

О. Ю. Бычкова, О. А. Макеева, И. В. Цимбалюк, К. В. Пузырев,
Е. Н. Павлюкова, В. П. Пузырев

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА G-308A ГЕНА *TNF* С КЛИНИЧЕСКИ ВАЖНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЭНДОФЕНОТИПАМИ И ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬЮ

УДК 575.17:575.174.015.3:616.1

Изучена ассоциация полиморфного варианта G-308A гена фактора некроза опухолей альфа (*TNF*) с клинически важными эндофенотипами, такими как уровень артериального давления и эхокардиографические параметры у больных с артериальной гипертензией (АГ). Проведено сравнение частот аллелей и генотипов у больных с АГ (n=231), в популяционной выборке (n=331) и у долгожителей (средний возраст 92 года, n=131). Не выявлено отличий по частотам аллелей и генотипов между изученными группами.

У больных, имеющих сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), аллель А встречался чаще в подгруппе с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), чем в подгруппе без ГЛЖ: 18% vs 8% (p=0,033). Для носителей генотипа AA были характерны более высокие значения индекса ремоделирования, по сравнению с носителями генотипов GA и GG: 0,552±0,057 против 0,433±0,008 и 0,429±0,018, соответственно (p=0,013). У больных с АГ без СД2 получена ассоциация полиморфизма G-308A *TNF* с показателями суточного мониторингирования артериального давления. Таким образом, выявлена связь полиморфного варианта G-308A *TNF* с клинически важными сердечно-сосудистыми показателями при АГ, однако не показана его ассоциация с долгожительством.

Ключевые слова: мультифакториальные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, долгожительство, ген фактора некроза опухолей альфа, полиморфизм.

Association of the G-308A *TNF* gene polymorphism with several clinically important cardiovascular endophenotypes such as arterial blood pressure measurements and cardiac parameters had been studied. Allele and genotype frequencies were compared between patients with arterial hypertension (n=231), healthy controls (n=331) and nonagenarians (mean age=92, n=131). No significant differences among those groups were revealed. In patients' group with arterial hypertension combined with diabetes type 2 A-308 allele frequency was higher in left ventriculi hypertrophy (LVH) subgroup than in patients without LVH: 18% vs 8% (p=0,033). Left ventricular remodeling index was significantly higher in AA genotype carriers as compared to GA and GG genotypes: 0,552±0,057 vs 0,433±0,008 and 0,429±0,018, appropriately (p=0,013). An association of G-308A *TNF* gene polymorphism with twenty-four-hour monitoring blood pressure measurements was revealed in hypertensive patients without diabetes. Thus G-308A *TNF* polymorphism was associated with several important cardiovascular endophenotypes but not with longevity.

Keywords: multifactor diseases, cardiovascular diseases, longevity, tumor necrosis factor - α gene, polymorphism.

Введение

Одним из подходов к изучению генетической компоненты долголетия является анализ генов предрасположенности к возраст-зависимым заболеваниям. В основе данного подхода лежит гипотеза об элиминации из популяции с возрастом «неблагоприятных», с точки зрения выживаемости, аллелей и накоплении «благоприятных». Среди возраст-зависимых заболеваний главной причиной смертности остаются болезни сердечно-сосудистой системы.

Ген *TNF*, картированный на хромосоме 6p21.1-6p21.3 внутри главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса III [3], относится к хорошо известным генам-кандидатам сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и характеризуется широким спектром

