрации ФНО- $\alpha$  [6].

Известно, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови повышается, что, в свою очередь, модифицирует риск развития коронарных событий в дальнейшем. Таким образом, полиморфный вариант G-308A может рассматриваться как фактор риска ИБС, инфаркта миокарда и его осложнений.

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической и прогностической значимости полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNF* у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

### Материал и методы

В исследование включены пациенты (171 человек), госпитализированные в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST давностью до 24 часов и 188 индивидуумов без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Алгоритм обследования больных включал сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, контроль показателей системной гемодинамики, проведение Эхо-КГ. Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное

**Таблица 1**

**Средние значения некоторых количественных показателей и расчет баллов риска по шкалам GRACE и TIMI в общей группе больных**

Показатели	Среднее значение (границы 95% ДИ)
Возраст, лет	58,5 (57,2-59,8)
Балл по шкале GRACE	98,3 (94,6-102,0)
Клиренс креатинина, мл/мин	83,8 (79,9-87,6)
Балл по шкале TIMI	2,9 (2,6-3,2)
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	27,5 (26,7-28,4)
Максимальная активность МВ изоформы креатинкиназы, ЕД	82,7 (68,4-97,1)
ФВ ЛЖ, %	50,4 (49,0-51,8)

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 2**

**Характеристика изучаемой выборки по распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений**

Показатели	Значения, n (%)
Мужчины	130 (78,8)
ПИКС в анамнезе	38 (23,0)
Стенокардия в анамнезе	74 (44,8)
Застойная СН в анамнезе	10 (6,1)
Инсульт в анамнезе	12 (7,2)
Курение	81 (49,1)
СД в анамнезе	21 (12,7)
ГБ в анамнезе	141 (85,5)
Класс СН по Killip $\geq$ II	27 (16,4)
Передний ИМ	93 (56,4)
Стенозы ПА более 50%	28 (17,0)
ЧКВ	8 (4,8)
ТЛТ	118 (71,5)

**Сокращения:** ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ГБ — гипертоническая болезнь, ПА — периферические артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия.

вмешательство (ЧКВ) или проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ). Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия технических ограничений вследствие коронарной анатомии, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ.

В таблице 1 представлены средние значения некоторых клинически значимых показателей и расчет баллов риска по шкалам GRACE и TIMI в обследованной выборке больных. В таблице 2 приведены данные о распространённости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в исследованной группе. Так, средний возраст больных составил 59 лет, средний балл по шкале GRACE — 98,3 и по шкале TIMI — 2,9.

У всех пациентов был определен генотип по полиморфизму rs1800629 гена *TNF*. Генотипирование проводили с помощью ДНК-чипа. Использованный метод основан на технологии минисеквенирования (однонуклеотидного удлинения иммобилизованных праймеров). Процесс определения генотипов включал предварительную ПЦР-амплификацию исследуемых локусов; обработку щелочной фосфатазой и урацил-гликозилазой с целью фрагментации и удаления неиспользованных dNTP; проведение гибридизации и реакции однонуклеотидного удлинения праймеров на чипе (инкубация с флуоресцентно-мечеными дидезоксинуклеозидтрифосфатами и ферментом секвеназой); отмывку реагентов с чипа; сканирование чипа в специальном сканере; анализ изображения и чтение результатов [1]. Чипы и реактивы для минисеквенирования, а также сканер чипов произведены компанией Genogata (Эстония). Приготовление смеси для реакции минисеквенирования осуществляли согласно протоколу производителя.

У 158 больных был определен уровень ФНО- $\alpha$  на 10-14 сутки после начала ИМ количественным методом твёрдофазного иммуно-ферментного анализа (реактивы фирмы Biosource International, Бельгия). Измерение проводили на иммуноферментном планшетном ридере “Униплан” производства отечественной фирмы “ПИКОН” (Москва).

