

**Рапопорт С.И.², Кривошей И.В.¹, Миланова С.Н.¹, Алферов П.К.¹, Жернакова Н.И.¹,
Прощаев К.И.^{1,3}, Чурносов М.И.¹**

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, 308015, г. Белгород; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва; ³АНО Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125319, г. Москва

Для корреспонденции: Прощаев Кирилл Иванович — д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней № 2;
e-mail: prashchayeu@yandex.ru

Исследованы ассоциации полиморфизмов генов факторов некроза опухолей и их рецепторов (-308G/A TNF α , +250A/G Lta, +36A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2) с предрасположенностью к развитию гипертонической болезни (ГБ) и особенностями ее клинического течения у пациентов с метаболическим синдромом. Установлено, что молекулярно-генетический маркер +36G TNFR1 (отношение шансов — OR — составляет 1,25) вовлечен в формирование ГБ у пациентов с метаболическим синдромом. Риск развития развития ГБ III стадии у пациентов с метаболическим синдромом повышают генетические варианты -308GA TNF α (OR = 2,72), -308A TNF α (OR = 2,72), +250G Lta (OR1,80) и их сочетания -308A TNF α с +1663G TNFR2 (OR3,85), +250G Lta с +36G TNFR1 (OR3,85), +250G Lta с +1663G TNFR2 (OR3,85), а протективными свойствами обладают -308GG TNF α (OR0,32), +250AA Lta (OR0,45), -308G TNF α (OR0,37), +250A Lta (OR0,56) и сочетания генетических маркеров -308GG TNF α с +250A Lta (OR0,31), -308G TNF α с +250AA Lta (OR0,39), -308G TNF α с +250A Lta (OR0,31).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; метаболический синдром; полиморфизм; цитокины; фактор некроза опухоли α ; рецептор фактора некроза опухоли 1-го типа; рецептор фактора некроза опухоли 2-го типа.

Для цитирования: Рапопорт С.И., Кривошей И.В., Миланова С.Н., Алферов П.К., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Чурносов М.И. Роль полиморфизма генов цитокинов в формировании артериальной гипертонии при метаболическом синдроме. *Клин. мед.* 2016; 94 (7): 527—532. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-527-532

**Rapoport S.I.², Krivoshei I.V.¹, Milanova C.N.¹, Alpferov P.K.¹, Zhernakova N.I.¹, Prashchay K.I.¹,
Churnosov M.I.¹**

THE ROLE OF CYTOKINE GENE POLYMORPHISM IN THE FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

¹Belgorod National Research University», Ministry of Education of the Russian Federation, 308015, Belgorod, Russia;
²I.M. SechenovFirst Moscow StateMedical University, 119991, Moscow, Russia; ³Researching Medical Centre «Gerontology», 125319, Moscow, Russia

We investigated the association of polymorphisms of genes tumor necrosis factors and their receptors (-308G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663 A/G TNFR2) with the predisposition to the development of essential hypertension (EH) and the features of its clinical course in patients with metabolic syndrome. It has been demonstrated that the molecular genetic marker +36G TNFR1 (OR=1,25) is involved in the formation EH in individuals with metabolic syndrome. The risk of stage III EH in patients with metabolic syndrome is enhanced by genetic variants -308GA TNF α (OR=2,72), -308A TNF α (OR=2,72), +250G Lta (OR=1,80), and combinations thereof -308A TNF α with +1663G TNFR2 (OR=3,85), +250G Lta with +36G TNFR1 (OR=3,85), +250G Lta with +1663G TNFR2 (OR=3,85) while protective properties are inherent in -308GG TNF α (OR=0,32), +250AA Lta (OR=0,45), -308G TNF α (OR=0,37), +250A Lta (OR=0,56) and a combination of genetic markers -308GG TNF α with +250A Lta (OR=0,31), -308G TNF α with +250AA Lta (OR=0,39), -308G TNF α with +250A Lta (OR=0,31).

Key words: hypertension; metabolic syndrome; polymorphism; cytokines; tumor necrosis factor α ; lymphotoxin α ; tumor necrosis factor receptor type 1; tumor necrosis factor receptor type 2.

