

## Полиморфизм гена *TNF* у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II

Бражник В. А.<sup>1,2</sup>, Минушкина Л. О.<sup>2</sup>, Аверкова А. О.<sup>2</sup>, Зубова Е. А.<sup>1</sup>, Рогожина А. А.<sup>2</sup>, Евдокимова М. А.<sup>1</sup>, Галявич А. С.<sup>3</sup>, Терещенко С. Н.<sup>4</sup>, Козиолова Н. А.<sup>5</sup>, Глезер М. Г.<sup>6</sup>, Ягода А. В.<sup>7</sup>, Боева О. И.<sup>7</sup>, Хоролец Е. В.<sup>8</sup>, Карманчикова Е. А.<sup>9</sup>, Константинов В. О.<sup>10</sup>, Спешилев Г. И.<sup>11</sup>, Данковцева Е. Н.<sup>1,2</sup>, Затеищikov Д. А.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома (ОКС), с полиморфизмом гена *TNF*.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в 2 регистровых исследованиях ОРАКУЛ I и II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). Всего обследовано 2012 больных с ОКС. Средний возраст больных составил 64,7±12,69. В исследовании было включено 1205 мужчин (59,8%) и 807 женщин (40,2%). 741 больной (36,8%) был включен в исследование в связи с ОКС с подъемом ST, 1271 (63,2%) — с ОКС без подъема ST. Наблюдение за больными осуществлялось с 10 дня от момента клинической стабилизации. Клинические исходы наблюдения фиксировались на основании телефонных контактов с больными или их родственниками, а также в ходе визитов амбулаторного наблюдения. Исследование полиморфизма гена *TNF* проводилось с помощью ПЦР.

**Результаты.** В обследованных группах была изучена частота аллелей и генотипов гена *TNF*: 18 больных были носителями генотипа AA (0,9%), 561 больной — генотипа AG (27,9%), 1433 больных — GG (71,2%). У пациентов, имеющих в генотипе аллель A гена *TNF*, достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистые смерти (9,8% по сравнению с 6,6% у носителей генотипа GG,  $p < 0,001$ ), количество смертей вне кардиальных причин достоверно не отличалось (3,5% и 3,1%, соответственно). Не было существенных различий в частоте фатальных и нефатальных инсультов, количестве осложненных случаев периферического атеросклероза. В группе пациентов, имеющих в генотипе аллель A, чаще фиксировались повторные эпизоды ОКС (21,4% по сравнению с 12,8% у носителей генотипа GG,  $p < 0,001$ ). Частота повторно выполненных после выписки из стационара вмешательств существенно не отличалась. Независимо влияющими на вероятность наступления любого неблагоприятного исхода (смерть, ОКС, инсульт, осложненный атеросклероз, повторные вмешательства на коронарных сосудах) факторами оказались: наличие инфаркта миокарда (ОШ 1,235 (1,041-1,464)) и недостаточности кровообращения в анамнезе (ОШ 1,22 (1,02-1,44)), снижение СКФ (ОШ 1,04 (0,87-1,43)) и носительство генотипов AA и AG гена *TNF* (ОШ 1,35 (1,14-1,60)).

**Заключение.** Носительство редкого аллеля A полиморфного маркера G(-308) A гена *TNF* ассоциировано с более частым развитием неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ИБС.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):22–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-22-27>

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли, ген, острый коронарный синдром.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Москва; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов; <sup>9</sup>ГБУЗ Ставропольского края Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Ставрополь; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>11</sup>ООО «Ридсенс» Троицкого наноцентра ФИОП Роснано, Троицк, Россия.

Бражник В. А. — к.м.н., главный врач ГБУЗ, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Минушкина Л. О.\* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Аверкова А. О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Зубова Е. А. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Рогожина А. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Евдокимова М. А. — к.м.н., врач-кардиолог блока кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-1846-1289, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Козиолова Н. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Ягода А. В. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-5727-1640, Боева О. И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Хоролец Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-7693-9634, Карманчикова Е. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3991-2547, Константинов В. О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6777-8456, Спешилев Г. И. — зав. генетической лабораторией, ORCID: 0000-0002-6539-6494, Данковцева Е. Н. — к.м.н., зав. отделением, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-0831-1490, Затеищikov Д. А. — д.м.н., зав. первичным сосудистым отделением, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [minushkina@mail.ru](mailto:minushkina@mail.ru)

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НД — недостаточно, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФНО — фактор некроза опухоли, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TNF — tumor necrosis factor.