Данные о статусе пациентов через год (жив или умер) были известны для 163 больных. За 12 месяцев зафиксировано 8 смертельных исходов, что составляет 5% от общего числа обследованных пациентов. Подробные клинические данные о наличии других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклероза: перенесенные в течение годичного наблюдения инсульт, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и объёме сопутствующей терапии были получены для 151 пациента. Общая частота событий, принятых за конечную точку (ССО), составила 23,2% (35 больных из 151).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программ SPSS вер-

Таблица 3

**Сравнение частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту rs1800629 гена *TNF* у больных с ИМ и в контрольной группе**

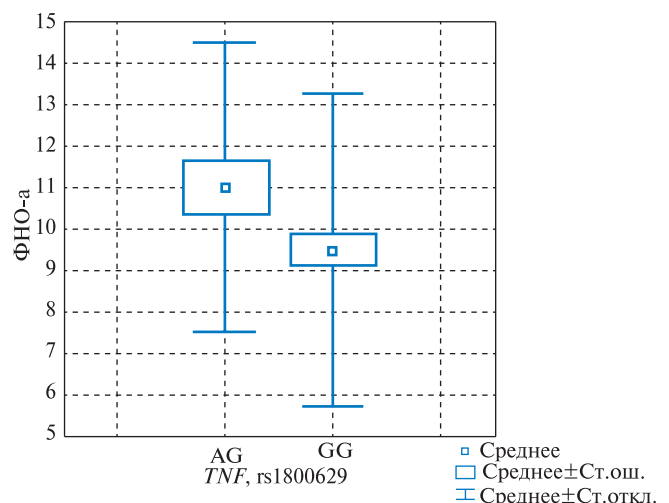
	Частота генотипов n (%)			Частота аллелей n (%)	
	AA	AG	GG	A	G
Больные n=171	1 (0,58)	38 (22,22)	132 (77,19)	40 (11,70)	302 (88,30)
Контроль n=188	1 (0,53)	44 (23,40)	143 (76,06)	46 (12,23)	330 (87,77)
	p=0,901			p=0,908	

**Примечание:** n — численность генотипов, p — уровень статистической значимости отличий частот по точному тесту Фишера.

сии 16.0 (США) и STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc, США). Для анализа ассоциаций уровня ФНО- $\alpha$  с генотипом, с учетом большого (более 100) объема выборки, использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для анализа различий частот генотипов и аллелей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный тест Фишера (при количестве наблюдений менее 5 в какой-либо из подгрупп). Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

### Результаты

Частоты аллелей и генотипов у больных с ИМ и здоровых индивидуумов представлены в таблице 3. Редкий аллель А зафиксирован с частотой 11,7% у больных и 12,2% у здоровых индивидуумов, частоты генотипов отличались не более чем на 1% между группами (табл. 3). Распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. У больных и в контрольной выборке встре-



**Рис. 1.** Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с ИМ в зависимости от генотипа по rs1800629 гена *TNF*.

Таблица 4

**Анализ ассоциаций rs1800629 гена *TNF* с прогрессированием заболевания, сердечно-сосудистыми осложнениями и статусом пациентов через год после ИМ**

Частоты генотипов/редкого аллеля/OR	Прогрессирующая стенокардия через год		Декомпенсация ХСН через год		Статус через год		Наличие каких-либо сердечно-сосудистых осложнений через год	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Жив	Смертельный исход	Нет	Есть
GG	109 (80,74)	10 (62,50)	112 (77,78)	7 (100,00)	119 (76,77)	6 (75,00)	95 (81,90)	24 (68,57)
AG и AA	26 (19,25)	6 (37,50)	32 (22,22)	0	36 (23,23)	2 (25,00)	21 (18,10)	11 (31,43)
p	0,091		0,160		0,907		0,091	
A	0,10±0,018	0,19±0,061	0,11±0,018	0	0,12±0,018	0,12±0,077	0,09±0,019	0,16±0,039
OR <sub>A</sub>	2,077 (0,785-5,493); p=0,143		0,263 (0,015-4,511); p=0,544		1,054 (0,230-4,824); p=1,00		1,780 (0,816-3,879); p=0,142	

**Примечание:** данные приведены как абсолютное значение (%).

**Сокращение:** OR — отношение шансов.

лось только по одному пациенту с генотипом AA, поэтому при дальнейшем анализе группы пациентов-носителей аллеля A (генотипы AA и AG) сравнивали с гомозиготами по аллелю G.

При проведении анализа ассоциаций изученного полиморфного варианта гена *TNF* с уровнем ФНО-α в сыворотке крови из анализа исключили пациентов с наличием застойной сердечной недостаточности (10 человек), так как это состояние само по себе сопряжено с повышением уровня ФНО-α, а также данные четырех пациентов, у которых наблюдались необычно высокие значения уровня ФНО (все пациенты являлись носителями генотипа GG).

Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия уровня ФНО-α в сыворотке крови у носителей генотипов GG и AG: среднее значение в группе с генотипом GG составило 9,49 пг/мл (стандартное отклонение 3,78), тогда как среднее значение для генотипа AG было выше — 11,02 пг/мл (стандартное отклонение 3,49) (рис. 1). Значение F-критерия составило 4,11 при p=0,045.

Анализ связи полиморфизма rs1800629 с развитием сердечно-сосудистых осложнений через год после ИМ не показал статистически значимых различий для частот аллелей и генотипов в связи с развитием прогрессирующей стенокардии, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличием ССО (перенесенные в течение годичного наблюдения инсульт, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и смертельными исходами (табл. 4). При анализе частоты полиморфизма в отношении прогрессирующей стенокардии и наличия комплексной конечной точки — ССО наблюдается увеличение частоты аллеля A в подгруппах с осложнениями до 19% и 16%, по сравнению с пациентами без осложнений, у которых частота аллеля составила 10% и 9%, соответственно (табл. 4), однако уровень статистической значимости отличий не достигал заданного значения.

### Обсуждение

Для аллелей и генотипов полиморфизма G-308A гена *TNF* характерны некоторые различия частот между этническими группами. Согласно данным по различным популяциям мира, доступным онлайн, у европеоидов генотип GG встречается в 64-84% случаев, GA — в 14-31% случаев, AA — в 0,5-4,5% случаев. Для монголоидов характерно следующее распределение генотипов: частота гомозигот GG в пределах 77-100%, гетерозиготного варианта GA — 0-22%, гомозиготного варианта AA — 0-2% (базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefrequencies.net>)). Частота аллеля — 308\*A *TNF* в Испании составляет 7%, в Южной Англии — 20%. У европеоидов Западной Сибири (обследованы 509 человек) частота аллеля A составила 10,2% [7]. Исследование этого полиморфизма в четырех этнических группах Западной Сибири также выявило близкие по значениям частоты аллеля A: 14,6% у русских, 17,2% у якутов, 8,3% у тувинцев и 9,9% у бурят. Таким образом, полученные нами оценки частот и генотипов rs1800629 (частота аллеля A 11-12%) находятся в границах размаха частот этого полиморфизма, выявляемых в популяциях Сибири.

Данные о связи полиморфизма G-308A с ИБС разноречивы: по результатам одних исследований, замена предкового аллельного варианта на мутантный ассоциирована с ИБС, по данным других — нет. Например, исследование данного полиморфизма в группах пациентов с инфарктом миокарда, проведенное в Италии, выявило повышенный риск инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у носителей аллеля A по сравнению с пациентами без подъема ST (OR=1,86) и контрольной группой (OR=1,64). По данным Коненкова В. И. и соавторов, носительство генотипа — 308AA достоверно возрастает (6,04%) у пациентов с ИМ относительно здоровых лиц (1,03%), тогда как для больных с нестабильной стено-

кардией значимых различий не получено. В том же исследовании было показано, что генотип GA имел протективную роль в отношении ИБС, а данные об ассоциации гомозигот по аллелю “дикого типа” G с развитием нестабильной стенокардии и ИМ были статистически незначимыми [8]. Положение о том, что аллель A полиморфизма G-308A увеличивает вероятность развития как ОКС, так и ИМ, находит подтверждение в нескольких других работах. Стоит также отметить, что у больных с атеросклерозом коронарных артерий (КА) и сахарным диабетом данный аллель встречался еще чаще. По результатам исследования Elahi, напротив, аллель G был ассоциирован с возрастанием риска атеросклеротического поражения КА (OR=2,15, p=0,001) [9]. В исследовании Wang XL, в которое были включены европейцы с наличием коронарного атеросклероза, выявленного при проведении коронароангиографии (641 чел.), связи полиморфизма G-308A с выраженностью коронарного атеросклероза выявлено не было, однако таковая была выявлена для уровня гомоцистеина и супероксид – дисмутаза крови [10]. В работе Padovani J. С. среди 148 пациентов с ИМ, имеющих доказанное атеросклеротическое поражение коронарного русла, также не было выявлено достоверных различий в частоте данного полиморфизма по сравнению с контрольной группой (148 чел.) [11]. В нашей работе не было установлено ассоциаций полиморфизма *TNF* как с тяжестью коронарного и периферического атеросклероза, так и с сахарным диабетом.