Citation: Rapoport S.I., Krivoshei I.V., Milanova C.N., Alpferov P.K., Zhernakova N.I., Prashchay K.I., Churnosov M.I. The role of cytokine gene polymorphism in the formation of arterial hypertension associated with metabolic syndrome. *Klin. med.* 2016; 94(7): 527—532. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-527-532

Correspondence to: Kirill I. Prashchayev – MD, PhD, DSc, prof., Dpt. Internal Diseases No 2; e-mail: prashchayeu@yandex.ru

Received 12.11.15

Accepted 17.11.15

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Более 40% взрослого населения России имеет повышенное артериальное давление [3, 4]. Согласно современным представлениям, ГБ наряду с ожирением, гиперинсулинемией, дислипидемией входит в состав метаболического синдрома. При сочетании ГБ с метаболическими нарушениями риск

развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин повышается в 5,9 раза, у мужчин — в 2,3 раза. Кроме того, ГБ у больных с метаболическим синдромом отличается ранней манифестацией заболевания и более высоким артериальным давлением [5].

Важную роль в патогенезе ГБ играют цитокины, в частности факторы некроза опухолей и их рецепторы, которые дают патогенетически значимые для ГБ

медико-биологические эффекты (оказывают провоспалительное, иммуномодулирующее, цитотоксическое действие, активируют систему гемостаза, индуцируют апоптоз и др.) [6—8].

Поскольку активность цитокинов находится под контролем соответствующих генов, представляется целесообразным поиск генетических маркеров, ответственных за предрасположенность к развитию ГБ и особенности ее клинического течения.

Материал и методы

Проведен анализ результатов наблюдений за 750 пациентами: 219 больными ГБ с метаболическим синдромом (группа больных), и 531 пациентом без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета и тяжелых соматических заболеваний (группа популяционного контроля — контрольная группа).

В группу больных и контрольную группу включали русских жителей Центрально-Черноземного региона России, не являющихся кровными родственниками. Пациентов относили к соответствующей группе после установления диагноза ГБ, который подтверждался результатами исследований. Клинико-лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе кардиологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Группу больных ГБ с метаболическим синдромом составляли 145 (66,21%) мужчин и 74 (33,79%) женщины. В контрольной группе ($n = 531$) распределение по полу было аналогичным: 356 (67,04%) мужчин и 175 (32,96%) женщин. Средний возраст больных ГБ с метаболическим синдромом составил $54,74 \pm 13,08$ года (от 32 до 76 лет), а пациентов контрольной группы — $56,20 \pm 6,28$ года (от 31 года до 79 лет). Таким образом, группа популяционного контроля не отличалась от группы больных по полу, возрасту, национальности и месту рождения.

В группе больных у 25 (11,41%) — ГБ I стадии, у 140 (63,93%) — ГБ II стадии, у 54 (24,66%) — ГБ III стадии.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8—9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М ЭДТА (рН 8,0). Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции [9, 10] в два этапа.

На первом этапе к 4 мл крови добавляли 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320 мМ сахарозу, 1% тритон X-100, 5 мМ $MgCl_2$, 10 мМ трис-HCl (рН 7,6). Полученную смесь перемешивали и центрифугировали при 4°C и 4000 об/мин в течение 20 мин. После центрифугирования надосадочную жидкость сливали, к осадку добавляли 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (рН 8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспендировали. Затем прибавляли 0,4 мл 10% раствора SDS, 35 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубировали образец при 37°C в течение 16 ч.

На втором этапе из полученного лизата последовательно производили экстракцию ДНК равными объемами фенола, смеси фенол—хлороформ (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 мин. После каждого центрифугирования производили отбор водной фазы. ДНК осаждали из раствора двумя объемами охлажденного 96% этанола. Сформированную ДНК растворяли в бидистиллированной деионизованной воде и хранили при -200°C. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Генотипирование локусов $-308G/A TNFa$, $+250A/G Lta$, $+36A/G TNFR1$, $+1663A/G TNFR2$ осуществляли методом детекции TagMan-зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе IQ5 с детектирующей системой в режиме реального времени. Для дискриминации аллелей использовали программу Bio-Rad IQ5-Standard Edition (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики. Разницу в распределении частот аллелей и генотипов между группами рассчитывали с помощью χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2×2 . Различия считали достоверными при $p > 0,05$. Определяли отношение шансов (ОШ) события в одной группе к шансам в другой группе. Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов с ГБ у больных ГБ с метаболическим синдромом проведен с помощью программного обеспечения APSampler (<http://sources.redhat.com/cygwin>), использующего метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [15].

