

Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов у больных эссенциальной гипертензией

Я.Р. Тимашева¹, Т.Р. Насибуллин¹, И.А. Туктарова¹, И.М. Карамова², А.Н. Петрин³, О.Е. Мустафина¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», Уфа, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, Россия

³Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

Тимашева Я.Р. — научный сотрудник, кандидат медицинских наук ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук»; Насибуллин Т.Р. — научный сотрудник, кандидат медицинских наук ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук»; Туктарова И.А. — старший научный сотрудник, кандидат биологических наук ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук»; Карамова И.М. — главный врач ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», доктор медицинских наук, профессор; Петрин А.Н. — заведующий лабораторией медицинских генетических технологий в ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, профессор, доктор биологических наук; Мустафина О.Е. — заведующая лабораторией физиологической генетики ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», профессор, доктор биологических наук.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», пр. Октября, д. 71, Уфа, Россия, 450054. Тел.: 8 (347) 235–60–88. Факс: 8 (347) 235–61–00. E-mail: ianina_t@mail.ru (Тимашева Янина Римовна).

Резюме

Актуальность. В основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний лежит хроническое системное воспаление. Точные механизмы, вызывающие развитие гипертензии, неясны, но есть сведения об участии в нем медиаторов воспаления. **Целью настоящего исследования** было изучение роли межгенных взаимодействий полиморфных маркеров генов *IL6*, *IL1B*, *IL12B*, *TNF*, *LTA* и *IL10* в развитии предрасположенности к эссенциальной гипертензии (ЭГ). **Результаты.** В этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан, нами обнаружена ассоциация с заболеванием полиморфных маркеров rs16944 гена *IL1B* и rs1800872 гена *IL10*. В результате анализа ген-генных взаимодействий выявлено наличие значительного синергизма между полиморфными маркерами rs3212227 гена *IL12B* и rs1800629 гена *TNF* в отношении ЭГ. В итоговую модель, построенную с использованием логистического регрессионного анализа, в качестве оптимальных предикторов ЭГ вошли полиморфизм rs1800872 гена *IL10* и сочетания полиморфных маркеров *IL12B* rs3212227 и гена *TNF* rs1800629. **Заключение.** Полученные нами данные позволяют сделать вывод о вовлеченности цитокиновой системы в патогенез ЭГ.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, цитокины, генетический полиморфизм, ген-генные взаимодействия.

Analysis of gene-gene interactions of polymorphic cytokine genes loci in patients with essential hypertension

Y.R. Timasheva¹, T.R. Nasibullin¹, I.A. Tuktarova¹, I.M. Karamova², A.N. Petrin³, O.E. Mustafina¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Scientific Centre Russian Academy of Science, Ufa, Russia

²Republic Centre of Cardiology, Ufa, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Scientific Centre Russian Academy of Science, 71 October av., Ufa, Russia, 450054. Phone: 8 (347) 235–60–88. Fax: 8 (347) 235–61–00. E-mail: ianina_t@mail.ru (Yanina R. Timasheva, MD, PhD at Institute of Biochemistry and Genetics at Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Science).

Abstract

Background. Chronic systemic inflammation is a key factor in the pathogenesis of cardiovascular diseases. The exact mechanisms underlying blood pressure elevation are unclear, but recent findings suggest that inflammatory mediators are involved. The objective of our study was to investigate the influence of gene-gene interactions between *IL6*, *IL1B*, *IL12B*, *TNF*, *LTA* and *IL10* genes polymorphic markers on susceptibility to essential hypertension. **Results.** In the ethnic group of Tatars residing in Bashkortostan, Russia, we found an association of *IL1B* rs16944 and *IL10* rs1800872 polymorphic markers with the disease. The analysis of gene-gene interactions showed significant synergy between *IL12B* rs3212227 and *TNF* rs1800629 polymorphic markers towards essential hypertension. The final model (logistic regression) included *IL10* rs1800872 genetic marker and the combination of *IL12B* rs3212227 and *TNF* rs1800629 genetic markers as optimal predictors of essential hypertension. **Conclusion.** Our data confirm the involvement of cytokine system in the development of essential hypertension.

Key words: essential hypertension, cytokines, gene polymorphism, gene-gene interactions.

Статья поступила в редакцию: 03.07.12. и принята к печати: 11.09.12.

Введение

Артериальная гипертензия является установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность. Этиология эссенциальной гипертензии (ЭГ) широко исследуется, и в настоящее время принято считать, что в ее основе лежат сложные многофакторные механизмы нарушения регуляции артериального давления (АД). Согласно одной из гипотез, гипертензивные стимулы (катехоламины, ангиотензин II) воздействуют на центральную нервную систему, периваскулярную жировую ткань и почки, вызывая образование неоантигенов и накопление активированных Т-лимфоцитов [1]. Продуцируемые ими цитокины воздействуют на эндотелий, вызывая вазоконстрикцию и ремоделирование сосудов, нарушение водно-электролитного баланса, и в конечном итоге поддерживают развившееся хроническое персистирующее воспаление и стойкое повышение АД. К настоящему времени, благодаря экспериментам на животных с различными моделями гипертензии, накоплен большой объем данных, подтверждающих участие медиаторов воспаления в регуляции АД. Тем не менее роль цитокинов в развитии ЭГ у человека недостаточно ясна. В связи с этим большой интерес представляет роль ген-генных взаимодействий генов цитокинов в формировании предрасположенности к ЭГ.

Целью настоящего исследования являлось проведение анализа ассоциаций с ЭГ и изучение ген-генных взаимодействий гена интерлейкина 6 (*IL6*), интерлейкина 1 бета (*IL1B*), бета субъеди-

ницы интерлейкина 12 (*IL12B*), факторов некроза опухоли альфа и бета (*TNF*, *LTA*) и интерлейкина 10 (*IL10*).

Материалы и методы

Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, письменное информированное добровольное согласие получено от всех лиц, принявших в нем участие. Материалом для исследования послужили образцы ДНК 628 человек (355 больных ЭГ и 273 участника группы контроля). Группа больных состояла из 298 мужчин (средний возраст составил $53,2 \pm 8,4$ года) и 57 женщин (средний возраст — $53,4 \pm 8,2$ года) с длительностью заболевания более года. Диагноз ЭГ устанавливался на основании Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго пересмотра (2004). Обследование проводилось на базе Республиканского кардиологического диспансера города Уфы. Контрольную группу составили 182 мужчины (средний возраст — $41,5 \pm 6,1$ года) и 91 женщина (средний возраст — $41,6 \pm 5,5$ года) без признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Все участники исследования были татарами по этнической принадлежности, постоянно проживающими на территории Республики Башкортостан.

В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, с выраженными сопутствующими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, с заболеваниями крови и нарушениями обмена веществ.

Все больные прошли обследование, которое включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное

обследование, общий и биохимический анализ крови и мочи, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, проведение эхокардиографического и доплеровского исследований, а также велоэргометрии и холтеровского мониторирования по показаниям.

ДНК выделяли из цельной венозной крови. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом ампликонов. Последовательности праймеров, рестриктазы, размеры амплифицируемых фрагментов ДНК были описаны ранее [2, 3]. Полученные фрагменты разделяли в 2%-м агарозном геле и идентифицировали с помощью геледокументирующей системы Vilber Lourmat (Франция).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ PASW 18.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычислялся как соотношение шансов (OR — odds ratio). Ген-генные взаимодействия анализировали с помощью программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) v.2.0 beta 6. Взаимодействие генов оценивали по алгоритму, предложенному A. Jakulin и I. Bratko [4]. Для оценки совместного влияния изученных полиморфных маркеров на риск развития заболевания нами был использован множественный логистический регрессионный анализ с использованием алгоритма

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ИЗУЧЕННЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (МУЖЧИНЫ)

	Мужчины				Женщины			
	Контроль		Больные ЭГ		Контроль		Больные ЭГ	
	n	$p \pm s_p, \%$	n	$p \pm s_p, \%$	n	$p \pm s_p, \%$	n	$p \pm s_p, \%$
<i>IL1B</i>								
*T/T	38	20,99 ± 3,03	19	12,26 ± 2,63	14	18,42 ± 4,45	10	17,54 ± 5,04
*T/C	83	45,86 ± 3,7	90	58,06 ± 3,96	35	46,05 ± 5,72	26	45,61 ± 6,6
*C/C	60	33,15 ± 3,5	46	29,68 ± 3,67	27	35,53 ± 5,49	21	36,84 ± 6,39
<i>IL10</i>								
*C/C	101	61,64 ± 4,02	106	47,47 ± 3,97	61	51,52 ± 6,15	42	47,37 ± 6,61
*C/A	50	30,14 ± 3,80	48	43,04 ± 3,94	10	37,88 ± 5,97	15	28,60 ± 6,45
*A/A	4	8,22 ± 2,27	7	9,49 ± 2,33	2	10,61 ± 3,79	0	14,04 ± 4,60
<i>IL12B</i>								
*A/A	94	59,87 ± 3,91	84	52,83 ± 3,96	24	53,33 ± 7,44	27	47,37 ± 6,61
*A/C	54	34,39 ± 3,79	64	40,25 ± 3,89	21	46,67 ± 7,44	23	40,35 ± 6,5
*C/C	9	5,73 ± 1,85	11	6,92 ± 2,01	0	-	7	12,28 ± 4,35
<i>IL6</i>								
*G/G	101	65,16 ± 3,83	106	65,84 ± 3,74	61	83,56 ± 4,34	42	73,68 ± 5,83
*G/C	50	32,26 ± 3,75	48	29,81 ± 3,61	10	13,7 ± 4,02	15	26,32 ± 5,83
*C/C	4	2,58 ± 1,27	7	4,35 ± 1,61	2	2,74 ± 1,91	0	-
<i>TNF</i>								
*G/G	136	75,56 ± 3,2	118	76,13 ± 3,42	68	80,95 ± 4,28	46	80,7 ± 5,23
*A/G	43	23,89 ± 3,18	34	21,94 ± 3,32	16	19,05 ± 4,28	10	17,54 ± 5,04
*A/A	1	0,56 ± 0,56	3	1,94 ± 1,11	0	-	1	1,75 ± 1,74
<i>LTA</i>								
*A/A	80	55,17 ± 4,13	80	53,69 ± 4,08	39	63,93 ± 6,15	26	49,06 ± 6,87
*A/G	51	35,17 ± 3,97	58	38,93 ± 3,99	15	24,59 ± 5,51	22	41,51 ± 6,77
*G/G	14	9,66 ± 2,45	11	7,38 ± 2,14	7	11,48 ± 4,08	5	9,43 ± 4,01

Примечание: ЭГ — эссенциальная гипертензия; n — численность групп; p — частота (%); s_p — ошибка (%).

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ
И ИХ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Предиктор		B	P	OR(exp(B))	CI _{OR}
<i>IL10</i>	*C/*C	-0,501	0,002	0,606	0,413–0,890
	*C/*A	0,445		1,561	1,046–2,330
	*A/*A	0,056		1,057	0,596–1,875
<i>TNFA&IL12B</i>	*G/*G+*A/*A	-0,645	0,017	0,524	0,336–0,819
	*G/*G+*A/*C	0,048		1,050	0,640–1,722
	*G/*G+*C/*C	0,597		1,816	0,881–3,745
	*G/*A+*A/*A	0,221		1,247	0,619–2,513
	*G/*A+*A/*C	-0,781		0,458	0,217–0,968
	*G/*A+*C/*C	0,560		1,751	0,647–4,739
	*A/*A+*A/*A	0,425		1,529	0,626–3,737
	*A/*A+*A/*C	0,732		2,080	0,809–5,349
	*A/*A+*C/*C	1,157		0,314	0,079–1,254

отношения правдоподобия с пошаговым исключением наименее значимых предикторов.

Результаты

В связи с гетерогенностью патофизиологических механизмов развития ЭГ у мужчин и женщин, анализ распределения частот генотипов и аллелей проводился с учетом гендерной принадлежности. Частоты генотипов по изученным локусам у больных ЭГ и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Нами обнаружено, что частоты генотипов *T/C и *T/T полиморфизма rs16944 (-511T>C) гена *IL1B* значимо различались в группе больных ЭГ и в контрольной группе (мужчины). Среди больных ЭГ частота генотипа *T/C составила 58,1 против 45,9 % в группе сравнения. Шансы развития ЭГ были выше у носителей гетерозиготного генотипа (OR = 1,63, CI: 1,06–2,51, p = 0,029). Генотип *T/T у больных ЭГ и в группе контроля встречался с частотой 12,3 и 21,0 % соответственно, показатель отношения шансов по этому генотипу составил 0,53 (CI: 0,29–0,96, p = 0,041). Это дает основание считать генотип *IL1B* rs16944 *T/T протективным, а генотип *IL1B* rs16944 *T/C — предрасполагающим к развитию ЭГ у мужчин.

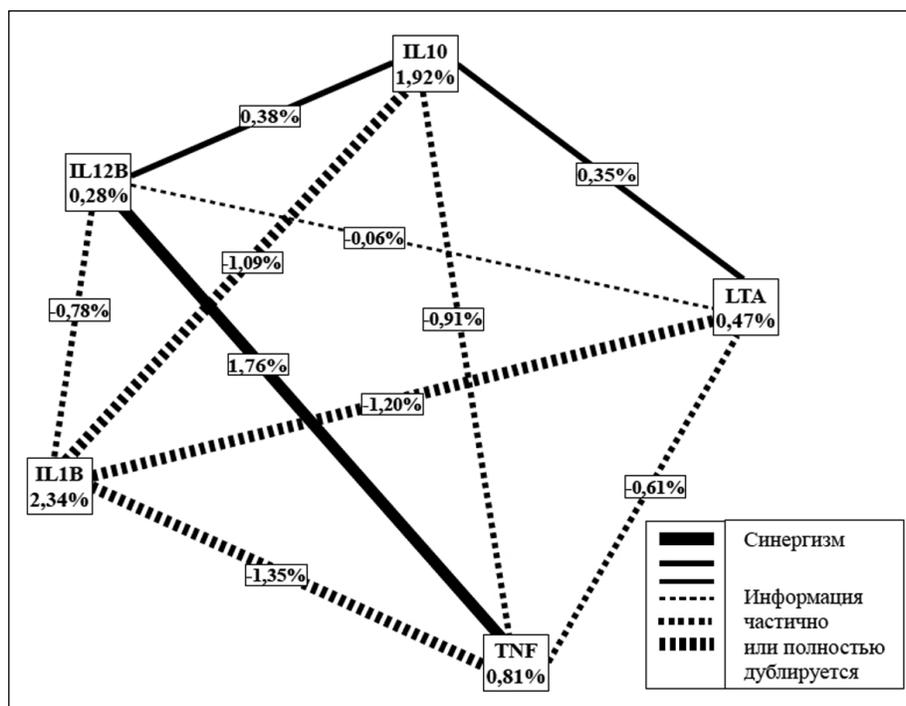
Также у мужчин нами были выявлены различия между группами больных ЭГ и контрольной в распределении частот генотипов по полиморфному маркеру rs1800872 (-627C>A) гена *IL10*. Частота гомозиготного по аллелю *C генотипа у больных ЭГ и в контрольной группе составила 47,5 и 61,6 % соответственно. Гетерозиготный генотип встречался у больных ЭГ с частотой 43,0 %, а в

контрольной группе — с частотой 30,1 %. Показатель OR у носителей генотипа *C/C составил 0,56 (CI: 0,35–0,88, p = 0,016), аллеля *C — 0,68 (CI: 0,47–0,97, p = 0,036) (табл. 2), у носителей гетерозиготного генотипа составил 1,75 (CI: 1,09–2,81, p = 0,024), а аллеля *A — 1,48 (CI: 1,03–2,12, p = 0,036). У женщин подобных различий не наблюдалось.

Результаты анализа ген-генных взаимодействий при ЭГ позволили выявить наличие значительного синергизма между полиморфными локусами rs3212227 (1159A>C) гена *IL12B* и rs1800629 (-308G>A) гена *TNF* (рис.).

Для оценки значимости ген-генных взаимодействий в формировании предпосылок для развития ЭГ нами проведен множественный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов были включены сочетания полиморфных локусов rs3212227 гена *IL12B* и rs1800629 гена *TNF*, а также полиморфные маркеры rs1800872 гена *IL10*, rs1800796 (-572G>C) гена *IL6*, rs909253 (252A>G) гена *LTA* и rs16944 гена *IL1B*. При построении логистической модели использовался алгоритм отношения правдоподобия с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. В итоговую модель вошли полиморфный маркер rs1800872 гена *IL10* и сочетания полиморфных локусов *IL12B* rs3212227 и гена *TNF* rs1800629 (табл. 2). При этом риск ЭГ был повышен у носителей генотипа *IL10**C/A (OR = 1,561, p = 0,002) и понижен у носителей генотипа *IL10**C/C (OR = 0,606, p = 0,002), а также носителей сочетания генотипов *TNF**G/*G и *IL12B**A/*A (OR = 0,524, p = 0,017) и *TNF**G/*A и *IL12B**A/*C (OR = 0,458, p = 0,017).

Рисунок. Графическое представление результатов анализа взаимодействий между генами при эссенциальной гипертензии (метод MDR — Multifactor Dimensionality Reduction). На вершинах пятигранника представлены информационная ценность каждого маркера в отдельности, на ребрах — информационная ценность взаимодействия пары маркеров



Обсуждение

Нами проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL1B*, *IL6*, *IL12B*, *TNF*, *LTA*, *IL10* с ЭГ в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан, и обнаружена ассоциация с заболеванием полиморфных маркеров rs16944 гена *IL1B* и rs1800872 гена *IL10*. Ассоциаций между другими изученными полиморфными вариантами генов цитокинов и ЭГ нами выявлено не было. Тем не менее исследование ген-генных взаимодействий выявило наличие значительного синергизма между полиморфными маркерами rs3212227 гена *IL12B* и rs1800629 гена *TNF* в отношении ЭГ. В итоговую модель, построенную с использованием логистического регрессионного анализа, в качестве оптимальных предикторов ЭГ вошли полиморфизм rs1800872 гена *IL10* и сочетания полиморфных маркеров *IL12B* rs3212227 и гена *TNF* rs1800629. Следует отметить, что исследованные нами полиморфизмы были локализованы в некодирующих участках генов (промотор — *IL1B*, *IL6*, *TNFA*, *IL10*; интрон — *LTA*, 3'UTR — *IL12B*). Изучение подобных генетических вариантов представляет особый интерес, поскольку, в отличие от кодирующих SNP, вызывающих изменение структуры белка, они могут располагаться в областях, ответственных за контроль транскрипции, и, таким образом, быть вовлеченными в регуляцию экспрессии генов.

Многими исследователями была выявлена связь между уровнем провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа) и повышением АД [5, 6]. ИЛ-10 является важным противовоспалительным агентом, продуцируемым регуляторными Т-лимфоцитами. Полученные нами результаты согласуются с данными о том, что аллель А полиморфного варианта rs1800872 гена *IL10* ассоциирован с повышенной концентрацией ИЛ-10 в плазме [7], а «гипоактивный» С аллель характеризуется пониженной продукцией ИЛ-10 [8]. В эксперименте на крысах с моделью солечувствительной гипертензии было продемонстрировано, что регуляторные Т-лимфоциты играют важную роль в уменьшении подъема АД и поражения органов-мишеней [9]. Протективная роль ИЛ-10 подтверждается тем, что у мышей с нокаутом гена *il10* под воздействием ангиотензина II наблюдалось развитие выраженной эндотелиальной дисфункции, тогда как у мышей «дикого типа» нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации не отмечалось [10]. Кроме того, теми же авторами было показано, что у *il10*^{-/-}-мышей, в отличие от интактных, ангиотензин II повышает продукцию супероксиданиона в сосудистой стенке.

Следует отметить, что накопленные данные о роли цитокинов в развитии гипертензии чаще всего связывают их действие с ренин-ангиотензиновой

системой, в частности, ангиотензином II. P. Shi et al. (2010) продемонстрировали, что введение ангиотензина II приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бета, ФНО-альфа и ИЛ-6 и понижению экспрессии ИЛ-10 [11]. Кроме того, эти же авторы показали, что внутрижелудочковое введение ИЛ-1 бета вызывало развитие гипертензии. В то же время у мышей с аутоиммунной моделью хронического воспаления антагонист ФНО-альфа этанерцепт вызывал снижение АД, а также уменьшал выраженность гипертензии и развитие сосудистой дисфункции, вызванной ангиотензином II [12, 13]. В исследовании K. Oda et al. (2007) обнаружена ассоциация аллеля -511Т гена *IL1B* с выраженностью атеросклероза внутримозговых, сонных и бедренных артерий у людей ($p < 0,05$) [14]. Мета-анализ с использованием результатов исследований ассоциации полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ЭГ в азиатских (Китай, Корея) и южноамериканской (Аргентина) популяциях подтвердил наличие связи между исследуемым полиморфным маркером и предрасположенностью к гипертензии, причем наибольший риск отмечался у гомозигот по аллелю А [15]. Нами не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с ЭГ, однако распределение частот генотипов в популяции татар было сходно с таковым в популяциях, включенных в мета-анализ. Поскольку наблюдаемая Y.Y. Li (2012) ассоциация достигла статистической значимости только в рамках мета-анализа, то есть после увеличения числа наблюдений до 2244 человек, возможно, полученный нами результат связан с недостаточным объемом выборки [16]. В связи с этим особого интереса заслуживает найденная нами ассоциация с ЭГ сочетания полиморфных маркеров генов *TNF* и *IL12B*. Возможно, она отражает общность в механизме действия этих цитокинов, которая позволяет при совместном анализе выявить их значимость для развития ЭГ, которая не обнаруживается при индивидуальном исследовании полиморфных маркеров данных генов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 12-04-31597, гранта РФФИ № 12-04-97068-Поволжье, Министерства образования и науки РФ № 16.518.11.7047

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. et al. Inflammation, immunity, and hypertension // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 132–140.
2. Timasheva Y.R., Nasibullin T.R., Zakirova A.N., Mustafina O.E. Association of interleukin-6, interleukin-12 and interleukin-10 genes polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia // *J. Biochem. Genet.* — 2008. — Vol. 46, № 1–2. — P. 64–74.
3. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р., Тулякова Г.Х., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. Полиморфизм -627С>А гена интерлейкина 10: анализ ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Мед. генетика*. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 12–17. / Mustafina O.E., Timasheva Ya.R., Tulyakova G.Kh., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A. -627C>A polymorphism of interleukin 10 gene: analysis of associations with cardiovascular diseases // *Medical Genetics [Meditinskaya Genetika]*. — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 12–17 [Russian].
4. Jakulin A., Bratko I. Testing the significance of attribute interactions. Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning (ICML-2004) / Eds. R. Greiner and D. Schuurmans. — Banff, Canada, 2004. — P. 409–416.
5. Vanhala M., Kautiainen H., Kumpusalo E. Proinflammation and hypertension: a population-based study // *Mediators Inflamm.* — 2008. — Vol. 2008. — P. 619704–619711.
6. Pauletto P., Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P. 850–853.
7. Borish L., Aarons A., Rumblyrt J., Cvietusa P., Negri J., Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97, № 6. — P. 1288–1296.
8. Park Y.B., Lee S.K., Kim D.S., Lee J., Lee C.H., Song C.H. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 16, № 3. — P. 283–288.
9. Viel E.C., Lemarie C.A., Benkirane K., Paradis P., Schiffrin E.L. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010. — Vol. 298, № 3. — P. H938–H944.
10. Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I., Chu Y., Faraci F.M. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 619–624.
11. Shi P., Diez-Freire C., Jun J.Y. et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 56, № 2. — P. 297–303.
12. Venegas-Pont M., Manigrasso M.B., Grifoni S.C. et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 56, № 4. — P. 643–649.
13. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204, № 10. — P. 2449–2460.
14. Oda K., Tanaka N., Arai T. et al. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — Vol. 16, № 6. — P. 592–599.
15. 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.