разнонаправленных эффектов. Так, продукт гена - фактор некроза опухолей альфа (ФНО) - играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушениях при различных заболеваниях человека, как инфекционной, так и неинфекционной природы [2, 10]. Доказано, что продукция ФНО регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [4, 13]. Было показано, что аллель -308A имеет рецессивный биологический эффект и его наличие связано с 6-7 кратным увеличением уровня транскрипции *TNF* [5, 15]. В клетках, экспрессирующих рецепторы к ФНО, данный цитокин способен индуцировать апоптоз, который играет существенную роль в развитии, тканевом гомеостазе и старении [14]. Роль апоптоза в процессе старения неоднозначна: с одной стороны, посредством апоптоза устраняются поврежденные стареющие клетки (фибробласты, гепатоциты), которые впоследствии могут быть возмещены путем клеточной пролиферации, что способствует сохранению тканевого гомеостаза; с другой стороны, путем апоптоза элиминируются и постмитотические клетки (нейроны, кардиомиоциты), которые не могут быть восстановлены, что приводит к патологии. Так, апоптоз кардиомиоцитов, вызван-

ный фактором некроза опухолей альфа, может иметь место при развитии патологических изменений миокарда, приводящих к необратимому нарушению его сократительной способности, сердечной недостаточности [8] и как следствие - ограничению продолжительности жизни.

Согласно наблюдениям некоторых исследователей, с возрастом повышается уровень таких циркулирующих в крови цитокинов, как ФНО, интерлейкина-6 и др. [11], антагонистов цитокинов и белков острой фазы. Такие изменения приводят к преобладанию «провоспалительных» факторов над противовоспалительными и развитию у пожилых людей некоторых патологических процессов, в частности, атеросклероза [6], а также - к старению [9].

Цель настоящего исследования - изучение ассоциации промоторного полиморфизма гена *TNF* (G-308A) с клинически важными эндофенотипами, такими как эхокардиографические параметры сердца и уровень артериального давления у больных с артериальной гипертензией (АГ), а также - оценкой значимости исследуемого полиморфного варианта в отношении продолжительности жизни.

Материалы и методы

Исследование включало анализ нескольких групп: больные с АГ (n=231, из которых 114 мужчин и 117 женщин в возрасте 50±0,4 лет); популяцион-

Сотрудники НИИ МГ СО РАМН (г. Томск): **БЫЧКОВА Ольга Юрьевна** - м.н.с., olga.bychkova@medgenetics.ru, **МАКЕЕВА Оксана Алексеевна** - к.м.н., руководитель группы организации научных исследований, oksana.makeeva@medgenetics.ru; **ПУЗЫРЕВ Валерий Павлович** - акад. РАМН, проф., директор НИИ; сотрудники НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск): **ПУЗЫРЕВ Константин Валерьевич** - к.м.н., н.с., constp@cardio.tsu.ru, **ПАВЛЮКОВА Елена Николаевна** - д.м.н., вед.н.с., проф., pavluk@cardio.tsu.ru; **ЦИМБАЛЮК Игорь Владимирович** - к.м.н., ассистент Сибирского Государственного мед. ун-та (г. Томск), doktor_ivts@mail.ru.

ная выборка ($n=331$, 159 мужчин и 172 женщины, средний возраст = $44,0 \pm 0,4$ лет); и выборка долгожителей ($n=131$, из которых 27 мужчин и 104 женщины в возрасте от 88 до 100 лет, средний возраст составил 92 года). Все анализируемые группы включали славян по происхождению. Выборка больных обследована в НИИ кардиологии СО РАМН, до проведения клинического обследования пациенты не принимали кардиотропных препаратов более 1 месяца. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по критериям PENN и формуле Devereux с соавторами [7], индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, $г/м^2$) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади тела. Факт наличия ГЛЖ фиксировали на основании показателя ИММЛЖ более $134 г/м^2$ у мужчин и $110 г/м^2$ у женщин. Среди пациентов с АГ 41% имели сахарный диабет 2-го типа (СД2), у 59% была диагностирована гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

Контрольная группа была сформирована в ходе эпидемиологического исследования факторов риска ИБС, проводимого кафедрой факультетской терапии Сибирского государственного медицинского университета. Критерием включения индивидуумов в данное исследование являлась этническая принадлежность и возраст от 28 до 55 лет.