При проведении множественных сравнений с целью минимизации ошибок первого рода, связанных с получением ложноположительных результатов, использовали поправку Бонферрони (p_{cor}) [16].

Результаты и обсуждение

При изучении распределения полиморфных маркеров цитокинов у больных ГБ с метаболическим синдромом и пациентов контрольной группы выявлены достоверные различия по локусу $+36A/G TNFR1$ (табл. 2). Частота аллеля $+36G TNFR1$ у больных ГБ с метаболическим синдромом имеет максимальное значение и составляет 55,94%, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 50,28%, $\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$, ОШ 1,25, 95% ДИ 1,00—1,58.

Таким образом, молекулярно-генетический маркер $+36G TNFR1$ вовлечен в формирование ГБ у больных с метаболическим синдромом (ОШ 1,25). Данные литературы свидетельствуют о том, что полиморфизм, связанный с заменой цитозина на гуанин в позиции $+36$ локуса $TNFR1$, обуславливает повышение экспрессии гена, что может приводить к увеличению продукции рецептора фактора некроза опухоли α 1-го типа [7]. $TNFR1$ является основным посредником в реализации

Оригинальные исследования

большинства эффектов *TNFα* в организме, таких как влияние на дифференцировку и пролиферацию клеток, апоптоз [17].

Проведенное исследование распределения молекулярно-генетических маркеров факторов некроза опухолей и их рецепторов у больных ГБ с метаболическим синдромом в зависимости от стадии ГБ и у пациентов контрольной группы показало различия концентрации генетических вариантов по локусам *-308G/A TNFα* и *+250A/G Lta* (табл. 3).

Среди больных ГБ III стадии, имеющих метаболический синдром, установлены максимальные показатели молекулярно-генетических маркеров *-308GA TNFα* (53,70%) и *-308A TNFα* (25,93%), что статистически достоверно выше соответствующих показателей в контрольной группе (20,15%, $\chi^2 = 10,92$, $p = 0,002$, $p_{\text{кор}}$ 0,006, ОШ 2,72, 95% ДИ 1,46—5,06 и 11,39%, $\chi^2 = 17,34$, $p = 0,0006$, ОШ 2,72, 95% ДИ 1,65—4,46 соответственно).

Выявлена низкая частота (53,7%) генотипа *-308GG TNFα* в группе больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом по сравнению с показателями в контрольной группе (78,53%, $\chi^2 = 15,34$, $p = 0,0007$, $p_{\text{кор}}$ 0,0021, ОШ 0,32, 95% ДИ 0,17—0,58).

По локусу *+250A/G Lta* отмечено, что больные ГБ III стадии с метаболическим синдромом имеют более низкую частоту (33,33%) генотипа *+250AA Lta* по сравнению с показателями в контрольной группе (52,35%, $\chi^2 = 6,35$, $p = 0,012$, $p_{\text{кор}}$ 0,036, ОШ 0,45, 95% ДИ 0,24—0,85).

Кроме того, концентрация аллеля *+250G Lta* у больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом составляет 39,81%, что значительно выше показателя в контрольной группе (26,93%, $\chi^2 = 7,43$, $p = 0,007$, ОШ 1,80, 95% ДИ 1,17—2,75).

Таким образом, факторами риска развития ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом являются генетические варианты *-308GA TNFα* (OR2,72), *-308A TNFα* (OR2,72), *+250G Lta* (OR1,80), а протективное значение имеют генотипы *-308GG TNFα* (OR0,32), *+250AA Lta* (OR0,45) и аллели *-308G TNFα* (OR0,37), *+250A Lta* (OR0,56).