Данные о влиянии полиморфизма G-308A гена *TNF* на уровень выработки его белкового продукта также неоднозначны. С одной стороны, с аллелем A связывают повышение продукции ФНО- $\alpha$  [12]. С другой — показана ассоциация данного аллеля с пониженным уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных хронической обструктивной болезнью легких, хроническим вирусным гепатитом. Показано, что влияние аллеля A на выработку ФНО- $\alpha$  зависит от характера сцепления этого полиморфного маркера с ближайшими участками генома: так, ген *TNF* локализован вблизи локуса HLA-DR, аллель HLADR2 которого ассоциирована с низким уровнем ФНО- $\alpha$ , HLADR3 — с его высоким уровнем [12].

В предыдущем исследовании нами было показано, что ФНО- $\alpha$  выше 14 пг/мл чаще выявляется у больных с неблагоприятным исходом [13]. Так уровень ФНО- $\alpha$  от 14 пг/мл и более у выживших через год больных исходно регистрировался в 23,0% случаев, тогда как у умерших больных — в 40% (OR=1,74, p=0,19). У больных без сердечно-сосудистых событий уровень ФНО- $\alpha$  превышал 14 пг/мл в лишь в 16,4% случаев, а с сердечно-сосудистыми осложнениями — в 41,7% (OR = 2,58, p=0,0006). Таким образом, ранее нами было показано, что высокий уровень ФНО- $\alpha$  связан с высоким риском развития

ССО. Безусловно, генетический полиморфизм является лишь одним из факторов, влияющих на уровень ФНО- $\alpha$ . Выявленная нами связь этого показателя с полиморфизмом rs1800629 (рис. 1) поддерживает гипотезу об ассоциации аллеля A с более высоким уровнем продукции ФНО- $\alpha$  и указывает на возможное значение этого аллеля как фактора риска осложнений атеросклероза. Однако, ассоциации носительства того или иного генотипа с осложнениями ИМ через год наблюдения в рамках данного исследования нами не выявлено.

Существует ряд исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs1800629 с сосудистыми осложнениями атеросклероза. Так, исследование 250 больных с диагностированным атеросклерозом и сосудистыми катастрофами в анамнезе (ИМ или острые нарушения мозгового кровообращения), разделенных в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, показало, что у пациентов с генотипом AA, в отличие от результатов настоящего исследования, инфаркты или инсульты развивались достоверно чаще, причем СД не вносил никаких существенных различий [14]. В нашем исследовании генотип AA был зарегистрирован только у одного пациента, что не позволяет провести анализ его ассоциаций с осложнениями ИБС.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об ассоциации аллеля A с более высокими значениями ФНО- $\alpha$ , что, как было показано нами ранее, связано с риском возникновения осложнений.

#### Ограничения исследования

Представленное исследование по выявлению ассоциаций генетических факторов с развитием отдаленных осложнений ИМ является “пилотным”, оно проводится в рамках научной темы, посвященной выявлению дополнительных (клинико-инструментальных, иммунохимических и генетических) факторов риска неблагоприятного течения ОКС [15]. В настоящее исследование включен 171 пациент, что требует продолжения работы в направлении увеличения выборки для получения более убедительных данных.

#### Заключение

Полученные результаты указывают на возможную прогностическую ценность полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после развившегося ИМ.

