



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TNF КАК ФАКТОР РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О.В. Хлынова¹, Е.А. Шишкина¹, В. Сахена¹,
А.В. Кривцов², Г.Н. Спасенков³, Н.И. Абгарян³

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

³Клинический кардиологический диспансер, Россия, 614002, г. Пермь, ул. Сибирская, 84

Несмотря на высокую распространенность коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (от 20,6 до 29,0%), факторы риска формирования АГ у данной категории больных остаются до конца не исследованными. Как в развитии АГ, так и в патогенезе ГЭРБ обсуждается роль провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), активность которого во многом определяется носительством некоторых аллелей гена фактора некроза опухоли (TNF). Таким образом, исследование полиморфизма G308A гена TNF у больных с ассоциированным течением АГ и ГЭРБ представляется весьма актуальным.

Изучена распространенность и варианты ассоциации полиморфизма G308A гена TNF с риском развития и фенотипическими особенностями АГ у больных ГЭРБ.

Обследовано 58 больных АГ (29 пациентов с изолированной АГ, средний возраст 53 г. [46; 62], 29 пациентов с ассоциированным течением АГ и ГЭРБ, средний возраст 56 г. [51; 59]). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, изучаемым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Определение полиморфизма G308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли TNF проводили методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва). Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития заболевания вычисляли как отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

В группе пациентов с коморбидным течением АГ и ГЭРБ выявлены ассоциации полиморфного маркера G308A гена TNF с уровнем систолического АД и нарушением толерантности к глюкозе. Носительство неблагоприятной аллели А и генотипа G/A достоверно чаще выявлялось в группе пациентов с ассоциацией АГ и ГЭРБ (ОШ 5,14; 95%-ный ДИ – 1,06–24,95; $p = 0,03$, ОШ 6,08; 95 % ДИ – 1,18–31,25; $p = 0,02$ соответственно).

Показано, что полиморфизм G308A ассоциирован с развитием АГ у больных ГЭРБ. Эти данные подтверждают ют значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе АГ у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность, эндотелиальная дисфункция, фактор риска, генетический полиморфизм, ген TNF, фенотип артериальной гипертензии.

На протяжении последних десятилетий артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных и социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По данным эпидемиологических исследований повышенное артериальное давление (АД) регистрируется

у 39–40 % населения Российской Федерации [2]. На сегодняшний день все большее количество пациентов с АГ имеют более одного ассоциированного заболевания, при этом коморбидность и полиморбидность прогрессируют с возрастом больного. Сопутствующая патология обуславливает варибель-

© Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Сахена В., Кривцов А.В., Спасенков Г.Н., Абгарян Н.И., 2020

Хлынова Ольга Витальевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии (e-mail: olgakhlynova@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>).

Шишкина Екатерина Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии (e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6965-7869>).

Сахена Викас – соискатель кафедры госпитальной терапии (e-mail: saxena.vikas@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-2264>).

Кривцов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики (e-mail: Krivtsov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-86-99; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

Спасенков Григорий Николаевич – заведующий отделением кардиологии и профилактики (e-mail: Spy5502@mail.ru; тел.: 8 (342) 216-99-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1085-5814>).

Абгарян Наталья Ивановна – врач-кардиолог отделения кардиологии (e-mail: docnatashka01@mail.ru; тел.: 8 (342) 216-99-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6946-54645>).

ность клинических симптомов основной патологии, оказывает влияние на прогноз и качество жизни пациентов, а в ряде случаев требует изменений в терапевтической тактике ведения [3]. Хорошо изучены и патогенетически обоснованы сочетания АГ с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек. Вместе с тем проблема коморбидной патологии в отношении АГ и других социально значимых заболеваний, в частности системы пищеварения, приобретает все большую актуальность.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по праву относится к самой часто встречающейся патологии гастроудоденальной зоны, имеет широкую (до 60 %) распространенность в популяции взрослого населения нашей страны. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» [4] показывают, что главный симптом ГЭРБ – изжога – испытывают 61,7 % мужчин и 63,6 % женщин. При этом, по данным зарубежных исследователей, распространенность АГ среди пациентов с ГЭРБ составляет от 20,6 до 29,0 % [5].

