

Москаленко М.И.<sup>1</sup>, Пономаренко И.В.<sup>1</sup>,  
Миланова С.Н.<sup>2</sup>, Верзилина И.Н.<sup>1</sup>, Ефремова О.А.<sup>1</sup>, Полоников А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

## ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС rs1061624 TNFR2 АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН

Цель	Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие артериальной гипертензии (АГ) у мужчин Центрально-Черноземного региона России.
Материалы и методы	Обследован 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Анализ 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) цитокинов проводился с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при помощи TagMan зондов. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения STATISTICA (v.10.0) и PLINK (v.1.06). Регуляторный потенциал ОНП анализировался с использованием сервиса NaploReg, v.4.1 ( <a href="http://archive.broadinstitute.org">http://archive.broadinstitute.org</a> ).
Результаты	Выявлено, что полиморфный локус rs1061624 TNFR2 ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной (отношение шансов (ОШ) = 0,33, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,18–0,61, $p_{perm} = 0,0004$ ) и аддитивной (ОШ = 0,50, 95% ДИ: 0,34–0,74, $p_{perm} = 0,0006$ ) генетических моделях и оказывает протективный эффект при развитии заболевания. Показано, что ОНП rs1061624 гена TNFR2 имеет регуляторное значение – располагается в участках ДНК, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1, и сайтах связывания с транскрипционными факторами и гистонами, маркирующими энхансеры и промоторы в различных органах и тканях.
Заключение	Генетический полиморфизм rs1061624 TNFR2 вовлечен в формирование АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; гены цитокинов; однонуклеотидный полиморфизм
Для цитирования	Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Milanova S.N., Verzilina I.N., Efremova O.A., Polonikov A.V. Polymorphic locus rs1061624 of the TNFR2 gene is associated with the development of arterial hypertension in males. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):1–5. [Russian: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Миланова С. Н., Верзилина И. Н., Ефремова О. А., Полоников А. В. Полиморфный локус rs1061624 TNFR2 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у мужчин. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):1–5]
Автор для переписки	Москаленко Мария Ивановна. E-mail: <a href="mailto:mariam31011989@yandex.ru">mariam31011989@yandex.ru</a>

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, в результате осложнений которого в мире ежегодно погибают более 9,4 млн человек. В общей популяции повышенные значения артериального давления (АД) зарегистрированы у 1,13 млрд человек, из них 52,8% – мужчины [1].

Точные молекулярные механизмы АГ до конца не изучены, однако последние данные свидетельствуют о важной роли в патогенезе этого заболевания неспецифического воспаления [2, 3]. Установлено, что в инициации и развитии воспаления сосудистой стенки участвует эндотелий, в то же время воспалительный каскад отрицательно влияет на эндотелий-зависимые процессы и механические свойства артерий [4]. Процесс воспаления неизменно сопровождается активной продукцией медиаторов воспаления, в частности цитокинов [5]. Цитокины – это обшир-

ная группа низкомолекулярных белков, регулирующих воспаление, ангиогенез, неспецифические защитные реакции организма, а также индуцирующих процессы роста и дифференцировки клеток и регенерации тканей [6].

Ранее проведенные исследования демонстрируют вовлеченность полиморфных локусов генов цитокинов в развитие АГ и ее осложнений [7–10], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Цель исследования

Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

### Материалы и методы

В исследование включен 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Мужчи-

ны включались в исследование после подтверждения диагноза «артериальная гипертензия» при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с рекомендациями [11]. Критериями включения в группу пациентов с АГ были систолическое АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст.; отсутствие у пациента симптоматических гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критериями включения в контрольную группу были САД  $< 140$  мм рт.ст. и ДАД  $< 90$  мм рт.ст., отсутствие у мужчины метаболического синдрома, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В исследование включались мужчины русской национальности, уроженцы Центрально-Черноземного региона России, не состоящие между собой в родстве. Группы больных и контроля формировались с 2013 по 2016 гг. на базе кардиологического отделения ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст пациентов с АГ составил  $57,60 \pm 8,36$  лет, здоровых мужчин –  $57,54 \pm 9,73$  лет и был сопоставим по U-критерию Манна-Уитни ( $p=0,86$ ). Клиническая характеристика обследованных групп была представлена нами ранее [12]. Следует отметить, что среди мужчин с АГ, включенных в исследование, у 145 (25,71%) в анамнезе ишемический инсульт, у 24 (4,25%) инфаркт миокарда, у 69 (12,23%) ишемическая болезнь сердца. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение исследования получено от всех участников.