Рукопись получена 27.04.2018

Рецензия получена 01.06.2018

Принята к публикации 22.06.2018

## Polymorphism of *TNF* gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II

Brazhnik V. A.<sup>1,2</sup>, Minushkina L. O.<sup>2</sup>, Averkova A. O.<sup>2</sup>, Zubova E. A.<sup>1</sup>, Rogozhina A. A.<sup>2</sup>, Evdokimova M. A.<sup>1</sup>, Galyavich A. S.<sup>3</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>4</sup>, Koziolova N. A.<sup>5</sup>, Glezer M. G.<sup>6</sup>, Jagoda A. V.<sup>7</sup>, Boeva O. I.<sup>7</sup>, Khorolez E. V.<sup>8</sup>, Karmanchikova E. A.<sup>9</sup>, Konstantinov V. O.<sup>10</sup>, Speshilov G. I.<sup>11</sup>, Dankovtseva E. N.<sup>1,2</sup>, Zateishchikov D. A.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To analyze possible association of the risk of adverse outcomes development in patients post acute coronary episode (ACS), with the polymorphism of gene *TNF*.

**Material and methods.** To the study, patients included, that were under observation in 2 registry studies ORACLE I and II (Exacerbation of coronary heart disease: logic-probability ways of course prediction and treatment optimization). In overall, 2012 ACS patients assessed. Mean age 64,7±12,69 y.o. There were 1205 males (59,8%) and 807 females (40,2%). 741 patients (36,8%) included with ST elevation ACS, 1271 (63,2%) — with non-ST elevation ACS. Follow-up started at the 10th day from clinical stabilization. Clinical outcomes were gathered based on phone calls with the patients and their relatives, as during the outpatient office visits. Assessment of polymorphisms of gene *TNF* done with PCR.

**Results.** In the assessed group, the frequency of alleles and gene *TNF* genotypes were measured: 18 patients carried genotype AA (0,9%), 561 patients — AG (27,9%), 1433 — GG (71,2%). In those with the allele A gene *TNF*, more commonly the episodes of SCD were noted (9,8% comparing to 6,6% of GG carriers,  $p < 0,001$ ); rate of non-cardiac death did not differ significantly (3,5% and 3,1%, respectively). There were no significant differences in the rate of fatal and non-fatal strokes, number of non-complicated cases of peripheral atherosclerosis. In the group of patients with allele A, there were more common the repeated ACS episodes (21,4% vs 12,8% in GG carriers,  $p < 0,001$ ). The rate of repeated after discharge interventions did not differ significantly. Independent factors for any adverse outcome (death, ACS, stroke, complicated atherosclerosis, repeated coronary interventions) were myocardial infarction (OR 1,235 (1,041-1,464)) and heart failure (OR 1,22 (1,02-1,44)) in anamnesis, decreased GFR (OR 1,04 (0,87-1,43)) and carriage of AA and AG gene *TNF* (OR 1,35 (1,14-1,60)).

**Conclusion.** Carriage of the rare A allele of polymorphic marker G(-308)A gene *TNF* is associated with more common development of adverse outcomes in patients after exacerbation of CHD.

**Key words:** tumor necrosis factor, gene, acute coronary syndrome.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 51 of Moscow, Moscow; <sup>2</sup>Central State Medical Academy of the President Office, Moscow; <sup>3</sup>Kazansky State Medical University of the Ministry of Health, Kazan; <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; <sup>5</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; <sup>6</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>7</sup>Stavropolskiy State Medical University of the Ministry of Health, Stavropol; <sup>8</sup>Rostovskiy State Medical University of the Ministry of Health, Rostov; <sup>9</sup>Stavropolskiy Regional Clinical Specialized Psychiatry Hospital № 1, Stavropol; <sup>10</sup>I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>11</sup>LLC "Ridsens" of Troitskiy Nanocentre of Rusnano, Troitsk, Russia.

Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L. O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Averkova A. O. ORCID: 0000-0002-8867-117X, Zubova E. A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Rogozhina A. A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Evdokimova M. A. ORCID: 0000-0003-1846-1289, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Jagoda A. V. ORCID: 0000-0002-5727-1640, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Khorolez E. V. ORCID: 0000-0002-7693-9634, Karmanchikova E. A. ORCID: 0000-0002-3991-2547, Konstantinov V. O. ORCID: 0000-0001-6777-8456, Speshilov G. I. ORCID: 0000-0002-6539-6494, Dankovtseva E. N. ORCID: 0000-0002-0831-1490, Zateishchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):22–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-22-27>

Received: 27.04.2018 Revision Received: 01.06.2018 Accepted: 22.06.2018

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из наиболее значимых в структуре общей смертности в нашей стране [1]. Возможности прогнозировать развитие неблагоприятных исходов коронарной болезни сердца при этом остаются ограниченными, существующие шкалы оценки риска включают далеко не все известные факторы риска. Значение некоторых факторов не до конца изучено, отсутствуют данные проспективных наблюдений, относящихся к российской популяции. Это относится, в частности, к определению значимости ряда наследственных факторов.

Провоспалительные и противовоспалительные факторы, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома (ОКС). Показано, что очень существенным фактором, определяющим уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, прогрессирование атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО) [2]. Активность ФНО во мно-

гом определяется носительством определенных полиморфных вариантов гена фактора некроза опухоли (*TNF*). Ген *TNF* относится к числу генов главного комплекса гистосовместимости. Известно, что некоторые редкие варианты гена могут быть ассоциированы с развитием системных воспалительных заболеваний [3]. Показана ассоциация полиморфизма гена *TNF* с развитием сахарного диабета, формированием метаболического синдрома. Есть и ряд работ, касающихся ассоциации различных форм атеросклероза с полиморфизмом гена *TNF*, однако среди них практически нет данных проспективных исследований, рассматривающих течение ИБС и риск развития осложнений.

Целью нашей работы было проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод ОКС, с полиморфизмом гена *TNF*.

### Материал и методы

В исследование включены пациенты, наблюдавшие в 2 регистровых исследованиях ОРАКУЛ I и II

(Обострение ишемической болезни сердца: логи вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). В исследовании ОРАКУЛ I наблюдались 1193 больных, перенесших эпизод ОКС из 16 центров в 7 городах (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург). В исследование включали больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST. Наблюдение начиналось с 10 дня от момента острого коронарного события. Развитие рецидива ИМ или повторных ишемических эпизодов длительностью более 10 минут служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней. Подробно критерии включения в исследование описаны нами ранее [4]. Набор в исследование проводился в 2004–2007 гг.

В исследование ОРАКУЛ II включались больные с ОКС, которым обсуждалось проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в данную госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [5].

В представленный анализ вошли данные о 952 больных, включенных в исследование на базе сосудистого центра ГБУЗ ГKB 51 ДЗМ. Включение в исследование проводилось с 2014 по 2017 гг.

Критериями исключения были отсутствие письменного согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

Все пациенты должны получали стандартную терапию на основании действующих рекомендаций. Большинству больных проводился биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, общего белка, глюкозы, мочево́й кислоты, липидного спектра).

Наблюдение за больными осуществлялось с 10 дня от момента клинической стабилизации. Среднее время наблюдения составило  $491 \pm 19,8$  дней (в исследовании ОРАКУЛ I —  $644 \pm 14,5$  дней, в исследовании ОРАКУЛ II —  $256 \pm 7,9$  дней). Клинические исходы наблюдения фиксировались на основании телефонных контактов с больными или их родственниками, а также в ходе визитов амбулаторного наблюдения.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании.

**Исследование полиморфизма генов.** Выделение геномной ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе PHS-2 (“Techne”, Великобритания) с помощью ПЦР. Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные — нитратом серебра. Термостабильную ДНК-полимеразу *Taq*, трифосфаты и рестриктазы *MboI* и *PstI* получали от фирмы “Ферментас” (г. Вильнюс, Литва), рестриктазу *BstDEI* — от ООО “Сибэнзим” (г. Новосибирск). Олигонуклеотидные праймеры синтезиро-

ваны в ООО “Синтол” (г. Москва). Было проведено исследование полиморфного варианта G(-308)A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) с использованием праймеров *gcaatagggtttgagggcctg* и *gggatttggaaagtgggga*.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров соответствовало нормальному, для анализа применяли параметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Для оценки достоверности различия средних использовали t-тест. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Проводился анализ выживаемости и влияющих на нее факторов методом Kaplan-Meier. В качестве основного анализируемого события рассматривался первый наступивший у больного неблагоприятный исход. В качестве основного статистического критерия использовался критерий Log Rank. Для оценки независимости влияния различных факторов на выживаемость больных использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Разработку прогноза исхода осуществляли при помощи методов многомерного факторного анализа и многомерной логистической регрессии.