Представленные данные позволяют считать ассоциированное течение АГ и ГЭРБ достаточно актуальным, а частое сочетание указанных нозологий предполагает наличие определенной патогенетической закономерности в их ассоциированном течении.

Помимо традиционных факторов риска возникновения и прогрессирования АГ и ГЭРБ, активно изучается патогенетическая роль медиаторов воспаления, обсуждается и ассоциация провоспалительных цитокинов с развитием эндотелиальной дисфункции и увеличением жесткости сосудистой стенки [6, 7].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) представляет собой многофункциональный провоспалительный цитокин, участвующий в регуляции широкого спектра биологических процессов, активность которого во многом зависит от носительства определенных аллелей гена фактора некроза опухоли (TNF).

Таким образом, среди генов-кандидатов, участие которых можно предположить в развитии АГ у больных ГЭРБ, можно рассматривать ген TNF, а исследование полиморфизма данного гена у больных с ассоциированным течением АГ и ГЭРБ может представлять значимый практический интерес.

Изложенное выше определило **цель исследования** – изучить распространенность и варианты ассоциации полиморфизма G308A гена TNF с риском развития и фенотипическими особенностями АГ у больных ГЭРБ.

Материалы и методы. В работу были включены 58 пациентов с установленным диагнозом АГ, при этом у 29 человек (основная группа) сопутствующим диагнозом являлась ГЭРБ. Группу сравнения составили 29 пациентов с изолированной АГ. Все обследованные были сопоставимы по полу, возрасту, длительности основного заболевания. Исследование проводилось на базе отделения кардиоло-

гии и профилактики ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (г. Пермь). Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Также на проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 8 от 02.10.2018 г.).

Критерии невключения в исследование: вторичный характер АГ, перенесенный инфаркт миокарда или стенокардия напряжения выше II ф. класса, сахарный диабет, хроническая болезнь почек выше стадии S3a, печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность выше класса IIa по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, злокачественные новообразования любой локализации, отсутствие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями по АГ Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр) [8]. Для первоначального скрининга ГЭРБ использовали опросник GerdQ (чувствительность метода 91,7 %, специфичность 65,4 %), который позволяет устанавливать диагноз ГЭРБ на этапе первичного контакта с пациентом [9]. В последующем диагноз ГЭРБ был подтвержден в соответствии с современными клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [10].

Лабораторное и инструментальное обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартом оказания медико-санитарной помощи при первичной АГ (приложение к приказу Минздрава России № 708н от 09.11.2012 г.). Дополнительно всем пациентам до назначения антигипертензивной терапии выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием приборов VPLab, Россия.

У всех участников исследования забирали диагностический материал со слизистой оболочки щеки с помощью сухого стерильного зонда с ватным тампоном. В последующем методом аллель-специфической полимеразной реакции с использованием тест-систем производства ООО «Синтол» (г. Москва) проводили определение полиморфизма G 308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли TNF.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи сертифицированных компьютерных программ. Полученные данные представлены в виде *Me* [25; 75], где *Me* – медиана, 25 и 75 – 25-й и 75-й перцентили. Сравнение непараметрических величин проводили с помощью теста Манна – Уитни. Для проведения статистического анализа распределения частот аллелей и генотипов использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 . Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$. Оценку ассоциации аллелей и генотипов с риском развития

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 308GA (rs1800629) гена TNF в группах пациентов (мультипликативная и аддитивная модель наследования), тест хи-квадрат, $df = 1$

Ген фактора некроза опухоли альфа (TNF). Аллели и генотипы	Распределение частот аллелей и генотипов				χ^2	p	ОШ	
	основная группа (АГ и ГЭРБ), n = 29		группа сравнения (АГ), n = 29				значение	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
G	49	84,5	56	96,6	4,92	0,03*	0,19	0,04–0,94
A	9	15,5	2	3,4			5,14	1,06–24,95
G/G	20	69	27	93,1			0,16	0,03–0,85
G/A	9	31	2	6,9	5,5	0,02*	6,08	1,18–31,25
A/A	0		0				1,0	0,02–52,10

Примечание: TNF – ген фактора некроза опухоли альфа; АГ – артериальная гипертензия; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ОШ – отношение шансов; * – значимость различий.

заболевания вычисляли как отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга определялась с использованием программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай – контроль»».