Всем индивидуумам, включенным в исследование, проводилась оценка генотипов по восьми локусам генов цитокинов – rs1061624 *TNFR2*, rs909253 *TNF $\beta$* , rs1800629 *TNF $\alpha$* , rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGF $\beta$ -1*. Отбор полиморфных локусов производили на основании их существенного регуляторного потенциала и влияния на уровень экспрессии генов (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Полиморфные маркеры цитокинов анализировались с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad, USA) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия). При регенотипировании 5% образцов, случайным образом выбранных из исследуемых выборок больных и контроля, наблюдалась 100%-воспро-

изводимость. Оценка соответствия распределения частот генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводилась при помощи  $\chi^2$ -критерия. Частоты генотипов и аллелей в обследуемых группах анализировались в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с использованием критерия  $\chi^2$  с учетом поправки Йетса на непрерывность.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в программе «STATISTICA for Windows 10.0». Для коррекции количества анализируемых ОНП вводилась поправка Бонферрони, равная 8, после чего статистически значимым считался  $p_{\text{bonf}} \leq 0,006$ . Характер ассоциаций полиморфных вариантов с развитием АГ оценивался с использованием показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Анализ ассоциаций ОНП с развитием АГ методом логистического регрессионного анализа проводился в рамках трех генетических моделей (доминантной, рецессивной, аддитивной) с использованием программы Plink 1.06 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/Ëpurcell/plink>). Для минимизации ошибок 1-го рода проводили адаптивный пермутационный тест, за статистически значимый уровень принимали  $p_{\text{perm}} \leq 0,05$ . Анализ мощности ассоциаций для генетических моделей проводился при помощи калькулятора генетической мощности Quanto v.1.2.4 (<http://biostats.usc.edu/Quanto.html>) с применением двустороннего критерия, с учетом распространения АГ среди взрослого населения РФ (40%) и вероятности ошибки 1-го рода 5% ( $\alpha=0,05$ ). Анализ регуляторного потенциала полиморфных локусов цитокинов проводился в программе HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

## Результаты и обсуждение

Для всех проанализированных полиморфных локусов цитокинов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Частоты аллелей по ОНП генов цитокинов у пациентов с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 1, значимые различия установлены для rs1061624 *TNFR2* и rs909253 *TNF $\beta$* .

Обнаружено, что с развитием АГ у мужчин ассоциированы аллель А (ОШ=0,73) и генотипы АА (ОШ=0,65), GG (ОШ=1,51) полиморфного локуса rs1061624, а также аллель G (ОШ=0,79) и генотипы AG (ОШ=0,71), АА (ОШ=1,43) локуса rs909253 ( $p < 0,05$ ). Однако после поправки на множественные сравнения ( $p_{\text{bonf}} \leq 0,006$ ), различия оставались значимыми только для аллеля А rs1061624 гена *TNFR2*, который выступает протективным фактором при развитии заболевания (ОШ $< 1$ ). Анализ связи локусов rs1800629 *TNF $\alpha$* , rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGF $\beta$ -1* с АГ у мужчин ассоциаций не показал.

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов у мужчин в зависимости от наличия артериальной гипертензии (n=821)