Выборку долгожителей формировали сотрудники НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, были использованы данные о возрасте, полученные при анализе электронных медицинских карт нескольких поликлинических отделений г. Томска, последующего телефонного опроса и выезда к пациентам на дом для обследования и забора образцов крови. На все манипуляции было получено разрешение этического комитета НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, у пациентов брались информированные согласия на участие в исследовании.

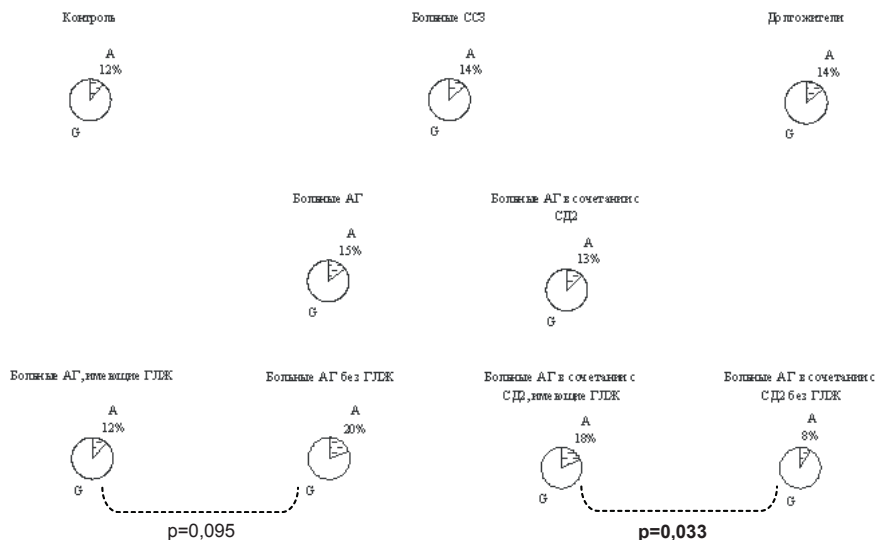
ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [1]. Генотипирование проводилось согласно описанной ранее методике [12].

Результаты и обсуждение

В табл.1 представлены данные о наблюдаемых частотах генотипов в трех исследуемых выборках: у больных АГ (которые были разделены на две подгруппы - имеющих и не имеющих СД2), в контрольной группе и у долгожителей. Приведены ожидаемые частоты, исходя из равновесия Харди-Вайнберга (ХВ), и уровень значимости отклонений по точному тесту Фишера. Откло-

нения от ХВ были зафиксированы в группе больных с ССЗ за счет некоторого недостатка гетерозигот и избытка гомозигот класса АА, а также в контрольной группе, где наблюдался избыток гомозигот АА (9 против ожидаемой частоты 5) и недостаток гетерозигот. Ошибки генотипирования были исключены посредством использования двух альтернативных методов определения генотипов (рестрикционный анализ и генотипирование с помощью TaqMan-проб): все гомозиготы по редкому аллелю были повторно проанализированы другим методом.

Частоты аллелей во всех изученных выборках (и подгруппах больных, выделенных в зависимости от наличия СД2) представлены на рисунке. Различия частот аллелей между больными



Частоты аллелей по полиморфизму G-308A гена *TNF* у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ в сочетании с СД2 и АГ без СД2), в контрольной выборке и у долгожителей.

Примечание. Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями проанализированы как общая группа (все пациенты имеют АГ), а также в зависимости от наличия/отсутствия СД2 и ГЛЖ (в каждой из подгрупп). Проводили следующие сравнения: объединенную выборку больных ССЗ (также как и подвыборки с наличием и без СД2) сравнивали с контролем и долгожителями; частоты у долгожителей сравнивали с частотами, зафиксированными в контроле; ассоциацию исследуемых полиморфных вариантов с ГЛЖ оценивали, сравнивая частоты в подгруппах больных имеющих и не имеющих этот фенотип. Уровень значимости отклонений по частотам аллелей между группами показан только для случаев, где $p < 0,1$; достоверно значимые различия (при $p < 0,05$) выделены жирным шрифтом