## Результаты

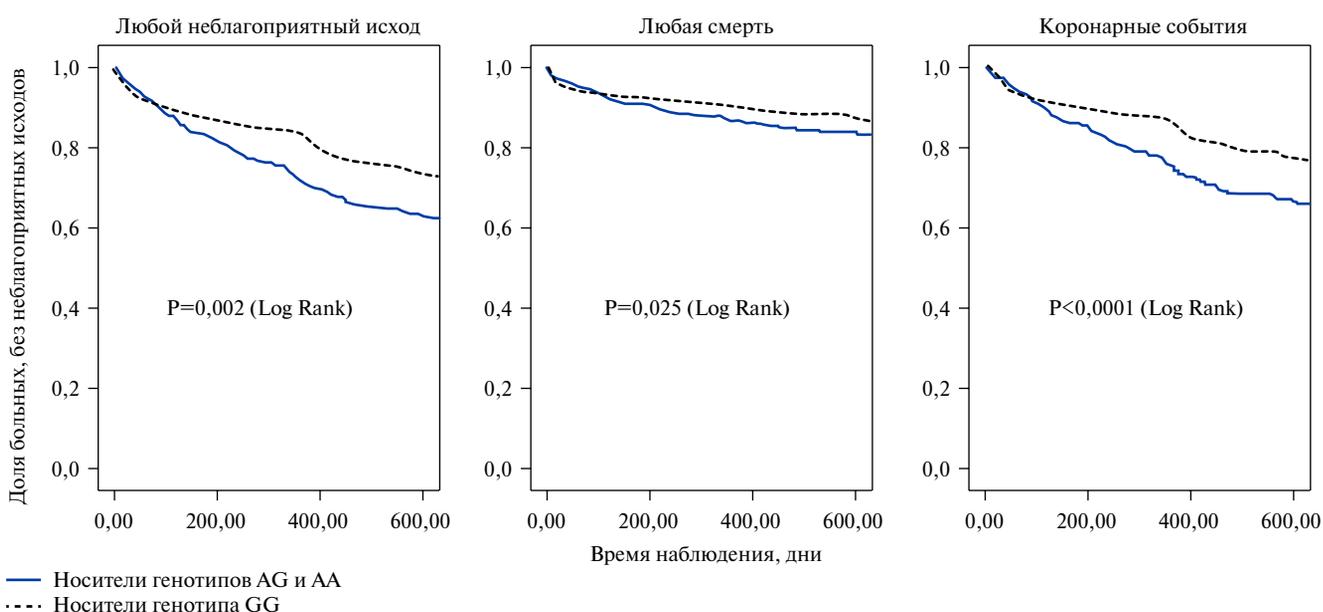
Всего в регистры ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II было включено 2012 больных (1085 и 927 больных, соответственно). Средний возраст больных составил  $64,7 \pm 12,69$ . В исследование было включено 1205 мужчин (59,8%) и 807 женщин (40,2%). 741 больной (36,8%) был включен в исследование в связи с ОКС с подъемом ST, 1271 (63,2%) — ОКС без подъема ST. На момент включения в исследование 1431 больной страдал ИБС (71,1%), 648 (32,2%) больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, 1685 (83,7%) — артериальную гипертонию (АГ), 917 больных (45,5%) — АГ 3 степени тяжести. 212 больных (10,5%) — переносили нарушение мозгового кровообращения (НМК), 332 (16,5%) — имели атеросклероз периферических артерий, 368 (18,2%) страдали сахарным диабетом, 1089 имели сердечную недостаточность (СН) до настоящей госпитализации (54,1%). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил  $28,7 \pm 5,11$  кг/м<sup>2</sup>, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) —  $61,0 \pm 22,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В обследованных группах была изучена частота аллелей и генотипов полиморфного варианта G(-308)A гена *TNF*. 18 больных были носителями генотипа AA (0,9%), 561 больной — генотипа AG (27,9%), 1433 больных — GG (71,2%). Распределение частот генотипов отличается от ожидаемой согласно уравнению Харди-Вайнберга