Полиморфный локус	Аллели, генотипы	Мужчины с АГ (n=564)	Мужчины без АГ (n=257)	ОШ (95% ДИ) $\chi^2$ , p
rs1061624 <i>TNFR2</i>	A	42,86%	50,59%	0,73 (0,59–0,90); $\chi^2=8,47$ , p=0,004*
	GG	32,14%	23,83%	1,51 (1,07–2,15); $\chi^2=5,44$ , p=0,02*
	AG	50,00%	51,17%	0,95 (0,70–1,30); $\chi^2=0,06$ , p=0,81
	AA	17,86%	25,00%	0,65 (0,45–0,95); $\chi^2=5,15$ , p=0,02*
rs909253 <i>TNF<math>\beta</math></i>	G	26,02%	30,86%	0,79 (0,63–0,99); $\chi^2=4,12$ , p=0,04*
	AA	56,16%	47,26%	1,43 (1,05–1,94); $\chi^2=5,22$ , p=0,02*
	AG	35,65%	43,76%	0,71 (0,52–0,71); $\chi^2=4,55$ , p=0,03*
rs1800629 <i>TNF<math>\alpha</math></i>	GG	8,19%	8,98%	0,91 (0,52–1,58); $\chi^2=0,06$ , p=0,81
	A	13,03%	13,09%	0,99 (0,73–1,35); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
	GG	75,89%	75,78%	1,01 (0,70–1,44); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
	AG	22,16%	22,27%	0,99 (0,69–1,43); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
rs833061 <i>VEGFA</i>	AA	1,95%	1,95%	0,99 (0,32–3,33); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
	T	46,80%	44,90%	1,19 (0,87–1,33); $\chi^2=0,51$ , p=0,47
	CC	30,02%	30,20%	0,99 (0,71–1,39); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
	CT	46,36%	49,80%	0,87 (0,64–1,18); $\chi^2=0,70$ , p=0,40
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	TT	23,62%	20,00%	1,24 (0,85–1,81); $\chi^2=1,12$ , p=0,29
	C	35,68%	33,27%	1,11 (0,89–1,39); $\chi^2=0,89$ , p=0,34
	TT	40,57%	46,46%	0,79 (0,58–1,07); $\chi^2=2,25$ , p=0,14
	CT	47,51%	40,55%	1,33 (0,97–1,81); $\chi^2=3,14$ , p=0,08
rs767455 <i>TNFR1</i>	CC	11,92%	12,99%	0,91 (0,57–1,45); $\chi^2=0,10$ , p=0,75
	G	49,90%	49,98%	0,98 (0,84–1,28); $\chi^2=0,13$ , p=0,71
	AA	24,37%	22,66%	1,04 (0,72–1,51); $\chi^2=0,02$ , p=0,88
	AG	51,25%	52,73%	0,94 (0,69–1,28); $\chi^2=0,10$ , p=0,75
rs6214 <i>IGF-1</i>	GG	24,38%	24,61%	0,98 (0,69–1,41); $\chi^2=0,01$ , p=0,99
	A	37,41%	39,13%	0,92 (0,75–1,15); $\chi^2=0,44$ , p=0,51
	GG	39,46%	35,58%	1,18 (0,86–1,63); $\chi^2=0,96$ , p=0,33
	AG	46,25%	50,59%	0,84 (0,62–1,14); $\chi^2=1,15$ , p=0,28
rs1800469 <i>TGF<math>\beta</math>-1</i>	AA	14,29%	13,83%	1,04 (0,66–1,63); $\chi^2=0,01$ , p=0,95
	T	34,94%	34,45%	1,02 (0,82–1,27); $\chi^2=0,04$ , p=0,85
	CC	44,74%	43,31%	1,06 (0,78–1,44); $\chi^2=0,09$ , p=0,76
	CT	40,64%	44,49%	0,85 (0,63–1,17); $\chi^2=0,91$ , p=0,34
	TT	14,62%	12,20%	1,23 (0,77–1,96); $\chi^2=0,66$ , p=0,42

АГ – артериальная гипертензия, ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «\*».

Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций генотипов цитокинов с АГ представлены в таблице 2.

Установлено, что полиморфный вариант rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной ( $p_{perm}=0,0004$ , мощность 57,21%) и аддитивной ( $p_{perm}=0,0006$ , мощность 83,08%) генетических моделях и оказывает протективный эффект при формировании заболевания (ОШ=0,33–0,50).

Согласно базе данных HaploReg (v4.1), генетический полиморфизм rs1061624 *TNFR2* локализован в регионе ДНК, гиперчувствительном к действию

ДНКазы-1 в стволовых клетках и моноцитах периферической крови. Данный ОНП располагается в участках ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами (H3K4me1 и H3K4me3), маркирующими энхансеры и промоторы в 12 различных органах и тканях, в том числе в клетках периферической крови, сердце, головном мозге, пищеварительной системе и др. Показано, что rs1061624 находится в области регуляторных ДНК-мотивов, а его аллель А снижает аффинность к транскрипционным факторам BCL-disc9, Myc-disc10, NRSF-disc9 и VDR-2 (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>). Веро-

Таблица 2. Ассоциации генотипов полиморфных локусов генов цитокинов с артериальной гипертензией у мужчин

Полиморфный локус	Модель	Сравниваемые генотипы	ОШ (95% ДИ)	P	P <sub>perm</sub>
rs1061624 <i>TNFR2</i>	Доминантная	AG/GG vs AA	0,51 (0,27-0,96)	0,04	0,04
	Рецессивная	GG vs AG/AA	0,33 (0,18-0,61)	0,0004	0,0004*
	Аддитивная	AG vs GG vs AA	0,50 (0,34-0,74)	0,0005	0,0006*
rs909253 <i>TNFβ</i>	Доминантная	AG/GG vs AA	0,94 (0,56-1,55)	0,80	0,99
	Рецессивная	GG vs AG/AA	0,67 (0,26-1,70)	0,40	0,41
	Аддитивная	AG vs GG vs AA	0,89 (0,60-1,33)	0,58	0,86
rs1800629 <i>TNFα</i>	Доминантная	AG/GG vs AA	0,76 (0,43-1,35)	0,34	0,39
	Рецессивная	GG vs AG/AA	0,23 (0,03-1,81)	0,16	0,19
	Аддитивная	AG vs GG vs AA	0,72 (0,42-1,23)	0,23	0,24
rs833061 <i>VEGFA</i>	Доминантная	TC/TT vs CC	1,64 (0,95-2,84)	0,07	0,08
	Рецессивная	TT vs TC/CC	1,67 (0,89-3,12)	0,11	0,12
	Аддитивная	TC vs TT vs CC	1,45 (1,02-2,07)	0,04	0,04
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	Доминантная	TC/TT vs CC	1,41 (0,85-2,34)	0,18	0,28
	Рецессивная	TT vs TC/CC	1,17 (0,43-3,17)	0,76	0,99
	Аддитивная	TC vs TT vs CC	1,29 (0,85-1,94)	0,23	0,24
rs767455 <i>TNFR1</i>	Доминантная	AG/GG vs AA	1,57 (0,86-2,85)	0,14	0,15
	Рецессивная	GG vs AG/AA	1,21 (0,67-2,19)	0,53	0,55
	Аддитивная	AG vs GG vs AA	1,28 (0,88-1,85)	0,20	0,23
rs6214 <i>IGF-1</i>	Доминантная	AG/GG vs AA	1,06 (0,63-1,78)	0,83	0,86
	Рецессивная	GG vs AG/AA	0,75 (0,37-1,54)	0,43	0,48
	Аддитивная	AG vs GG vs AA	0,95 (0,66-1,38)	0,81	0,87
rs1800469 <i>TGFβ-1</i>	Доминантная	TC/TT vs CC	0,90 (0,54-1,49)	0,68	0,70
	Рецессивная	TT vs TC/CC	1,28 (0,58-2,85)	0,54	0,75
	Аддитивная	TC vs TT vs CC	1,00 (0,69-1,45)	0,99	0,99

Получено с помощью программы Plink; ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «\*».

ятно, в основе выявленных нами ассоциаций rs1061624 гена *TNFR2* с развитием АГ лежат установленные регуляторные эффекты этого ОНП, а также общебиологические функции рецептора фактора некроза опухоли второго типа. По данным базы GeneCards, *TNFR2* синтезируется в циркулирующих Т-лимфоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах и индуцирует пролиферацию и миграцию клеток. Совместно с *TNFR1*, рецептор фактора некроза опухоли второго типа образует гетерокомплекс с убиквитинлигазной активностью и защищает клетки от апоптоза путем стимуляции антиоксидантных путей (<http://www.genecards.org/>).

Установлено, что нарушение продукции *TNFR2* и других цитокинов ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и индуцирует синтез вазоконстрикторов, что ведет к ригидности сосудистой стенки и фиксации АД на высоком уровне [14]. В работе Shai I. с соавт. показано, что повышение сывороточного уровня *TNFR2* коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда (ОШ=2,48, p=0,034) и ишемической

болезни сердца (ОШ=2,02, p=0,003) у жителей Северной Америки [15].