Результаты и их обсуждение. Осуществлено простое открытое сравнительное исследование. Медиана возраста пациентов в основной группе лиц составила 56 лет [51; 59], в группе сравнения – 53 г. [46; 62], $p = 0,392$. В обеих группах преобладали мужчины (82 и 79 % соответственно). Пациенты были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), статусу курения, длительности АГ ($p = 0,733$). В обеих группах преобладали пациенты со второй степенью повышения АД (51,21 % в группе с изолированной АГ и 55,55 % в группе с АГ и ГЭРБ), II стадии (56,09 и 59,25 % соответственно), 3-й степенью риска (48,14 и 43,9 %). При исследовании полиморфизма G308A распространенность генотипов G/G и G/A у пациентов с АГ составила 77,94 и 22,05 % соответственно, распределение частот не отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,79$, $p = 0,37$). Данные результаты сопоставимы с приведенными в работах других исследователей и существенно не отличаются от распределения генотипов в большинстве европейских популяций [11, 12].

Частота генотипов полиморфного маркера G308A гена TNF в группах пациентов с изолированной АГ и при ее сочетании с ГЭРБ представлена в таблице.

Мутантная аллель А гена TNF в группе больных с ассоциацией АГ и ГЭРБ регистрировалась в 15,5 %, в группе пациентов с изолированной АГ – в 3,4 %. Таким образом, в группе пациентов с АГ и ГЭРБ преобладало носительство неблагоприятной аллели А (ОШ 5,14; 95%-ный ДИ – 1,06–24,95; $p = 0,03$). Распространенность гетерозигот G/A носителей аллели А также была достоверно выше в группе пациентов с коморбидным течением АГ и ГЭРБ (ОШ 6,08; 95%-ный ДИ – 1,18–31,25; $p = 0,02$) (рисунок). В обеих группах не выявлено пациентов с генотипом А/А.

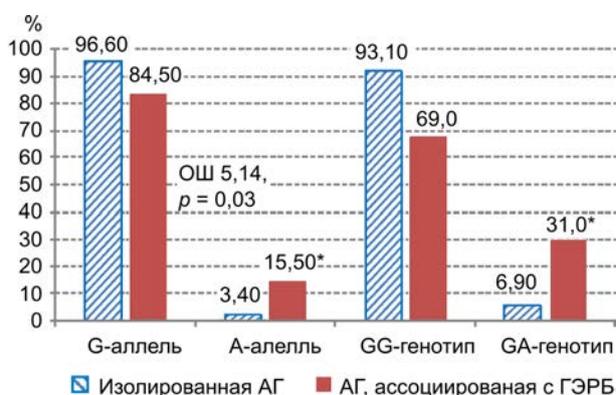


Рис. Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера G308A гена TNF у больных с изолированной АГ и при ассоциации АГ и ГЭРБ: TNF – ген фактора некроза опухоли альфа; ОШ – отношение шансов; * – значимость различий

Следующим этапом данного исследования был поиск возможных ассоциаций генотипа G308A гена TNF с клиническими особенностями и факторами риска АГ в исследуемых группах.

В обеих группах не были установлены ассоциации полиморфизма G308A гена TNF с ИМТ, показателями липидного обмена, плазменным уровнем TNF, С-реактивного протеина, эхокардиографическими параметрами. В то же время установлена ассоциация минорной аллели А с шансом развития нарушений углеводного обмена. В группе пациентов с ассоциированным течением АГ и ГЭРБ и нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л) частота гетерозиготного генотипа G/A гена TNF оказалась выше (27,6 %), чем среди лиц с нормогликемией (6,7 %, $p = 0,03$). Риск выявить повышенный уровень глюкозы у пациентов с ассоциированным течением заболеваний оказался в пять раз выше среди носителей генотипа G/A по сравнению с носителями генотипа G/G (ОШ 5,33; 95%-ный ДИ – 1,02–27,76; $p = 0,03$). Для пациентов группы с изолированной АГ вышеуказанных различий не получено. Несмотря на то что пациенты обеих групп были сопоставимы по степени повышения

АД и принимаемой лекарственной терапии, в группе с коморбидным течением АГ и ГЭРБ обнаружена ассоциация минорной аллели А гена TNF с шансом развития АГ выше 2-й степени (по систолическому АД). Риск выявить повышение систолического АД (САД) выше 150 мм рт. ст. был почти в четыре раза выше среди носителей генотипа G/A в сравнении с носителями генотипа G/G (ОШ 3,92; ДИ-ный 0,97–15,90; $p = 0,04$) у пациентов с сочетанным течением АГ и ГЭРБ. В группе пациентов с изолированной АГ подобные различия выявлены не были.