Таблица 1

Частота развития неблагоприятных исходов у носителей разных генотипов гена *TNF*

Исход	Носители генотипов AA и AG гена <i>TNF</i>	Носители генотипа GG гена <i>TNF</i>	p
Неблагоприятные исходы не зарегистрированы	311 (53,7%)	949 (66,2%)	<0,001
Сердечно-сосудистые смерти	57 (9,8%)	95 (6,6%)	<0,001
Фатальный инсульт	5 (0,9%)	13 (0,9%)	нд
Другая смерть	20 (3,5%)	44 (3,1%)	нд
Все смерти	82 (21,2%)	152 (14,1%)	<0,001
Нефатальный инсульт	10 (1,7%)	17 (1,2%)	нд
Осложненный периферический атеросклероз	5 (0,9%)	6 (0,4%)	нд
ОКС (нефатальный ИМ+нестабильная стенокардия)	124 (21,4%)	184 (12,8%)	<0,001
Повторные АКШ+ЧКВ	47 (8,1%)	125 (8,7%)	нд

Рис. 1. Динамика накопления неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*.

( $\chi^2=21,13$ ;  $p<0,001$ ), за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа. Была проанализирована частота развития неблагоприятных исходов заболевания у носителей разных генотипов гена *TNF* (табл. 1).

У пациентов, имеющих в генотипе аллель А гена *TNF*, достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистые смерти, количество смертей от внекардиальных причин достоверно не отличалось. Не было существенных различий в частоте фатальных и нефатальных инсультов, количестве осложненных случаев периферического атеросклероза. В группе пациентов, имеющих в генотипе аллель А, чаще фиксировались повторные эпизоды ОКС. Частота повторно выполненных ЧКВ после выписки из стационара вмешательств существенно не отличалась.

С помощью анализа Каплана-Мейера было проанализировано накопление неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*. Проанализированы три конечные точки — все неблагоприятные исходы (общая смертность, повторные эпизоды ОКС,

нефатальные инсульты, осложненный атеросклероз, повторные коронарные вмешательства), общая смертность и сердечно-сосудистые исходы (сердечно-сосудистая смертность и повторные эпизоды ОКС). На рисунке 1 показана динамика накопления этих неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*. Для всех трех вариантов группировки неблагоприятных исходов различия в функции выживаемости были достоверны с максимально выраженными различиями в отношении сердечно-сосудистых исходов.

В каждой из групп отмечалась большая вероятность развития неблагоприятных исходов у носителей генотипов AA и AG. Для оценки независимости влияния различных клинических и генетических факторов на риск развития всех неблагоприятных исходов был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 2). Независимо влияющими на вероятность наступления любого неблагоприятного исхода факторами оказались наличие ИМ и СН в анамнезе, повышение уровня креатинина и носительство геноти-

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ влияния клинических и генетических факторов на исходы заболевания

Факторы	Общая смертность				Любой неблагоприятный исход				Коронарный исход			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Возраст	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,011 (1,005-1,017)	0,001	1,002 (0,99-1,009)	нд	1,01 (1,001-1,015)	0,005	0,99 (18)	нд
АГ 3 ст	1,33 (1,01-1,72)	0,046	0,92 (0,65-1,29)	нд	1,31 (0,97-1,77)	нд	Фактор в анализ не включен		1,08 (0,88-1,32)	нд	Фактор в анализ не включен	
НМК в анамнезе	1,51 (1,02-2,15)	0,024	1,16 (0,91-1,36)	нд	1,41 (1,01-2,14)	0,047	1,13 (0,94-1,71)	нд	1,11 (0,82-1,51)	нд	Фактор в анализ не включен	
ИМ в анамнезе	1,99 (1,55-2,45)	0,0001	1,64 (11)	0,004	1,39 (1,19-1,66)	0,0001	1,235 (1,041-1,464)	0,016	1,77 (19)	0,0001	1,46 (1,18-1,82)	0,001
Сахарный диабет	1,66 (1,24-2,21)	0,0001	1,05 (20)	нд	1,27 (1,05-1,77)	0,006	1,11 (91-1,36)	нд	1,11 (0,87-1,42)	нд	Фактор в анализ не включен	
Недостаточность кровообращения в анамнезе	2,20 (1,69-2,81)	0,0001	1,52 (1,03-2,24)	0,034	1,33 (1,16-1,53)	0,001	1,22 (1,02-1,44)	0,022	1,77 (1,47-2,13)	0,0001	1,66 (1,31-2,10)	0,0001
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2,09 (1,56-2,78)	0,0001	1,19 (0,82-1,72)	нд	1,16 (1,02-1,34)	0,001	1,04 (0,87-1,43)	нд	1,34 (1,10-1,62)	0,003	1,27 (21)	0,029
Носительство генотипов AA и AG гена <i>TNF</i>	1,35 (1,05-1,77)	0,026	1,48 (1,04-2,12)	0,028	1,27 (1,09-1,47)	0,002	1,35 (1,14-1,60)	0,001	1,47 (1,22-1,78)	0,0001	1,6 (1,3-1,98)	0,0001

пов AA и AG гена *TNF*. В отношении общей смертности в число независимо определяющих риск факторов вошел также возраст пациентов. Риск коронарных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смертность и повторные эпизоды ОКС) был ассоциирован с перенесенным ИМ, СН, снижением СКФ и носительством в генотипе аллеля А гена *TNF*.

**Обсуждение**

ФНО один из наиболее значимых цитокинов, изучаемых с связи с сердечно-сосудистыми рисками. Ген *TNF* картирован в хромосомном регионе 6p23-q12.

Носительство определенных вариантов гена *TNF* может быть фактором, стимулирующим экспрессию этого цитокина [6]. В нескольких исследованиях изучалась значимость уровня экспрессии ФНО и некоторых полиморфных вариантов гена *TNF* у больных ОКС. Возникновение и прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий на стадии субклинического атеросклероза коррелирует со снижением экспрессии рецепторов ФНО в коронарных сосудах у больных с повышенным артериальным давлением (АД) [7]. В мексиканской популяции была показана ассоциация разных генотипов полиморфного варианта rs1799964 гена *TNF* с уровнем цитокина, уровнем холестерина липопротеидов высокой плот-

ности и ОКС [8]. Одним из самых значимых маркеров в этом гене, который ассоциирован с развитием ИБС, является полиморфный вариант G(-308)A (rs1800629), выбранный нами для исследования. Для полиморфного варианта A-308G впервые ассоциация с ИМ была показана в исследовании ЕСТІМ, построенном по принципу “случай-контроль” [9]. В индийской популяции для генотипа AA полиморфного варианта A-308G гена *TNF* было показано существенное, хотя и статистически недостоверное, увеличение частоты в группе больных ОКС по сравнению с контролем ( $\chi^2=3,213$ ,  $p=0,073$ ; ОШ=1,515) [10]. В исследовании, проведенном в Греции, была показана ассоциация носительства аллеля А полиморфного варианта A-308G гена *TNF* с 2-кратным увеличением риска ОКС. У больных с отягощенным семейным анамнезом по ИБС частота аллеля А этого полиморфного варианта также оказалась достоверно выше [11]. Другие полиморфные маркеры гена *TNF* (Т-1031С, С-857Т и С-863А) не демонстрируют ассоциации с развитием атеросклероза, что было показано в мета-анализе, включившем в себя более 14000 больных [12].

Ассоциация уровня и активности ФНО с развитием различных форм ОКС может быть объяснена участием этого фактора в регуляции активности внутрисосудистого воспаления. Именно процессы

внутрисосудистого воспаления могут иметь значение для дестабилизации атеросклеротической бляшки, лежащей в основе ОКС. В эксперименте показано существенное увеличение экспрессии адгезивных молекул IRAK-M, Toll-подобного рецептора 4 типа и интерлейкина 10 при увеличении плазменного уровня ФНО. Вышеперечисленные факторы могут приводить к активации моноцитов, которые могут участвовать в стимуляции местного воспаления [13]. При выраженном атеросклерозе показано увеличение экспрессии ФНО, интерлейкинов 1 и 6, что ассоциировано с активацией пути сигнальных молекул notch1 и NF-kb [14].

Другим возможным механизмом ассоциации активации ФНО с развитием ОКС является взаимосвязь этого фактора с инсулинорезистентностью. Известно, что увеличение экспрессии ФНО ассоциировано со снижением чувствительности тканей к инсулину. Увеличение уровня ФНО выявляется у лиц с висцеральным ожирением и сахарным диабетом 2 типа [15, 16]. В нашем исследовании ассоциация носительства аллеля А гена *TNF* оказалось более значимым предиктором неблагоприятного исхода, чем сахарный диабет сам по себе.

По данным исследования ОРАКУЛ I нами уже было показано, что носительство редкого аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена *TNF* ассоци-

ровано с более частым развитием неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ИБС [17].

### Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют подтвердить полученные результаты на большей по объёму группе больных. Интересно, что закономерности сохранились и стали более значимыми, несмотря на изменение тактики ведения больных и внедрение инвазивной стратегии лечения. Следует отметить, что наше исследование, в отличие от проводимых ранее, построено как проспективное наблюдение. Это позволяет избежать некоторых недостатков и проблем, свойственных исследованиям, построенным по типу “случай-контроль”. Носительство аллеля А гена *TNF* было ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС. Это подчеркивает значимость активации ФНО в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и, возможно, может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Sidorenko BA, Dorofeeva EV, Dokina ED, et al. Prevention of cardiovascular complications and incidence of myocardial infarction and stroke in patients under long-term polyclinic observation. *Kremleskaya Medicina.Clinichesky vestnik*. 2017(1):55-60. (In Russ.) Сидоренко Б.А., Дорофеева Е.В., Докина Е.Д., и др. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом пациентов поликлиники при многолетнем наблюдении. *Кремлевская медицина Клинический вестник*. 2017(1):55-60.
- Zhang P, Wu X, Li G, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(14):e6569. doi:10.1097/MD.0000000000006569.
- Kalliolias GD, Iwashiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi:10.1038/nrrheum.2015.169.
- Zateyshchikov DA, Guz IO, Evdokimova MA, et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca*. 2009;12:109-13. (In Russ.) Затеищиков Д.А., Гузь И.О., Евдокимова М.А., и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2009;12:109-13.
- Averkova AO, Koroleva OS, Zubova EA, et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(1):5-8. (In Russ.) Аверкова А.О., Королева О.С., Зубова Е.А., и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией По данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5-8.
- Luna GI, da Silva IC, Sanchez MN. Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6309484.
- Dabek J, Swiderski R, Glogowska-Ligus J, et al. Transcriptional activity of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) in patients with subclinical coronary atherosclerosis — preliminary results. *Folia Biol (Praha)*. 2012;58(5):209-14.
- Sandoval-Pinto E, Padilla-Gutierrez JR, Valdes-Alvarado E, et al. Association of the 1031T>C polymorphism and soluble TNF-alpha levels with Acute Coronary Syndrome. *Cytokine*. 2016;78:37-43.
- Sobti RC, Kler R, Sharma YP, Talwar KK, Singh N. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- $\alpha$  308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jan;360(1-2):1-7. doi:10.1007/s11010-011-0917-z.
- Babu BM, Reddy BP, Priya VH, et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(5):359-65.
- Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Vidra NV, et al. Association between TNF-alpha -308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: the CARDIO2000-GENE Study. *Genet Med*. 2005;7(6):411-6.
- Huangfu F, Zhao X, Wang X, et al. There is no association between TNF-alpha gene polymorphisms and the risk of coronary artery heart disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(5):770-8.
- del Fresno C, Soler-Rangel L, Soares-Schanoski A, et al. Inflammatory responses associated with acute coronary syndrome up-regulate IRAK-M and induce endotoxin tolerance in circulating monocytes. *J Endotoxin Res*. 2007;13(1):39-52.
- Ruan ZB, Fu XL, Li W, et al. Effect of notch1,2,3 genes silencing on NF-kappaB signaling pathway of macrophages in patients with atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:666-73.
- Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-203.
- Saxena M, Srivastava N, Banerjee M. Association of IL-6, TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6271-9.
- Pushkov AA, Blagodatskikh KA, Nikitin AG, et al. Polymorphic markers Ala455Val of the THBD gene and Arg353Gln of the F7 gene and association with unfavorable outcomes of coronary atherosclerosis in patients with a history of acute ischemic heart disease. *Genetika*. 2011;47(10):1386-92. (In Russ.) Пушков А.А., Благодатских К.А., Никитин А.Г., и др. Полиморфные маркеры ALA455VAL гена THBD и ARG353GLN гена F7 и осложнения атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Генетика*. 2011;47(10):1386-92.