Исследования, посвященные изучению вклада генов рецепторов факторов некроза опухолей в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, единичны. Так, Allen R. A. с соавт. изучалась связь rs1061624 *TNFR2* и rs4149570 *TNFR1* с развитием ишемической болезни сердца у британского населения (n=430), однако, значимых ассоциаций исследователями выявлено не было (p>0,05) [10]. В то же время в печати есть данные об ассоциации с АГ полиморфных вариантов гена *TNFα*, кодирующего фактор некроза опухоли, эффекты которого реализуются через *TNFR2*. При изучении азиатской популяции Liaquat A. с соавт. установлены ассоциации полиморфного маркера -238G/A *TNFα* с кардиомиопатией на фоне АГ (p=0,01) [7], а Tong Y. с соавт. показана вовлеченность локуса -308GA *TNFα* в формирование ишемического инсульта (p=0,03) [9]. Следует отметить, что при исследовании американского населения Conen D. с соавт. не установлено ассоциаций rs909253 *TNFβ* с развитием

АГ ( $p=0,53$ ) [16], что согласуется с результатами нашего исследования.

### Заключение

Таким образом, нами проведен анализ вовлеченности полиморфизма генов цитокинов в развитие АГ у мужчин. Установлены значимые ассоциации с АГ локуса rs1061624 *TNFR2* в рецессивной (ОШ=0,33) и аддитивной (ОШ=0,50) генетических моделях. Однонуклеотидный полиморфизм *TNFR2* характеризуется значимым регуляторным потенциалом: располагается в участках ДНК, с которыми связываются транскрипционные факторы

и гистоны, маркирующие промоторы и энхансеры в различных органах, а также в участках, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1.

### Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.01.2020

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(12):2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and Arterial Hypertension: From Pathophysiological Links to Risk Prediction. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(23):2754–61. DOI: 10.2174/0929867322666150420104727
- Siroтина S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K et al. A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Disease Markers*. 2018;2018:5812802. DOI: 10.1155/2018/5812802
- Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13(2):108–15. DOI: 10.1590/jvb.2014.054
- Zhao F, Zhang R, Zhao H, Liu T, Ren M, Song Y et al. Relationship between serum levels of osteoproteins, inflammatory cytokines and coronary heart disease and disease severity. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(5):588–93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.013
- Levchenko A.S., Mezentseva O.Yu., Bushueva O.Yu., Vorobyova A.A., Freidin M.B., Polonikov A.V. Study of IL5, IL1 and TNF $\alpha$  genes polymorphisms in the predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis. *Research Result Medicine and Pharmacy*. 2018;4(4):10–9. [Russian: Левченко А.С., Мезенцева О.Ю., Бушуева О.Ю., Воробьева А.А., Фрейдin М.Б., Полоников А.В. и др. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF $\alpha$  в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):10-9]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2
- Liaquat A, Shaikat U, Ahmad W, Javed Q. The tumor necrosis factor- $\alpha$ -238G/A and IL-6-572G/C gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of 25 studies including 9493 cases and 13,971 controls. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(2):307–18. DOI: 10.1515/cclm-2014-0502
- Ryovarov A.V. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of the carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(1):8–14. [Russian: Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Научный результат. Медицина и фармация. 2017;3(1):8-14]. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14
- Tong Y, Geng Y, Xu J, Wang Z, Zhang Y, Lin L et al. The role of functional polymorphisms of the TNF- $\alpha$  gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case-control studies. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(17–18):1291–5. DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.007
- Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF-alpha and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2001;31(10):843–51. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00907.x
- Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Egan-yan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 S2):2-64]
- Moskalenko M.I., Milanova S.N., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):31–9. [Russian: Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносos М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-9]. DOI: 10.18087/cardio.2598
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):60–5. [Russian: Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносos М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-5]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;956:511–40. DOI: 10.1007/5584\_2016\_90
- Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C et al. A Prospective Study of Soluble Tumor Necrosis Factor- Receptor II (sTNF-RII) and Risk of Coronary Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1376–82. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1376
- Conen D, Cheng S, Steiner LL, Buring JE, Ridker PM, Zee RY. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women’s Genome Health Study. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):476–83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832104c8