Ген TNF картирован на коротком плече хромосомы 6 (бр21.33) и относится к локусу генов главного комплекса гистосовместимости. Установлена взаимосвязь полиморфизма гена TNF с развитием сахарного диабета, инсулинорезистентности [13, 14], заболеваний органов дыхания, атеросклерозом [15, 16], онкологическими заболеваниями. Показана взаимосвязь полиморфного варианта G308A гена TNF с увеличением риска острого коронарного синдрома и большим риском неблагоприятных коронарных событий после перенесенного инфаркта миокарда [17]. Ряд работ посвящен уточнению взаимосвязи полиморфизма G308A с развитием АГ. В метаанализе, включавшем 2244 участника [12], была показана ассоциация носительства аллели А полиморфного варианта G308A с увеличением риска развития АГ (ОШ 1,45). В этом же исследовании для генотипа AA гена TNF ассоциация с АГ увеличивалась более чем в два раза (ОШ 3,454).

Доказана роль полиморфизма гена TNF и в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны. В зарубежной литературе обсуждается роль полиморфизма G308A в развитии эрозивного рефлюкс-эзофагита и рака пищевода, однако результаты этих исследований противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении [18, 19].

Известно, что носительство аллельных вариантов гена TNF может регулировать экспрессию TNF. Роль TNF- α в формировании сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений. Имеются доказательства, что уровень TNF- α в плазме крови повышается пропорционально уровню АД. В литературе также имеются данные о предикторной роли TNF- α в развитии ГЭРБ и пищевода Баррета по данным многолетнего наблюдения [20]. Установлено, что при прогрессировании метаплазии происходит увеличение экспрессии TNF- α в эпителиальных клетках пищевода [21].

Повышение уровня TNF- α оказывает немедленный цитотоксический эффект, облегчая дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов, вызывая перекисное окисление липидов. Вследствие этого

нарушаются структурная целостность и функция эндотелиальных клеток, снижаются синтез и высвобождение вазодилаторов, увеличивается продукция эндотелина-1 и ангиотензиногена. Все это способствует формированию эндотелиальной дисфункции [22].

В данном исследовании не было получено ассоциации полиморфизма G308A гена TNF с плазменным уровнем активности TNF- α , что может быть связано с его низкой концентрацией у исследуемой когорты пациентов (0,085 [0; 0,525] пг/мл). В проведенном исследовании впервые предпринята попытка выявить ассоциацию полиморфизма G308A с риском развития АГ у больных с ГЭРБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии АГ у больных ГЭРБ имеет значение носительство G/A-генотипа гена TNF. Допустимо предположить, что возникновение эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГЭРБ, обусловленное влиянием полиморфизма G308A, может являться одним из патогенетических механизмов формирования АГ у данной когорты пациентов. Установленные в группе пациентов с АГ и ГЭРБ ассоциации полиморфизма с уровнем систолического АД и нарушением углеводного обмена позволяют предполагать влияние полиморфизма G308A гена TNF на формирование клинических и метаболических особенностей АГ у данной когорты больных.

Выводы. В связи с высокой распространенностью ассоциированного течения АГ и ГЭРБ существует необходимость дальнейшего поиска ассоциаций молекулярных патогенетических механизмов формирования АГ у данной категории больных. Результаты настоящего исследования дополняют уже имеющиеся данные о коморбидности ГЭРБ и АГ и подчеркивают значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе указанных нозологий. Носительство аллели А гена TNF (G308A) в виде гетерозиготы G/A позволяет считать этот генотип дополнительным маркером формирования особого фенотипа АГ у больных ГЭРБ. Определение генетического профиля может использоваться дополнительно при скрининговых обследованиях пациентов с ГЭРБ с целью выявления групп повышенного риска к развитию АГ. Представленные результаты позволяют не только расширить представление о генетической составляющей АГ у пациентов с ГЭРБ, но и создают предпосылки для разработки программ профилактики по снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГЭРБ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / M.H. Forouzanfar, P. Liu, G.A. Roth, M. Ng, S. Biryukov, L. Marczak, L. Alexander, K. Estep [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 2. – P. 165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
2. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова, Т.М. Гагагонова, Д.В. Дупляков, А.Ю. Ефанов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14.
3. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 16–20.
4. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин, Ю.В. Васильев, Е.И. Ткаченко, Р.А. Абдулхаков, М.А. Бутов, Е.Ю. Еремина [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 45–50.
5. Comorbidities are Frequent in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in a Tertiary Health Care Hospital Article in Clinics (São Paulo, Brazil) [Электронный ресурс] // SciELO. – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 785–790. – URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000800013&lng=en&nrm=iso (дата обращения: 29.07.2019).
6. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight / K. Kusche-Vihrog, K. Urbanova, A. Blanqué, M. Wilhelm, H. Schillers, K. Kliche, H. Pavenstädt, E. Brand, H. Oberleithner // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 231–237. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444
7. Effect of Interleukin-10 and laminar shear stress on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide in African American human umbilical vein endothelial cells / D.M. Babbitt, J.S. Kim, S.J. Forrester, M.D. Brown, J.Y. Park // Ethnicity and Disease. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 413–418. DOI: 10.18865/ed.25.4.413
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небредзе, Ю.А. Карпов, Ю.Б. Белоусов, Э.Г. Волкова, А.С. Галявич [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
9. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.О. Кайбышева, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, М.Ю. Коньков, И.В. Маев, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 5. – С. 15–23.
10. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, О.Б. Дронова, О.В. Зайратьянц, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 75–95.
11. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных эссенциальной артериальной гипертензией / Я.Р. Тимашева, Т.Р. Насибуллин, А.Н. Закирова, О.Е. Мустафина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 5–9.
12. Li Y.Y. Tumor necrosis factor-alpha G308A gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants // Plos One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e35408. DOI: 10.1371/journal.pone.0035408
13. The TNF-alpha-308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis / Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, Y. Zhang, Y. Yang, Y. Tang, P. Fu // Molecular Biology Reports. – 2014. – № 41. – P. 73–83. DOI: 10.1007/s11033-013-2839-1
14. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome / S. Sookoian, S.I. Garcii, T.F. Gianotti, G. Dieuzeide, C.D. González, C.J. Pirola // American Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 18, № 10. – P. 1271–1275. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.04.014
15. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease / I. Sbarsi, C. Falcone, C. Boiocchi, I. Campo, M. Zorzetto, A. De Silvestri, M. Cuccia // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 145–154. DOI: 10.1177/039463200702000117
16. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis / P. Zhang, X. Wu, G. Li, Q. He, H. Dai, C. Ai, J. Shi // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 95, № 14. – P. e6569. DOI: 10.1097/MD.00000000000006569
17. Бражник В.А., Мишушкина Л.О., Аверкова А.О. Полиморфизм гена TNF у больных острым коронарным синдромом: данные регистров Оракул I и Оракул II // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Vol. 23, № 10. – С. 23–27.
18. Interleukin 1β and 10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients / H. Cheng, C.S. Chang, H.J. Wang, W.C. Wang // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 1443–1451. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x
19. Association between TNF-α-308G/A polymorphism and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis / F. Yang, K. Wei, Z. Qin, C. Shao, Y. Shu, H. Shen // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10, № 5. – P. 1086–1096. DOI: 10.7150/jca.29390
20. Haider S.H., Kwon S., Lam R. Predictive Biomarkers of Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett’s Esophagus in World Trade Center Exposed Firefighters: a 15 Year Longitudinal Study // Scientific Reports. – 2018. – № 8. – P. 3106. DOI: 10.1038/s41598-018-21334-9
21. Loss of glutathione peroxidase 7 promotes TNF-alpha induced NF kappaB activation in Barrett’s carcinogenesis / D.F. Peng, T.L. Hu, M. Soutto, A. Belkhirri, W. El-Rifai // Carcinogenesis. – 2014. – № 35. – P. 1620–1628. DOI: 10.1093/carcin/bgu083
22. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone / F.M. Martens, T.J. Rabelink, J. Op’t Roodt, E.J.P. De Koning, F.L.G. Visseren // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 13. – P. 1605–1609. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl079

Полиморфизм гена TNF как фактор риска артериальной гипертензии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина, В. Сахена, А.В. Кривцов, Г.Н. Спасенков, Н.И. Абгарян // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 126–132. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.14

**TNF GENE POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR THAT CAN CAUSE
ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS SUFFERING
FROM GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE****O.V. Khlynova¹, E.A. Shishkina¹, V. Sakhena¹, A.V. Krivtsov²,
G.N. Spasenkov³, N.I. Abgaryan³**¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation³Cardiologic Clinic, 8 Sibirskaya Str., Perm, 614002, Russian Federation

Comorbidity of arterial hypertension (AH) and gastroesophageal reflux disease (GERD) is widely spread (from 20.6 % to 29 %); despite that fact, risk factors that can cause AH in patients suffering from GERD have still not been examined completely. Experts are discussing a role played by anti-inflammation cytokine of tumor necrosis factor alpha (TNF α) both in AH occurrence and GERD pathogenesis as it is its activity that is to a great extent determined by a patient having certain alleles of tumor necrosis factor (TNF) gene. Therefore, it seems vital to study TNF gene G308A polymorphism in patients with combined AH and GERD.

Our research goal was to study frequency and variants of TNF gene G308A polymorphism relations with AH risk and AH phenotypic peculiarities in patients suffering from GERD.

We examined 58 people who had AH (29 patients with isolated AH, average age being 53 [46; 62], and 29 patients with combined AH and GERD, average age being 56 [51; 59]). Patients from both groups were comparable in terms of sex, age, and examined factors of cardiovascular diseases risks. We applied allele-specific polymerase reaction with test systems produced by "Sintol" LLC (Moscow) to determine G308A (rs1800629) polymorphism of TNF gene. To assess relations between alleles and genotypes and disease risks, we calculated odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI).

We revealed a relation between G308A polymorph marker of TNF gene and systolic blood pressure and disorders in tolerance to dextrose among patients with comorbid AH and GERD. Patients with combined AH and GERD had unfavorable allele A and G/A genotype authentically more frequently (OR 5.14; 95 % CI – 1.06–24.95; $p = 0.03$, OR 6.08; 95 % CI – 1.18–31.25; $p = 0.02$ accordingly).

We showed that G308A polymorphism was related to AH occurrence in patients suffering from GERD. These data confirm that endothelial dysfunction plays a significant role in AH pathogenesis among such patients.

Key words: arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease, comorbidity, endothelial dysfunction, risk factor, genetic polymorphism, TNF gene, arterial hypertension phenotype.

References

1. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., Alexander L., Estep K. [et al.]. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*, 2017, vol. 317, no. 2, pp. 165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
2. Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu. [et al.]. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 4–14 (in Russian).

© Khlynova O.V., Shishkina E.A., Sakhena V., Krivtsov A.V., Spasenkov G.N., Abgaryan N.I., 2020

Olga V. Khlynova – Corresponding Member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Hospital Therapy Department (e-mail: olgakhlynova@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>).**Ekaterina A. Shishkina** – Candidate of Medical Sciences, Assistants at the Hospital Therapy Department (e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6965-7869>).**Vikas Sakhena** – Seeker for an academic degree at the Hospital Therapy Department (not taking post-graduate course) (e-mail: saxena.vikas@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-2264>).**Aleksandr V. Krivtsov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Immunogenetics Laboratory (e-mail: Krivtsov@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 236-86-99; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).**Grigorii N. Spasenkov** – Head of the Cardiology and Prevention Department (e-mail: Spy5502@mail.ru; tel.: +7 (342) 216-99-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1085-5814>).**Natalya I. Abgaryan** – Cardiologist at the Cardiology Department (e-mail: docnashka01@mail.ru; tel.: +7 (342) 216-99-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6946-54645>).

3. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost' v klinicheskoi praktike. Chast' 1 [Comorbidity in clinical practice. Part I.]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*, 2011, no. 1, pp. 16–20 (in Russian).
4. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., Butov M.A., Eremina E.Yu. [et al.]. Results of a multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» (MEGRE). *Terapevticheskii arkhiv*, 2011, vol. 83, no. 1, pp. 45–50 (in Russian).
5. Comorbidities are Frequent in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in a Tertiary Health Care Hospital Article in Clinics (São Paulo, Brazil). *Sci. Elo.*, 2009, vol. 64, no. 8, pp. 785–790. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000800013&lng=en&nrm=iso (29.07.2019).
6. Kusche-Vihrog K., Urbanova K., Blanqué A., Wilhelmi M., Schillers H., Kliche K., Pavenstädt H., Brand E., Oberleithner H. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 231–237. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444
7. Babbitt D.M., Kim J.S., Forrester S.J., Brown M.D., Park J.Y. Effect of Interleukin-10 and laminar shear stress on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide in African American human umbilical vein endothelial cells. *Ethnicity and Disease*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 413–418. DOI: 10.18865/ed.25.4.413
8. Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B., Volkova E.G., Galyavich A.S. [et al.]. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov) [Arterial hypertension: diagnostics and treatment (recommendations) by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension Studies of the Russian Scientific Society of Cardiologists]. *Sistemnye gipertenzii*, 2010, no. 3, pp. 5–26 (in Russian).
9. Kaibysheva V.O., Kucheryavyi Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kon'kov M.Yu., Maev I.V., Ivashkin V.T. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2013, vol. 23, no. 5, pp. 15–23 (in Russian).
10. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zairat'yants O.V., Saifutdinov R.G., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2017, vol. 27, no. 4, pp. 75–95 (in Russian).
11. Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Zakirova A.N., Mustafina O.E. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in patients with essential hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2007, vol. 6, no. 6, pp. 5–9 (in Russian).
12. Li Y.Y. Tumor necrosis factor-alpha G308A gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *Plos One*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. e35408. DOI: 10.1371/journal.pone.0035408
13. Zhao Y., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Yang Y., Tang Y., Fu P. The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 2014, no. 41, pp. 73–83. DOI: 10.1007/s11033-013-2839-1
14. Sookoian S., Garcia S.I., Gianotti T.F., Dieuzeide G., González C.D., Pirola C.J. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. *American Journal of Hypertension*, 2005, vol. 18, no. 10, pp. 1271–1275. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.04.014
15. Sbarsi I., Falcone C., Boiocchi C., Campo I., Zorzetto M., De Silvestri A., Cuccia M. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 145–154. DOI: 10.1177/039463200702000117
16. Zhang P., Wu X., Li G., He Q., Dai H., Ai C., Shi J. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 95, no. 14, pp. e6569. DOI: 10.1097/MD.00000000000006569
17. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries oracle I and oracle II. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2018, vol. 23, no. 10, pp. 23–27 (in Russian).
18. Cheng H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin 1β and 10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, vol. 25, no.8, pp. 1443–1451. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x
19. Yang F., Wei K., Qin Z., Shao C., Shu Y., Shen H. Association between TNF-α-308G/A polymorphism and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Cancer*, 2019, vol. 10, no. 5, pp. 1086–1096. DOI: 10.7150/jca.29390
20. Haider S.H., Kwon S., Lam R. Predictive Biomarkers of Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus in World Trade Center Exposed Firefighters: a 15 Year Longitudinal Study. *Scientific Reports*, 2018, no. 8, pp. 3106. DOI: 10.1038/s41598-018-21334-9
21. Peng D.F., Hu T.L., Soutto M., Belkhiri A., El-Rifai W. Loss of glutathione peroxidase 7 promotes TNF-alpha induced NF kappaB activation in Barrett's carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2014, no. 35, pp. 1620–1628. DOI: 10.1093/carcin/bgu083
22. Martens F.M., Rabelink T.J., Op't Roodt J., De Koning E.J.P., Visseren F.L.G. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *European Heart Journal*, 2006, vol. 27, no. 13, pp. 1605–1609. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl079

Khlynova O.V., Shishkina E.A., Sakhena V., Krivtsov A.V., Spasenkov G.N., Abgaryan N.I. TNF gene polymorphism as a risk factor that can cause arterial hypertension in patients suffering from gastroesophageal reflux disease. Health Risk Analysis, 2020, no. 1, pp. 126–132. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.14.eng

Получена: 01.08.2020

Принята: 09.02.2020

Опубликована: 30.03.2020