Таблица 1

Частоты генотипов по полиморфному варианту G-308A гена *TNF* в трех выборках: у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в контрольной группе и у долгожителей

Генетический маркер / Выборка	Контроль	Долгожители	Больные АГ
G-308A <i>TNF</i>	$n_{AA}=9$ (4,65)	$n_{AA}=3$ (2,73)	$n_{AA}=11$ (4,31)
	$n_{GA}=60$ (68,70)	$n_{GA}=32$ (32,53)	$n_{GA}=41$ (54,37)
	$n_{GG}=258$ (253,65)	$n_{GG}=97$ (96,73)	$n_{GG}=178$ (171,31)
	$p=0,031$	$p=0,731$	$p=0,001$

Примечание: n – наблюдаемые и ожидаемые (исходя из равновесия Харди-Вайнберга (ХВ)) частоты соответствующих генотипов (последние приведены в скобках); p – уровень значимости отклонения от ХВ по точному тесту Фишера.

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей внутри групп больных АГ и АГ+СД2 в зависимости от наличия / отсутствия ГЛЖ

Выборка / полиморфизм	Больные с АГ						Больные с АГ в сочетании с СД2					
	Генотипы			Аллели			Генотипы			Аллели		
<i>TNF</i> / G-308A	AA	GA	GG	A	G		AA	GA	GG	A	G	
Есть ГЛЖ	4	12	68	20	148		3	12	34	18	80	
Нет ГЛЖ	4	10	32	18	74		0	7	38	7	83	
p	0,331			0,095			0,127			0,033		

Примечание. Приведены абсолютные и относительные (%) численности генотипов и аллелей, p – уровень значимости отклонений по точному критерию χ^2 или точному тесту Фишера (в случае, когда численности генотипов меньше 5).

АГ, группой контроля и долгожителями составили не более 2%.

Было также проведено сравнение частот аллелей и генотипов между подгруппами больных с АГ, имеющими

Таблица 3

Эхокардиографические параметры у больных с аАГ
и АГ + СД2, в зависимости от генотипа
по полиморфному локусу G-308A гена TNF

Генотип	ЗСЛЖ, мм	МЖП, мм	КДР, мм	ММЛЖ, г	ИММЛЖ, г/м ²	ИР
Больные АГ						
GG, n=100	11,40±0,30	12,34±0,41	51,73±0,55	310,43±11,88	155,53±5,95	0,456±0,014
GA, n=22	10,55±0,44	10,68±0,56	52,60±1,22	269,36±16,46	132,25±6,83	0,401±0,020
AA, n=8	10,58±1,16	11,05±1,12	51,41±1,21	268,96±27,33	136,85±13,13	0,421±0,031
p	0,417	0,154	0,770	0,323	0,257	0,175
Больные АГ в сочетании с СД2						
GG, n=72	10,28±0,18	11,42±0,28	52,25±0,50	278,22±9,94	135,57±4,71	0,433±0,008
GA, n=19	10,55±0,34	11,06±0,36	52,56±1,04	273,40±11,33	131,58±5,32	0,429±0,018
AA, n=3	12,39±1,27	13,47±0,43	47,95±1,66	300,58±23,34	146,21±4,27	0,552±0,057
p	0,086	0,222	0,217	0,772	0,745	0,013

Примечание. ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ИР – индекс ремоделирования ЛЖ, p – уровень значимости для однофакторного дисперсионного анализа.