**Благодарность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 13-04-021620-А).

## Литература

- Golubenko MV, Stepanov VA, Makeeva OA, et al. The DNA-micro array for research of structure of hereditary predisposition to cardiovascular diseases. In: Molecular and biological technologies in medical practice. Novosibirsk: Alpha Vista H. 2009; 13:42-9. Russian (Голубенко М. В., Степанов В. А., Макеева О. А. и др. ДНК-чип для исследования структуры наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям В кн: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Альфа Виста Н.; 2009. Вып. 13: 42-9).
- Zheng MH, Xiao DD, Lin XF, et al. The tumour necrosis factor- $\alpha$ -238A allele increases the risk of chronic HBV infection in European populations. J Viral Hepat 2012; 19(2): 11-7.
- Liu Z, Ding Y, Xiu L, et al. A meta-analysis of the association between TNF- $\alpha$  -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population. PLoS One 2013; 8(3): 59421.
- Zhu H, Zhang Z, Lei X, et al. Tumor necrosis factor alpha -308G>A, -863C>A, -857C>T gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. Gene 2012; 10(2): 206-14.
- Wang J, Jin X, Wang H, et al. The -308G/A Polymorphism of the Tumor Necrosis Factor-alpha Gene Is Associated with the Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancer: A Meta-analysis. Tohoku J Exp Med 2013; 229(4): 245-54.
- Granja AG, Nogal ML, Hurtado C, et al. The Viral Protein A238L Inhibits TNF- $\alpha$  Expression through a CBP/p300 Transcriptional Coactivators Pathway1. The Journal of Immunology 2006; 176: 451-62.
- Shevchenko AV, Golovanova OV, Kononkov VI. Features of polymorphism of promoter regions of genes cytokines IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 and TNF $\alpha$  at the European population of Western Siberia. Immunology 2010; 4: 176-81. Russian (Шевченко А. В., Голованова О. В., Кононков В. И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF $\alpha$  у европеоидного населения Западной Сибири. Иммунология 2010; 4: 176-81).
- Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Polymorphism of genes of proteins-regulators of an inflammation at the atherosclerosis complicated by development of an acute myocardial infarction. Atherosclerosis 2011; 7(1):5-18. Russian (Кононков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф. и др. Полиморфизм генов белков-регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. Атеросклероз 2011; 7(1): 5-18.).
- Elahi MM, Gilmour A, Matata BM, et al. A variant of position -308 of the Tumour necrosis factor alpha gene promoter and the risk of coronary heart disease. Heart Lung Circ. 2008; 17(1): 14-8.
- Wang XL, Oosterhof J. Tumour necrosis factor alpha G-308-A polymorphism and risk for coronary artery disease. Clin Sci. 2000; 98:435-7.
- Padovani JC, Pazin-Filho A, Simoes MV, et al. Gene Polymorphisms in the TNF locus and the Risk of Myocardial Infarction. Thrombosis Research. 2000; 100: 263-9.
- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 3195.
- Zykov MV, Kashtalap VV, Zyкова DS, et al. Predicting of myocardial infarction complications within one-year follow-up. Siberian medical journal 2011; 26(4), 1:41-6. Russian (Зыков М. В., Кашталеп В. В., Зыкова Д. С. и др.) Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. Сибирский медицинский журнал 2011; 26(4), 1: 41-6).
- Szabó GV, Acsády Gy. Tumornecrosis-factor- $\alpha$  308 GA Polymorphism in atherosclerotic patients. Pathol. Oncol. Res. 2011; 17(4): 853-7.
- Barbarash OL, Kashtalap VV. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? Complex problems of cardiovascular diseases 2012; 1: 12-6. Russian (Барбараш О. Л., Кашталеп В. В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2012; 1:12-6).

Уважаемые коллеги,  
открыта подписка на журналы “Российский кардиологический журнал”  
и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” на 2015 год

Вы можете оформить подписку на сайте издательства журналов:

<http://roscardio.ru/subscription.html>

Стоимость годовой подписки на РКЖ (12 номеров) – 2160-00 руб.

Стоимость годовой подписки на КВТиП (6 номеров) – 890-00 руб.

### Подписные каталоги

<b>Пресса России</b> (в почтовом отделении или on-line)	РКЖ – <a href="http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/">http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/</a>	КВТиП – <a href="http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/">http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/</a>
<b>МК-ПЕРИОДИКА</b> (on-line)	РКЖ – <a href="http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%F0%EE%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9">http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%F0%EE%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9</a>	КВТиП – <a href="http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%F0%ED%0%FF">http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&amp;theme=-1&amp;words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%F0%ED%0%FF</a>
<b>Руспресса:</b>	<a href="http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html">http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html</a>	
<b>Доступ к электронной версии, отдельным статьям и архивам осуществляется:</b>		
<b>Научная электронная библиотека</b>	<a href="http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp">www. http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp</a>	
<b>Книга-Сервис (РУКОНТ)</b>	РКЖ – <a href="http://rucont.ru/efd/242772?year=2014">http://rucont.ru/efd/242772?year=2014</a>	КВТиП – <a href="http://rucont.ru/efd/242762?year=2014">http://rucont.ru/efd/242762?year=2014</a>

С 2015 года вводятся изменения в условия публикации статей в журналах. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы.