

Шишкина Е.А.¹, Агафонов А.В.¹, Хлынова О.В.¹, Кривцов А.В.²,
Спасенков Г.Н.³

УДК 616.127-005.8
DOI 10.25694/URMJ.2020.10.42

Взаимосвязь полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста

¹ ФГБОУ «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь; ² ФБУН «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, г. Пермь; ³
ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», г. Пермь

Shishkina E.A., Agafonov A.V., Khlynova O.V., Krivtsov A.V., Spasnikov G.N.

Association of tumor necrosis factor-alpha G-308 A polymorphism and risk of myocardial infarction in young and middle-age patients

Резюме

Обоснование: В настоящее время анализ генетической предрасположенности к развитию инфаркта миокарда (ИМ) у больных трудоспособного возраста является предметом актуального научного поиска.

Цель исследования: изучить возможную ассоциацию риска развития ИМ с полиморфным вариантом G(-308)A гена TNF у больных младше 60 лет.

Методы: В простое открытое сравнительное исследование по типу «случай-контроль» в период с 01.10.2018 по 30.06.2019 г. было включено 150 больных (124 мужчины и 26 женщин) в возрасте младше 60 лет (медиана возраста 49,57 лет). Основную группу пациентов (больные ИМ) составили 95 человек (78 мужчин и 17 женщин), госпитализированных в один из региональных сосудистых центров г. Перми в первые сутки от момента развития клинической симптоматики. Группу сравнения, сопоставимую с основной по возрасту и половой структуре, составили 55 человек. Для определения однонуклеотидных полиморфизмов проводили аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию на амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с детекцией продуктов в режиме реального времени. Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «К-Сорб» (ООО «Синтол», г. Москва). Статистический анализ проводился с помощью пакета сертифицированных компьютерных программ SPSS Statistics. Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ).

Результаты: Определено, что генотип GG преобладал в группе сравнения. В основной группе, напротив, генотип GG регистрировался реже (80,0% против 60%, ОШ = 0,38; 95% ДИ: 0,17 – 0,82, $p=0,030$) за счёт статистически значимого увеличения доли аллеля А. Для генотипов GA+AA вероятность развития ИМ возрастала более чем в 2,5 раза ($\chi^2 = 6,33$, ОШ=2,67 (95% ДИ:1,23-5,8), $p=0,012$).

Заключение: Полученные результаты позволяют предположить, что развитие ИМ у больных трудоспособного возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством аллеля А полиморфного маркера G-308A гена TNF. Генетический полиморфизм rs 1800629 гена TNF определяет вероятность преждевременного развития ИМ вне зависимости от наличия традиционных факторов риска

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ген TNF, инфаркт миокарда, стратификация риска, молодой и средний возраст

Для цитирования: Шишкина Е.А., Агафонов А.В., Хлынова О.В., Кривцов А.В., Взаимосвязь полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста, Уральский медицинский журнал, №10 (193) 2020, с. 109 - 115, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.42

Summary

Background: At present, the analysis of the genetic predisposition to the development of myocardial infarction (MI) in patients

under 60 years old is the subject of an urgent scientific search.

Aims: To study the relationship of G308A polymorphic variants of the tumor necrosis factor (TNF) gene with the risk of acute myocardial infarction (MI) in young and middle-aged patients.

Materials and methods: The study included 95 patients with MI (78 males and 17 females) of a Caucasoid race aged ≤60 years (49,0 (38,0–50,0) and 55 patients without coronary heart disease. Patients from both groups were comparable in terms of sex, age, and examined factors of cardiovascular diseases risks. The rs 1800629 polymorphism of TNF gene (G308A) was tested using real-time polymerase chain reaction (CFX-96, Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) with test-systems produced by “Sintol” LLC (Moscow). To assess relations between alleles and genotypes and disease risks, we calculated odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI).

Results: In the assessed groups, the frequency of alleles and gene TNF genotypes was measured: 2 patients carried genotype AA (1,4%), 47 patients — GA (31,3%), 101 — GG (67,3%). It was determined that the GG genotype prevailed in the comparison group (patients without coronary heart disease). In the main group (patients with MI), on the contrary, the GG genotype was recorded less frequently (80.0% versus 60%, OR = 0.38; 95% CI: 0.17 - 0.82, p = 0.030) due to a statistically significant increase in the share of the A. For GA + AA genotypes, the probability of developing MI increased by more than 2.5 times ($\chi^2 = 6.33$, OR = 2.67 (95% CI: 1.23-5.8), p = 0.012).

Conclusions: Carriage of the rare A allele of polymorphic marker G(-308)A gene TNF is associated with more common development of MI in young and middle-aged patients

Key words: single nucleotide polymorphism, genetics, myocardial infarction, tumor necrosis factor gene, young adult

For citation: Shishkina E.A., Agafonov A.V., Khlynova O.V., Krivtsov A.V., Spasnikov G.N., Association of tumor necrosis factor- α G-308 A polymorphism and risk of myocardial infarction in young and middle-age patients, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 109 - 115, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.42

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) продолжают оставаться в числе ведущих причин смертности населения большинства экономически развитых стран [1]. При этом в условиях современного общества заболеваемость ИМ среди лиц молодого и среднего возраста имеет отчетливую тенденцию к росту [2,3]. В этой связи проблема первичной профилактики и поиска факторов, ассоциированных с возникновением ИМ у пациентов трудоспособного возраста, не теряет своей актуальности.

Широкая распространенность и высокая медико-социальная значимость ИМ предопределили проведение многочисленных исследований, направленных на выявление наиболее значимых предикторов преждевременного развития ИМ [3,4,5]. По данным зарубежного регистра (YOUNG-MI registry), объединившего результаты наблюдения за 1475 пациентов, перенесших ИМ в возрасте младше 50 лет, у подавляющего большинства (83%, n=1225) был выявлен как минимум один фактор риска развития ССЗ [6]. Вместе с тем, вероятность преждевременного развития ИМ может быть обусловлена не только средовыми факторами, но и генетическими особенностями пациента [7].

В современной медицинской литературе активно обсуждается патогенетическая роль воспалительных реакций в развитии ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС) [8,9]. Одним из наиболее значимых маркеров воспаления является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) — «многофункциональный» цитокин, обладающий способностью определять прогрессирование атеросклероза и повреждение атеросклеротической бляшки [10]. При

этом активность TNF- α во многом зависит от носительства определенных полиморфизмов гена фактора некроза опухоли (TNF). В литературе уже имеются данные об ассоциации полиморфизма G(-308)A гена TNF с развитием артериальной гипертензии (АГ) [11], метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) [12], ишемического инсульта [13]. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь носительства полиморфного маркера G(-308)A гена TNF с риском развития ИБС [14-17]. Вместе с тем, сведения о носительстве полиморфизмов данного гена у больных ИМ подчас противоречивы [18,19], а их роль в развитии ИМ у больных трудоспособного возраста во многом не определена.

Цель исследования: изучить возможную ассоциацию риска развития ИМ с полиморфным вариантом G(-308)A гена TNF у больных молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В период с 01.10.2018 по 30.06.2019 г. на базе регионального сосудистого центра г. Перми (ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», главный врач Прохоров К.В.) выполнено простое открытое сравнительное исследование по типу «случай-контроль». В исследование вошли 150 больных (124 мужчины и 26 женщин) в возрасте младше 60 лет (медиана возраста 49,57 (45; 56) лет). Основную группу пациентов (больные ИМ) составили 95 человек (78 мужчин и 17 женщин), госпитализированных в отделение кардиологии №1 в период до 24 часов от момента развития клинической симптоматики.

Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу явились: 1) возраст пациента младше 60 лет; 2) ИМ как

с подъемом сегмента, так и без подъема сегмента ST электрокардиограммы; 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. К критериям не включения в исследование относили: 1) возраст старше 60 лет; 2) ИМ, осложнивший чрескожное коронарное вмешательство; 3) выраженные когнитивные нарушения, наличие психических заболеваний в анамнезе; СД; наличие тяжелой соматической патологии, которая самостоятельно могла бы оказать влияние на прогноз (злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, анемия тяжелой степени, тяжелые нарушения функции печени и почек, дыхательная недостаточность тяжелой степени); 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями [20]. Основанием для верификации диагноза ИМ являлся болевой ангинозный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST $\geq 0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3, $\geq 0,1$ мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей (для ИМ с подъемом сегмента ST, ИМспST) или депрессии сегмента ST более 1 мм/инверсии зубца T на ЭКГ (для ИМ без подъема сегмента ST, ИМбпST), а также повышением уровня тропонина T или I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике. На стационарном этапе всем пациентам проводилось инструментальное и лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи для больных ИМ.

В группу контроля вошли 55 человек (10 женщин и 45 мужчин) без ИБС в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста 51,0 (44,0–56,0) год). Данная группа была сформирована из пациентов, проходивших профилактическое обследование и/или лечение по поводу первичной АГ в отделении кардиологии и профилактики ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер». Для исключения ИБС у пациентов группы контроля оценивали анамнестические, физикальные и инструментальные данные, использовали стандартизированный эпидемиологический опросник Роуза (ВОЗ, 1984 г.). Лабораторное и инструментальное обследование пациентов группы контроля выполнялось в соответствии со стандартом оказания медико-санитарной помощи при первичной АГ (приложение к приказу Минздрава России № 708н от 09.11.2012 г.). Гиперхолестеринемией считалось повышение уровня общего холестерина, определяемого за время госпитализации, более 5,0 ммоль/л. При определении избыточной массы тела и ожирения использовали классификацию ВОЗ. Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу Кетле (масса тела (кг)/рост (м)²).

Этическая экспертиза

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.).

Описание медицинского вмешательства

После подписания официального информированного согласия на участие в исследовании всем пациентам с помощью сухого стерильного зонда проводили забор диагностического материала для молекулярно-генетического исследования со слизистой оболочки щеки.

Для определения однонуклеотидных полиморфизмов проводили аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию на амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с детекцией продуктов в режиме реального времени. Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «К-Сорб» (ООО «Синтол», г. Москва). Интерпретацию результатов проводили методом аллельной дискриминации в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении прибора. Изучали полиморфный вариант G(–308)A (rs 1800629) гена TNF.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: необходимое количество наблюдений в группах, позволяющее достичь подходящего уровня мощности исследования определяли путем выявления связи между мощностью и объемом выборки. Расчет мощности производился в программе Statistica 12.0 по значению абсолютного количества нейтрофилов. Определено, что минимальный объем выборки, необходимый для получения мощности исследования 80%, составил 28 человек. Для достижения мощности исследования 98% минимальное количество пациентов в группах должно было составить 55 человек.

Методы статистического анализа данных: Статистический анализ проводился с помощью пакета сертифицированных компьютерных программ SPSS Statistics. Оценку вида распределения количественных признаков проводили с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для представления непрерывных данных использовали медиану (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для представления качественных показателей использовали частоты и проценты (%). Определение статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществляли при помощи построения таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона и поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ИМ вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга определялась с использованием программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай – контроль”». Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1. Группы статистически значимо не отличались по полу ($p = 0,641$) и возрасту ($p = 0,098$). При сравне-

нии пациентов в группах в зависимости от наличия АГ, гиперхолестеринемии, ожирения и курения в анамнезе статистически значимых различий получено не было (табл.1). В основной группе (больные ИМ) наблюдалось статистически значимое увеличение доли пациентов с ранним семейным анамнезом по ИБС ($p=0,003$).

Основные результаты исследования

В обеих группах пациентов была изучена частота аллелей и генотипов полиморфного варианта G(-308)A гена TNF. Носительство генотипа GG было отмечено у 101 пациента (67,3%), генотип GA регистрировался у 47 человек (31,3%), генотипа AA (1,4%) – у двух пациентов. Распределение частоты генотипов изучаемых полиморфизмов соответствовало популяционному равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1, 22$; $p=0,270$). При изучении комбинаций аллельных вариантов гена TNF (G-308A) в позиции rs1800629 определено, что в группе сравнения

(больные без ИБС) преобладал генотип GG (табл. 2).

В группе больных ИМ, напротив, генотип GG регистрировался статистически значимо реже (80,0% против 60%, ОШ = 0,38; 95% ДИ: 0,17 – 0,82, $p=0,030$). При изучении полиморфизмов гена TNF была установлена ассоциация с развитием ИМ (табл.2). Определено, что аллель риска A rs 1800629 статистически значимо чаще встречался у больных ИМ в сравнении с больными без ИБС (20,5% и 10,9% соответственно, ОШ=2,11 (95% ДИ:1,05-4,23), $p=0,033$). В группе больных ИМ также отмечалось статистически значимое увеличение доли пациентов – носителей генотипа GA (ОШ=2,87; 95% ДИ: 1,29 – 6,39, $p=0,030$) (рис.1). Сравнительный анализ показал, что при сочетании генотипов GA+AA вероятность развития ИМ возрастала более чем в 2,5 раза ($\chi^2 = 6,33$, ОШ=2,67 (95% ДИ:1,23-5,8), $p=0,012$).

В современных условиях, когда дальнейшее раз-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп (n=150)

Показатель	Пациенты с ИМ (основная группа) n=95	Пациенты без ИБС (группа сравнения) n=55	p
Демографические данные			
Возраст, лет, Me (Q1– Q3)	49,0 (38,0–50,0)	51,0 (44,0–56,0)	0,098
Мужчины, n (%)	78 (82,1)	45 (81,8)	0,641
Женщины, n (%)	17 (17,9)	10 (18,2)	0,641
Данные анамнеза			
АГ, n (%)	85 (89,5)	47 (85,4)	0,588
Курение, n (%)	66 (69,5)	38(69)	0,651
Семейный анамнез ИБС, n (%)	39 (41)	15 (27,2)	0,003
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1– Q3)	28,06 (25,66; 30,6)	28,4 (25,65; 32,35)	0,684
Ожирение, n (%)	30 (31,6)	20 (36,4)	0,861
ГХС, n (%)	55 (57,9)	32 (58,2)	0,696

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГХС – гиперхолестеринемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела

Таблица 2. Распределение генотипов и встречаемость аллелей полиморфного маркера G-308A (rs 1800629) гена TNF у больных с ИМ и без ИБС (n=150)

Ген TNF, аллели и генотипы	Распределение частот аллелей и генотипов				χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	Пациенты с ИМ, n=95		Пациенты без ИБС, n=55					
	абс.	%	абс.	%				
G	151	79,5	98	89,1	4,57	0,033*	0,47	0,24-0,95
A	39	20,5	12	10,9	-	-	2,11	1,05-4,23
GG	57	60,0	44	80,0	7,02	0,030*	0,38	0,17-0,82
GA	37	38,95	10	18,18	-	-	2,87	1,29-6,39
AA	1	1,05	1	1,82	-	-	0,57	0,04-9,37

Примечание: TNF – ген фактора некроза опухоли, ИМ – инфаркт миокарда, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * - значимость различий

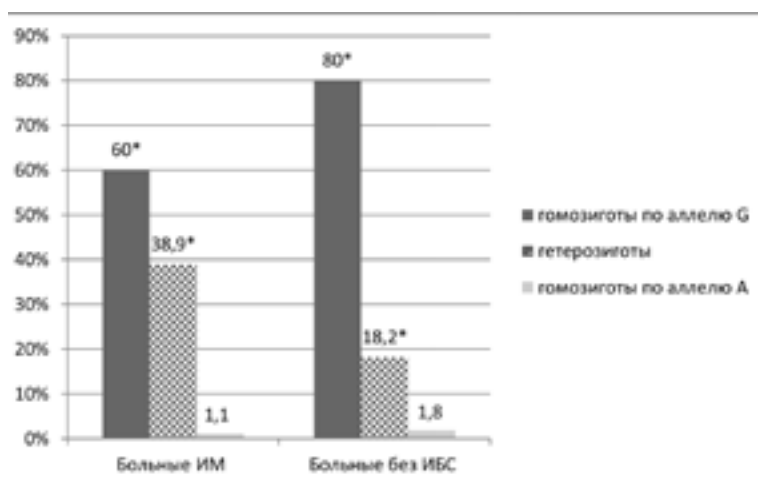


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфизма G-308A гена TNF у больных с инфарктом миокарда и в группе сравнения (%)

*Примечание: *- значимость различий*

витие профилактической медицины предполагает использование данных о генетике пациента, интерес к идентификации и определению предикторной ценности генов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, продолжает расти [7, 21]. Ген TNF картирован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.33) и относится к локусу генов главного комплекса гистосовместимости. К настоящему времени достоверно известно, что носительство определенных вариантов гена TNF может регулировать экспрессию TNF- α , роль которого в прогрессировании ИБС и развитии острого коронарного синдрома не вызывает сомнений [8-10]. В этой связи изучение носительства полиморфных маркеров гена TNF с риском развития ИБС и ее острых форм привлекает внимание современных исследователей.

В проведенном нами исследовании впервые принята попытка выявить ассоциацию полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития ИМ у больных трудоспособного возраста. Риск развития ИМ у больных моложе 60 лет возрастал среди носителей минорного аллеля A и генотипа GA гена TNF.

Несмотря на то, что изучение ассоциаций между полиморфизмом гена TNF и риском развития ИБС проводится на протяжении последних 20 лет, результаты исследований носят противоречивый характер. Так, в работе индийских исследователей не было выявлено достоверной взаимосвязи между генотипом AA полиморфизма G-308A и развитием инфаркта миокарда [22]. Однако другой крупный мета-анализ, объединивший результаты 94 исследований, проводимых в индийской, азиатской и европейской популяциях (17 375 пациентов с ИБС и 15 375 пациентов группы сравнения) [10], продемонстрировал ассоциацию полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития ИБС. Определено увеличение ОШ выявления ИБС для носителей минорного аллеля A (ОШ= 1,22; 95%ДИ:1,10-1,35) и генотипов AA+GA (ОШ = 1,18; 95%ДИ:1,03-1,36). В то же время дизайн этого метаанализа не позволял оценить взаимосвязь изучаемого

полиморфизма и инфаркта миокарда. Известны данные об ассоциации других типов полиморфизма гена TNF с наличием диагноза ОКС [23]. К сожалению, авторами не уточняются формы ОКС, что снижает ценность исследования. Наконец, крупные регистровые исследования ОРАКУЛ I и II продемонстрировали отчетливую связь между носительством аллеля A гена TNF, риском коронарной смерти и развитием нефатального повторного ОКС [24]. Вместе с тем, несмотря на большое количество работ, посвященных анализу взаимосвязи полиморфного варианта G-308A с риском развития ИБС, сведения о влиянии данного полиморфизма на вероятность возникновения ИМ в популяции больных молодого и среднего возраста практически отсутствуют.

В нашем исследовании определено, что у больных ИМ минорный аллель A и генотип GA гена TNF встречались статистически значимо чаще (ОШ=2,11; 95% ДИ: 1,05 – 4,23, $p=0,033$; ОШ= 2,87; 95% ДИ: 1,29 – 6,39, $p=0,030$ соответственно). Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что риск развития ИМ у больных моложе 60 лет возрастает для носителей минорного аллеля A и генотипа GA гена TNF. Представленные результаты позволяют предположить, что развитие ИМ у больных трудоспособного возраста имеет генетическую детерминированность и ассоциировано с носительством аллеля A полиморфного маркера G-308A гена TNF. Представляется, что генетический полиморфизм rs 1800629 гена TNF определяет вероятность преждевременного развития ИМ, вне зависимости от наличия традиционных факторов риска. Одним из патогенетических звеньев, определяющих развитие ИМ у данной категории больных, может быть активность внутрисосудистого воспаления. Однако, для подтверждения полученных результатов, несомненно, требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Изучение ассоциации генетических полиморфизмов

с вероятностью развития ИБС, несомненно, способствует персонализации риска больных кардиологического профиля. В настоящем исследовании определена взаимосвязь полиморфизма G-308A гена TNF с вероятностью развития ИМ у пациентов трудоспособного возраста. Анализ полиморфного варианта rs1800629 гена TNF, вероятно, может быть применим для персонализации риска и оптимизации мероприятий первичной профилактики ИМ у данной категории больных. ■

Шишкина Екатерина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" МЗ России; **Агафонов Александр Валерьевич**, д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО "Пермский

государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" МЗ России; **Хлынова Ольга Витальевна**, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" МЗ России, д.м.н., профессор, член-корр. РАН; **Кривцов Александр Владимирович**, к.м.н., заведующий лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; **Спасенков Григорий Николаевич**, заведующий отделением кардиологии и профилактики ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер». Автор, ответственный за переписку: Шишкина Екатерина Андреевна, 614000 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел.89028336933; e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru

Литература:

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37(42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Самородская И. В., Старинская М. А., Семёнов В. Ю., Е.П.Какорина. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(6):7-14. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14
3. Arora S., Stouffer G., Kucharska-Newton A., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC Community Surveillance Study. *Circulation.* 2019; 139:1047–1056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.
4. Попов С.В., Гарганеева А.А., Борель К.Н., Куржелева Е.А., Округин С.А. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 4: 66-72. DOI:10.17802/2306-1278-2016-4-66-72
5. Incalcaterra E., Caruso M., Presti R., Caimi G. Myocardial infarction in young adults: risk factors, clinical characteristics and prognosis according to our experience. *Clin Ter.* 2013; 164(2):77–82. DOI: 10.7417/CT.2013.1535
6. Shah N., Kelly M., Cox N., Wong Ch., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart, Lung and Circulation.* 2016; 10: 955–960. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015
7. Ghorbani M., Razmi N., Tabei S., Zibaenezhad M., Goodarzi H. Genetic analysis of early onset familial coronary artery diseases. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018;4:e1-e6. DOI:10.5114/amsad.2019.83149
8. Moriya J. Critical role of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol.* 2019; 73(1): 22-27 DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
9. Shah P., Lecis D. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Res.* 2019; 8:F1000 Faculty Rev1402. DOI:10.12688/f1000research.18901.1
10. 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 Apr;96(14):e6569. DOI: 10.1097/MD.00000000000006569.
11. Yao Y., Chang W., Jin Y. Association between TNF-α promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(4):1470-320317741066. DOI:10.1177/1470320317741066
12. Guo X., Li C., Wu J., Mei Q., Liu C., Sun W., Xu L., Fu S. The association of TNF-α -308G/A and -238G/A polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019; 39(12):BSR20191301. DOI: 10.1042/BSR20191301.
13. Kumar P., Misra S., Kumar A., Pandit A., Prasad K. Association between Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) G308A Gene polymorphism and ischemic stroke: A Meta-Analysis. *Research Gate.* 2016; (3-4). – P. 217–28. DOI: 10.13140/RG.2.1.4350.4164
14. Dedoussis G., Demosthenes B., Panagiotakos N., Vidra V., Eirini L., Chrysoshoou Ch. et al. Association between TNF- 308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: The CARDIO2000-GENE Study. *Genetic in Medicine.* 2005; 7 (6): 411-416. DOI: 10.1097/01.GIM.0000170993.75385.F4
15. Huang R., Zhao S., Li Y., Liu F., Gong Y., Xing J., Xu Z. Association of tumor necrosis factor-α gene polymorphisms and coronary artery disease

- susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020; 21(1):29. DOI: 10.1186/s12881-020-0952-2.
16. Kazemi E., Jamialahmadi K., Avan A., Mirhafez S., Mohiti J., Pirhoushiaran M. Association of tumor necrosis factor- α -308 G/A gene polymorphism with coronary artery diseases: An evidence-based study. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018; 32(1):P.e22153. DOI: 10.1002/jcla.22153.
17. Yang P., Liu J., Xiao J., Jian H., Chen H. Associations between Seven Common Cytokine Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181: 301–310. DOI: 10.1159/000504752.
18. Huangfu F., Zhao X., Wang X., Tang L., Jiang J. There is no association between TNF- α gene polymorphisms and the risk of coronary artery heart disease: a meta-analysis. *The Journal of Cardiovascular Surgery.* 2017; 58(5):770-778. DOI: 10.23736/s0021-9509.16.09352-6.
19. Chu H., Yang J., Mi S., Bhuyan S., Li J., Zhong L. et al. Tumor necrosis factor- α G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012; 3(2):84-90. DOI: 10.4103/0975-3583.95359.
20. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., Chaitman B., Bax J., Morrow D. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 72(18): 2231–2264. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
21. Tada H., Melander O., Louie J., Catanese J., Rowland C., Devlin J. et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2016; 37(6):561-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv462
22. Babu B., Reddy B., Priya V., Munshi A., Rani H., Latha G. et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(5):359-65. DOI:10.1089/gtmb.2011.0182
23. Sandoval-Pinto E., Padilla-Gutiérrez J., Valdés-Alvarado E., García-González I., Valdez-Haro A., Muñoz-Valle J. et al. Association of the -1031T>C polymorphism and soluble TNF- α levels with Acute Coronary Syndrome. *Cytokine.* 2016; 78:37-43. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.11.014.
24. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Рогожина А.А., Евдокимова М.А. и др. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал.* 2018; (10): 22-27. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-22-27