Таблица 4

Ассоциация полиморфного варианта G-308A гена TNF с показателями суточного мониторингирования артериального давления у больных с артериальной гипертензией

Полиморфизм / Показатель АД		ССАДд	СДАДд	ССАДс	СДАДс	МСАДс	МДАДс
TNF / G-308A	AA	148,5±5,7 (6)	97,2±7,8 (6)	146,6±7,7 (4)	94,0±3,2 (4)	186,6±3,0 (7)	114,0±4,8 (7)
	GA	140,1±3,5 (20)	87,3±2,4 (20)	126,0±10,1 (14)	85,3±3,6 (14)	170,6±4,1 (21)	111,2±2,6 (21)
	GG	151,7±2,0 (85)	97,0±1,3 (85)	149,8±1,9 (79)	94,2±1,3 (79)	189,1±2,6 (93)	121,6±1,6 (93)
	p	0.031	0.007	0.001	0.038	0.007	0.011

Примечание: Данные приведены как среднее значение ± стандартная ошибка, в скобках указаны численности генотипов. ССАДд – среднее систолическое АД дневное, СДАДд – среднее диастолическое АД дневное, ССАДс – среднее систолическое АД суточное, СДАДс – среднее диастолическое АД суточное, МСАДс – максимальное систолическое АД суточное, МДАДс – максимальное диастолическое АД суточное; p – уровень значимости.

и не имеющими СД2, по сравнению с контрольной выборкой и долгожителями (рисунок). Несмотря на то, что в литературе есть указания на преобладание генотипа -308GG у долгожителей [9], в настоящем исследовании статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов между долгожителями, контролем и больными зафиксировано не было. Предположение о том, что «неблагоприятные» аллели и генотипы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, будут реже встречаться у долгожителей в отношении исследованного нами полиморфизма G-308A гена TNF не нашло подтверждения. Одной из многих причин может быть многообразие функций продукта гена – ФНО – на разных этапах индивидуального развития.

Поскольку продукт гена TNF является мощным гипертрофическим стимулом, влияет на сократимость сердечной мышцы и участвует в регуляции сосудистого тонуса, на следующем этапе исследования был проведен

анализ ассоциаций полиморфного варианта G-308A гена TNF с наличием гипертрофии левого желудочка, а также – эхокардиографическими параметрами и показателями суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) в подгруппах больных с АГ, имеющих и не имеющих СД2. Выявлено, что аллель А (и генотипы АА и GA) по варианту G-308A гена TNF чаще встречается у больных с ГЛЖ, чем без ГЛЖ при сочетании АГ с СД2, соответственно: 18 и 8% для частоты аллеля А (p=0,033). Для больных с АГ без СД2 была характерна иная закономерность: у пациентов без ГЛЖ наблюдалась более высокая частота аллеля А, однако значимость различий не достигала заданного уровня (p=0,095).

Анализ средних значений эхокардиографических показателей у пациентов с разными генотипами показал, что в подгруппе больных АГ в сочетании с СД2 индекс ремоделирования, рассчитанный как отношение суммарной величины ЗСЛЖ и МЖП к конечно-

му диастолическому размеру, который характеризует тип ремоделирования (позволяет зафиксировать его неблагоприятные формы), достигал наибольших значений у носителей генотипа АА (p=0,013) (табл. 3).

При анализе связи изученных генетических вариантов с показателями СМАД была выявлена ассоциация полиморфизма G-308A гена TNF с уровнем среднего систолического и диастолического артериального давления за периоды «день» и «сутки», а также с максимальными значениями среднего систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), при этом гетерозиготные носители имели самые низкие значения вышеперечисленных параметров, а гомозиготы GG чуть более высокие, чем гомозиготы второго класса (табл. 4).

Заключение

Таким образом, выявлены ассоциации изученного полиморфного варианта с рядом клинически важных сердечно-сосудистых показателей при АГ, однако не показана его связь с долгожительством.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №07-04-01613-а «Оценка адаптивной роли генетического полиморфизма на пре- и постнатальных этапах развития человека».