Как свидетельствуют результаты ряда исследований [6, 18], фактор некроза опухоли α и лимфотоксин α оказывают влияние на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, метаболизм липидов, свертывание крови, принимают участие в регуляции апоптоза, активируют процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов, а также обладают широким спектром иммунорегуляторных свойств. При этом следует подчеркнуть, что аллели *-308A TNFα* и *+250G Lta* являются высокопродуктивными и определяют более высокий уровень продукции фактора некроза опухоли α и лимфотоксина α соответственно. Поэтому у пациентов, имеющих аллели *-308A TNFα* и *+250G Lta*, мы можем ожидать и более выраженные медико-биологические эффекты этих цитокинов.

На следующем этапе работы мы оценили роль комбинаций генов цитокинов (*-308G/A TNFα*, *+250A/G Lta*, *+36A/G TNFR1* и *+1663A/G TNFR2*) в формировании стадий ГБ у больных с метаболическим синдромом с помощью биоинформатического анализа. Получены достоверные различия концентрации сочетаний генетических полиморфизмов, отличающих больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом от пациентов контрольной группы. Следует отметить, что в формировании значимых комбинаций генетических вариантов участвуют все рассмотренные генетические поли-

Т а б л и ц а 1. Структура праймеров и зондов, использованных для генотипирования ДНК-маркеров методом полимеразной цепной реакции

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Структура праймеров и зондов	Температура отжига праймеров, °С	Источник литературы
<i>TNFα</i>	<i>-308G/A</i> (промотор)	F: 5'-AAATGGAGGCAATAGGTTTTGAG-3' R: 5'-GGCCACTGACTGATTTGTGTAG-3' 5'-6FAM-CCGTCCCTCATGCC-RTQ1-3' 5'-ROX-CCGTCCCCATGCC-RTQ1-3'	52	[11]
<i>Lta</i>	<i>+250A/G</i> (1 интрон)	F: 5'-CAG TCTCATTGTCTCTGTACACATT-3' R: 5'-ACAGAGAGAGACAGG AAGGGAACA-3' 5'-6FAM:CCATGGTTCCTCTC-RTQ1-3' 5'-ROX:CTGCCATGATTCC-RTQ1-3'	50	[12]
<i>TNFR1</i>	<i>+36A/G</i> (1 экзон)	F: 5'-AGCCCACTCTCCCTTTGTC-3' R: 5'-CCACCGTGCTGACCTG-3' 5'-6FAM: CTGCTGCCACTGGT-RTQ1-3' 5'-ROX: CTGCTGCCGCTGGT-BHQ2-3'	62	[13]
<i>TNFR2</i>	<i>+1663G/A</i> (3'UTR)	F: 5'-TGACCTGCAGGCCAAGAG-3' R: 5'-CCATGGCAGCAGAGGCTTT-3' 5'-6FAM: CACAACCCGCTGCC-RTQ1-3' 5'-ROX: CCACAACCTCGCTGCC-BHQ2-3'	59	[14]

морфизмы: $-308G/A$ *TNFA*, $+250A/G$ *Lta*, $+36A/G$ *TNFR1* и $+1663A/G$ *TNFR2* (см. табл. 3).

Так, выявлены различия концентрации комбинации аллелей $-308A$ *TNFA* с $+1663G$ *TNFR2* у больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом (44,44%) и у пациентов контрольной группы (17,19%). Такое сочетание является фактором риска формирования ГБ III стадии у пациентов с метаболическим синдромом ($p = 0,00006$, $p_{\text{cor}} 0,00036$, ОШ 0,31, 95% ДИ 0,17—0,54).

Аналогичной направленности различия зарегистрированы и по сочетанию молекулярно-генетических факторов $-308G$ *TNFA* и $+250AA$ *Lta*. В контрольной группе (52,16%) указанная комбинация встречается в 1,76 раза чаще, чем в группе больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом (29,63%, $p = 0,0012$, $p_{\text{cor}} 0,0007$, ОШ 0,39, 95% ДИ 0,21—0,71).

У больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом сочетание генетических вариантов $+250G$ *Lta* и $+36G$ *TNFR1* встречается с наибольшей частотой (57,41%) по сравнению с показателями в контрольной группе (37,48%). Эта комбинация генетических вариантов цитокинов является фактором риска развития ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом ($p = 0,004$, $p_{\text{cor}} 0,016$, ОШ 2,25, 95% ДИ 1,27—3,96).