Литература

- Маниатис Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Самбрук. – М.: Мир, 1984. – 480с.
- Насонов Е.Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 1-6.
- Azzawi M. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease / M. Azzawi, P. Hasleton // Cardiovasc. Res., 1999. – V. 43 – P. 850–859.
- Beutler B. The biology of cachectin/TNF – a primary mediator of the host response / B. Beutler, A. Cerami // Annu. Rev. Immunol., 1989. – V. 7 – P. 625–655.
- Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF-alpha production / Braun N. [et al.] // Neurosci. Lett., 1996. – V. 215 – P. 75–78.
- A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians / Bruunsgaard H. [et al.] // J Gerontol Med Sci., 1999. – V. 54A – P. M357–M364.
- Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Richec // Circulation, 1977. – V. 55 – P. 613–618.
- Infusion of tumor necrosis factor/cachectin produces muscle catabolism in the rat: synergistic effect with interleukin-1 / Flores E.A. [et al.] // J Clin Invest., 1989. – V. 83 – P. 1614–622.
- Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10/1082

promoter SNP and its interaction with *TNF-α*-308 promoter SNP / Lio D. [et al.] // J Med Genet, 2003. - V.40 - P. 296-299.

10. TWEAK Attenuates the Transition from Innate to Adaptive Immunity / Maecker H. [et al.] // Cell, 2005. - P. 931-944.

11. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-α / Paolisso G. [et al.] // Am J Physiol Endocrin Metab., 1998. - V. 38 - P. E294-E299.

12. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / Patel R. [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol., 2000. - V. 32 - P. 2369-77.

13. Transcriptional and posttranscriptional regulation of tumor necrosis factor gene expression in human monocytes / Sariban E., Imamura K., Leubbers R., Kufe D. // J. Clin. Invest., 1988. - V. 81 - P. 1506-1510.

14. Vaux D.L. The molecular biology of apoptosis / D.L. Vaux, A. Strasser // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1996. - V.93 - N6. - P. 2239-2244.

15. Effects of a polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation / Wilson A.G. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997. - V. 94 - P. 3195-9.

Г.О. Дугарова, М.В. Голубенко, Е.Р. Еремина, Л.И. Минайчева,
С.В. Фадюшина

ПОЛИМОРФИЗМ G-308A ГЕНА *TNF-α* У БУРЯТ

УДК 577.21, 575.17

В настоящем исследовании определены частоты аллелей полиморфизма G-308A гена *TNF* у бурят по результатам изучения 16 субпопуляций из 5 районов Республики Бурятия (N=865). Показано, что частота аллеля A изучаемого полиморфизма у бурят составляет 11,5%. При сравнении с другими сибирскими популяциями найдены статистически значимые отличия от якутов. В нескольких субпопуляциях выявлено отклонение частот генотипов от закона Харди-Вайнберга. Расчет коэффициентов генной дифференциации для всех населенных пунктов ($G_{st}=0,0167$) и для 5 изучаемых районов ($G_{st}=0,0053$) показал, что значительной дифференциации генофонда бурят по данному полиморфизму не наблюдается. Полученные результаты дают характеристику распространенности у бурят функционально значимого полиморфизма, для которого известны ассоциации с различными мультифакториальными заболеваниями.

Ключевые слова: полиморфизм, ген фактора некроза опухоли, буряты.

G-308A polymorphism in the tumor necrosis factor-α (*TNF*) gene has been studied in the Buryat population by genotyping samples from 16 subpopulations from 5 areas of Republic Buryatiya (N=865). The *TNF*-α G-308A polymorphism was assessed by the PCR and restriction analysis. It has been shown that frequency of the A allele in Buryats was 11.5 %. At comparison with other Siberian populations, statistically significant differences with Yakuts were found. In several subpopulations the deviation of genotype frequencies from Hardy-Weinberg equilibrium was revealed. Calculation of genetic differentiation measure for all settlements ($G_{st}=0.0167$) and for 5 investigated areas ($G_{st}=0.0053$) did not demonstrate significant differentiation of a gene pool of Buryats by the given polymorphism. The results give for Buryat population the characteristics of prevalence of functionally significant polymorphism for which associations with various multifactorial diseases are known.