Также зарегистрированы различия распространенности сочетаний аллелей $-308G$ *TNFA* и $+250A$ *Lta* у больных ГБ III стадии с метаболическим синдромом (81,48%)

и пациентов контрольной группы (93,41%). Указанная комбинация полиморфных вариантов генов факторов некроза опухолей является протективной для формирования ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом ($p = 0,005$, $p_{\text{cor}} 0,02$, ОШ 0,31, 95% ДИ 0,14—0,67).

Повышенный риск развития ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом (ОШ 2,20) определяется сочетанием генетических маркеров $+250G$ *Lta* с $+1663G$ *TNFR2*. Концентрация этой комбинации в группе больных (57,41%) в 1,51 раза превышает показатель в контрольной группе (38,01%, $p = 0,005$, $p_{\text{cor}} 0,02$, 95% ДИ 1,24—3,90).

Таким образом, резюмируя результаты, полученные с помощью биоинформатического подхода, можно сделать вывод о значимом вкладе комбинаций полиморфных вариантов генов цитокинов ($-308G/A$ *TNFA*, $+250A/G$ *Lta*, $+36A/G$ *TNFR1*, $+1663A/G$ *TNFR2*) в формирование ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом, что полностью соответствует ранее полученным нами данным о важном патогенетическом значении генетических полиморфизмов $-308G/A$ *TNFA* и $+250A/G$ *Lta* в развитии ГБ III стадии у больных с метаболическим синдромом.

Подводя итог полученным данным, можно заключить, что генетические полиморфизмы факторов некроза опухолей и их рецепторов ($-308G/A$ *TNFA*, $+250A/G$ *Lta*, $+36A/G$ *TNFR1*, $+1663A/G$ *TNFR2*) имеют

Таблица 2. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухолей и их рецепторов у больных ГБ с метаболическим синдромом и у пациентов контрольной группы

Локусы	Аллели, генотипы	Больные ГБ с метаболическим синдромом ($n = 219$)		Пациенты контрольной группы ($n = 531$)		ОШ (95% доверительный интервал — ДИ), χ^2 , p	
		абс.	%	абс.	%		
$-308G/A$ <i>TNFA</i>	-308 G	373	85,16	941	88,61	0,74 (0,53—1,03), $\chi^2 = 3,08$, $p = 0,08$	
	-308 A	65	14,84	121	11,39		
	-308 GG	160	73,06	417	78,53		0,74 (0,52—1,07), $\chi^2 = 2,32$, $p = 0,13$
	-308 GA	553	24,20	107	20,15		1,27 (0,87—1,84), $\chi^2 = 1,28$, $p = 0,26$
	-308 AA	6	2,74	7	1,32		2,11 (0,70—6,35), $\chi^2 = 1,10$, $p = 0,29$
$+250A/G$ <i>Lta</i>	$+250$ G	124	28,31	286	26,93	1,07 (0,83—1,38), $\chi^2 = 0,23$, $p = 0,63$	
	$+250$ A	314	71,69	776	73,07		
	$+250$ GG	19	8,68	33	6,22		1,43 (0,80—2,58), $\chi^2 = 1,10$, $p = 0,29$
	$+250$ AG	86	39,27	220	41,43		0,91 (0,66—1,26), $\chi^2 = 0,22$, $p = 0,64$
	$+250$ AA	114	52,05	278	52,35		0,99 (0,72—1,35), $\chi^2 = 0,00$, $p = 1,00$
$+36A/G$ <i>TNFR1</i>	$+36$ G	245	55,94	534	50,28	1,25 (1,00—1,58), $\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$	
	$+36$ A	193	44,06	528	49,72		
	$+36$ GG	66	30,14	128	24,11		1,36 (0,96—1,93), $\chi^2 = 2,64$, $p = 0,10$
	$+36$ AG	113	51,60	278	52,35		0,97 (0,71—1,33), $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,91$
	$+36$ AA	40	18,26	125	23,54		0,73 (0,49—1,08), $\chi^2 = 2,22$, $p = 0,14$
$+1663A/G$ <i>TNFR2</i>	$+1663$ G	261	59,59	457	54,80	1,22 (0,96—1,55), $\chi^2 = 2,49$; $p = 0,11$	
	$+1663$ A	177	40,41	377	45,20		
	$+1663$ GG	76	34,70	122	29,26		1,29 (0,91—1,82), $\chi^2 = 1,74$, $p = 0,19$
	$+1663$ AG	109	49,77	213	51,08		0,95 (0,68—1,32), $\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$
	$+1663$ AA	34	15,53	82	19,66		0,75 (0,48—1,16), $\chi^2 = 1,38$, $p = 0,24$

Таблица 3. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у больных ГБ с метаболическим синдромом в зависимости от стадии заболевания

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n = 531)		Больные ГБ с метаболическим синдромом (n = 219)											
		I стадия ГБ (n = 25)		II стадия ГБ (n = 140)				III стадия ГБ (n = 54)							
		абс.	%	абс.	%	χ ² (p)	ОШ (95% ДИ)	абс.	%	χ ² (p)	ОШ (95% ДИ)	абс.	%	χ ² (p)	ОШ (95% ДИ)
-308 G/A TNFα	-308G	941	88,61	47	94,00	0,91 (0,34)	2,01 (0,59—8,23)	246	87,86	0,06 (0,81)	0,93 (0,61—1,42)	80	74,07	17,34 (0,0006)	0,37 (0,22—0,60)
	-308A	121	11,39	3	6,00	0,50 (0,12—1,69)	0,50 (0,12—1,69)	34	12,14	1,08 (0,70—1,64)	1,08 (0,70—1,64)	28	25,93	2,72 (1,65—4,46)	2,72 (1,65—4,46)
	-308GG	417	78,53	22	88,00	0,78 (0,38)	2,00 (0,56—8,57)	109	77,86	0,004 (0,95)	0,96 (0,60—1,55)	29	53,70	15,34 (0,0007)	0,32 (0,17—0,58)
	-308GA	107	20,15	3	12,00	0,55 (0,46)	0,54 (0,13—1,95)	28	20,00	0,0005 (1,00)	0,99 (0,60—1,61)	22	40,74	10,92 (0,002)	2,72 (1,46—5,06)
	-308AA	7	1,32	0	0,00	0,0005 (1,00)	0,0005 (0,95—17,56)	3	2,14	0,10 (0,75)	1,64 (0,33—7,13)	3	5,56	3,02 (0,08)	4,40 (0,87—19,68)
+250 A/G Lta	+250G	286	26,93	10	20,00	0,85 (0,36)	0,68 (0,31—1,43)	71	25,36	0,21 (0,65)	0,92 (0,67—1,26)	43	39,81	7,43 (0,007)	1,80 (1,17—2,75)
	+250A	776	73,07	40	80,00	1,47 (0,70—3,19)	1,47 (0,70—3,19)	209	74,64	1,08 (0,79—1,48)	1,08 (0,79—1,48)	65	60,19	0,56 (0,36—0,86)	0,56 (0,36—0,86)
	+250 GG	33	6,22	1	4,00	0,001 (0,98)	0,63 (0,03—4,59)	11	7,86	0,26 (0,61)	1,29 (0,59—2,73)	7	12,96	0,26 (0,61)	1,29 (0,59—2,73)
	+250AG	220	41,43	8	32,00	0,53 (0,47)	0,66 (0,26—1,67)	49	35,00	1,65 (0,20)	0,76 (0,51—1,14)	29	53,70	2,54 (0,11)	1,64 (0,90—2,98)
	+250 AA	278	52,35	16	64,00	0,87 (0,35)	1,62 (0,66—4,04)	80	57,14	0,84 (0,36)	1,21 (0,82—1,80)	18	33,33	6,35 (0,012)	0,45 (0,24—0,85)
+36A/G TNFR1	+36 G	534	50,28	32	64,00	3,07 (0,08)	1,76 (0,94—3,30)	155	55,36	2,08 (0,15)	1,23 (0,93—1,61)	58	53,70	0,33 (0,56)	1,15 (0,76—1,74)
	+36 A	528	49,72	18	36,00	0,57 (0,30—1,06)	0,57 (0,30—1,06)	125	44,64	0,82 (0,62—1,07)	0,82 (0,62—1,07)	50	46,30	0,87 (0,57—1,32)	0,87 (0,57—1,32)
	+36 GG	128	24,11	10	40,00	2,44 (0,12)	2,10 (0,85—5,10)	42	30,00	1,73 (0,19)	1,35 (0,87—2,08)	14	25,93	0,02 (0,90)	1,10 (0,55—2,17)
	+36 AG	278	52,35	12	48,00	0,05 (0,82)	0,84 (0,35—2,00)	71	50,71	0,06 (0,80)	0,94 (0,63—1,38)	30	55,56	0,09 (0,76)	1,14 (0,63—2,07)
	+36 AA	125	23,54	3	12,00	1,20 (0,27)	0,44 (0,10—1,59)	27	19,29	0,91 (0,34)	0,78 (0,47—1,26)	10	18,52	0,44 (0,51)	0,74 (0,34—1,57)
+1663A/G TNFR2	+1663 G	457	54,80	34	68,00	2,82 (0,09)	1,75 (0,92—3,37)	162	57,86	0,68 (0,41)	1,13 (0,85—1,50)	65	60,19	0,92 (0,34)	1,25 (0,81—1,91)
	+1663 A	377	45,20	16	32,00	0,57 (0,30—1,09)	0,57 (0,30—1,09)	118	42,14	0,88 (0,66—1,17)	0,88 (0,66—1,17)	43	39,81	0,80 (0,52—1,23)	0,80 (0,52—1,23)
	+1663 GG	122	29,26	10	40,00	0,84 (0,36)	1,61 (0,65—3,93)	47	33,57	0,73 (0,39)	1,22 (0,79—1,88)	19	35,19	0,54 (0,46)	1,31 (0,69—2,48)
	+1663 AG	213	51,08	14	56,00	0,07 (0,78)	1,22 (0,51—2,95)	68	48,57	0,17 (0,68)	0,90 (0,61—1,35)	27	50,00	0,0005 (1,00)	0,96 (0,52—1,75)
	+1663 AA	82	19,66	1	4,00	2,84 (0,09)	0,17 (0,01—1,21)	25	17,86	0,12 (0,73)	0,89 (0,52—1,50)	8	14,81	0,45 (0,50)	0,71 (0,30—1,64)

важное патогенетическое значение при формировании особенностей клинического течения ГБ у больных с метаболическим синдромом, определяя подверженность к развитию III стадии заболевания.

Заключение

В результате настоящего исследования у жителей Центрального Черноземья России впервые продемонстрированы значимые ассоциации полиморфизмов генов цитокинов ($-308G/A$ *TNFA*, $+250A/G$ *Lta*, $+36A/G$ *TNFR1*, $+1663A/G$ *TNFR2*) с формированием гипертонической болезни у пациентов с метаболическим синдромом.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 2014/511 «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека».

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Ansary L.A., Tricco A.C., Straus Sh.E. A systematic review of recent clinical practice guidelines on the diagnosis, assessment and management of hypertension. *PLoS One*. 2013; 8 (1): 537—44.
2. Кривошей И.В. Изучение ассоциаций полиморфизма генов цитокинов со стадией гипертонической болезни. *Научные ведомости БелГУ. Серия: "Медицина. Фармация"*. 2013; [вып. 24, № 25 (168)]: 165—9.
3. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь. *Тер. арх.* 2010; 82 (4): 5—10.
4. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. *Русский медицинский журнал*. 2011; (5): 338—42.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Мычка В.Б. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; (4): 104—6.
6. Елисеев М.С. Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2009; (2): 67—72.
7. Yan-yan Li. Tumor necrosis factor- α g308a gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 792—805.
8. Karunakaran I., Jayagopi S., Viswanathan M. High Sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J. Diabet. Sci. Technol.* 2011; 5 (4): 982—8.
9. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods. Mol. Biol.* 1985; 2: 31—4.
10. Сиротина С.С., Тикунова Т.С., Процаев К.И., Ефремова О.А., Чурносков М.И., Сиротин А.А., Евдокимов В.И. Ассоциации генетических вариантов интерлейкинов с формированием хронического лимфолейкоза у пациентов старших возрастных групп. *Клин. мед.* 2013; (11): 47—53.
11. Hulkkonen J. Inflammatory Cytokines and Cytokine Gene Polymorphisms in Chronic Lymphocytic Leukaemia, in Primary Sjögren's Syndrome and Healthy Subjects. *Tampere*. 2002: 81—6.
12. de Jong M.M., Nolte I.M., de Vries E.G.E. et al. The HLA class III subregion is responsible for an increased breast cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* First published online 22 Jul 2003. 2003: 13—6.
13. Soo Jin Chae, Hoon Kim, Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim, Jung Gu Kim. Tumor Necrosis Factor (TNF) — TNF receptor gene polymorphisms and their serum levels in Korean women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008: 434—49.
14. Ferguson L.R., Dug Yeo Han, Huebner C. et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1b haplotypes increase or decrease the risk of inflammatory bowel diseases in a New Zealand Caucasian population. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice Volume 2009*. 2009: 3—10.
15. Favorov A.V., Gelfand M.S., Gerasimova A.V. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length. *Bioinformatics*. 2005; 21 (10): 2240—5.
16. Реброва О.Ю. *Statistical Analysis of Medical Data*. Application software package Statistica. Moscow: Media Sfera; 2006. (in Russian)
17. Hedayati M., Sharifi K., Azizi F. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (2): 825—9.
18. Feng R., Li Y., Zhao D. Lack of association between TNF 238 G/A polymorphism and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2009; 46 (4): 339—43.

REFERENCES

1. Al-Ansary L.A., Tricco A.C., Straus Sh.E. A systematic review of recent clinical practice guidelines on the diagnosis, assessment and management of hypertension. *PLoS One*. 2013; 8 (1): 537—44.
2. Krivoshey I.V. Study of the associations of cytokine gene polymorphism with stage hypertension. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: "Meditsina. Farmatsiya"*. 2013; [vyp. 24, № 25 (168)]: 165—9. (in Russian)
3. Gogin E.E. Hypertension and hypertension. *Ter. arkh.* 2010; 82 (4): 5—10. (in Russian)
4. Kostyukevich O.I. Hypertension and liver disease: in search of compromise. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; (5): 338—42. (in Russian)
5. Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Mychka V.B. Place of combination therapy in the treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2010; (4): 104—6. (in Russian)
6. Eliseev M.S. The role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the development of metabolic disorders and atherosclerosis and the effects of inhibitors of TNF- α in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009; (2): 67—72. (in Russian)
7. Yan-yan Li. Tumor necrosis factor- α g308a gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 792—805.
8. Karunakaran I., Jayagopi S., Viswanathan M. High Sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J. Diabet. Sci. Technol.* 2011; 5 (4): 982—8.
9. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods. Mol. Biol.* 1985; 2: 31—4.
10. Sirotnina S.S., Tikunova T.S., Proshchayev K.I., Efremova O.A., Churnosov M.I., Sirotnin A.A., Evdokimov V.I. Association of genetic variants with interleukin formation of chronic lymphocytic leukemia in patients of older age groups. *Klin. med.* 2013; (11): 47—53. (in Russian)
11. Hulkkonen J. Inflammatory Cytokines and Cytokine Gene Polymorphisms in Chronic Lymphocytic Leukaemia, in Primary Sjögren's Syndrome and Healthy Subjects. *Tampere*. 2002: 81—6.
12. de Jong M.M., Nolte I.M., de Vries E.G.E. et al. The HLA class III subregion is responsible for an increased breast cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* First published online 22 Jul 2003. 2003: 13—6.
13. Soo Jin Chae, Hoon Kim, Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim, Jung Gu Kim. Tumor Necrosis Factor (TNF) — TNF receptor gene polymorphisms and their serum levels in Korean women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008: 434—49.
14. Ferguson L.R., Dug Yeo Han, Huebner C. et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1b haplotypes increase or decrease the risk of inflammatory bowel diseases in a New Zealand Caucasian population. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice Volume 2009*. 2009: 3—10.
15. Favorov A.V., Gelfand M.S., Gerasimova A.V. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length. *Bioinformatics*. 2005; 21 (10): 2240—5.
16. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data*. Application software package Statistica. Moscow: Media Sfera; 2006. (in Russian)
17. Hedayati M., Sharifi K., Azizi F. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (2): 825—9.
18. Feng R., Li Y., Zhao D. Lack of association between TNF 238 G/A polymorphism and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2009; 46 (4): 339—43.