Keywords: polymorphism, the tumor necrosis factor-α gene, Buryats.

Введение

Известно, что риск развития так называемых мультифакториальных заболеваний определяется как факторами внешней среды, так и индивидуальным генотипом человека. Этническая составляющая генетической компоненты подверженности к мультифакториальным заболеваниям проявляется в разной частоте хронических болезней в популяциях, в различиях в составе наследственного компонента подверженности представителей разных рас и народов. В настоящее время идеология генетики распространенных заболеваний смещается от разрозненных исследований ассоциаций генов, их полиморфных вариантов и заболеваний к поиску общей генетической компоненты подверженности к определенному спектру патологии в конкретных популяциях и этнических группах [5].

Буряты как народность в процессе своего сложного и длительного формирования сложились из различных этнических компонентов. Основным ядром народности, ассимилировавшим и объединившим вокруг себя различные этнические группы, были монголоязычные племена, в то же время в этногенезе бурят отчетливо прослеживаются тюркские, тунгусские элементы [4]. Прибайкалье, территория современного расселения бурят, ещё с древности стала зоной активных контактов и взаимодействий различных по происхождению племен и народов. Для населения Республики Бурятия было проведено генетико-эпидемиологическое изучение распространенности и структуры наследственной патологии у населения Республики Бурятия [3], касающееся наследственных заболеваний менделевского типа наследования. В то же время практически нет данных о распространенности полиморфных вариантов генов-кандидатов предрасположенности к широко распространенным, или мультифакториальным заболеваниям (МФЗ). Такие исследования представляют интерес для изучения этнических особенностей структуры наследственной предрасположенности к МФЗ. Учитывая генетическую гетерогенность бурят, важно также оценить внутриэтническую структуру бурятского генофонда по распространенности отдельных полиморфизмов.

Фактор некроза опухоли – альфа (*TNF-α*) мультифункциональный провоспалительный цитокин, который индуцирует некроз опухолевых клеток. Этот цитокин через специфические рецепторы клеточной поверхности вызывает лизис клеток лимфомы, некроз саркомы, активирует полиморфноядерные лейкоциты, проявляет антивирусную активность [6]. Широкий спектр биологического действия *TNF-α* обуславливает его участие в формировании различных патологических состояний, таких как аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и другие заболевания [8,15,17].

Ген фактора некроза опухоли (*TNF*) расположен на 6-й хромосоме (6p21.3) в главном комплексе гистосовместимости. В промоторной зоне гена расположены несколько полиморфных вариантов, определяющих экспрессию *TNF-α*. [13]. Однонуклеотидная замена гуанина на аденин в положении -308 промотора (G-308A) приводит к увеличению продукции *TNF-α*. [7]. Частота аллеля A в разных популяциях мира варьирует от 0,03 до 0,27 [9,11,16].

Цель настоящего исследования – изучение полиморфизма G-308A гена *TNF-α* в различных популяциях бурят и оценка дифференциации бурятского генофонда по этому функционально значимому полиморфизму.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 865 лиц бурятской нацио-

ДУГАРОВА Галина Октябрьевна – зав. МГК Детской республиканской клинической больницы, г. Улан-Удэ, neoscr@mail.ru; **ГОЛУБЕНКО Мария Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск, maria.golubenko@medgenetics.ru; **ЕРЕМИНА Елена Робертовна** – к.м.н., директор Бурятского филиала НИИ МГ СО РАМН, г.Улан-Удэ, ereelrob@mail.ru; **МИНАЙЧЕВА Лариса Ивановна** – к.м.н., н.с. НИИ МГ СО РАМН, г. Томск, larisa.minaycheva@medgenetics.ru; **ФАДЮШИНА Светлана Валерьевна** – м.н.с. НИИ МГ СО РАМН, svetlana.fadyushina@medgenetics.ru.