Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) с тяжестью коронарного атеросклероза

Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Чернова А. А.

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфных вариантов rs1800470 гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) с тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включено 256 больных ИМ (216 мужчин и 40 женщин) европеоидной расы в возрасте ≤ 65 лет ($52,1 \pm 8,4$). Геномную ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (зонды TaqMan, AB 7900HT). Оценка степени тяжести поражения коронарного русла производилась по протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии с расчетом индекса Gensini.

Результаты. Впервые в сибирской популяции у мужчин доказана взаимосвязь аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью коронарного атеросклероза. Носители аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* имели отношение шансов (ОШ) многососудистого поражения КА (ОШ = 2,84 (95% ДИ 1,37-5,87), $p=0,004$) и коронарного атеросклероза проксимального типа (ОШ = 2,66 (95% ДИ 1,29-5,47), $p=0,007$). В целом индекс Gensini был значительно выше у носителей рискового аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* : генотип AA — $57,33 \pm 41,89$; генотип AG — $52,86 \pm 40,74$; генотип GG — $43 \pm 28,83$ ($p > 0,05$), однако статистически значимыми различия были в верхней квантили ($p=0,028$). Риск тяжелого поражения КА (индекс Gensini > 80 баллов) у носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* составило ОШ = 3,64 (95% ДИ 1,06-12,49). У женщин статистически значимой взаимосвязи генотипа rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью поражения КА выявлено не было.

Заключение. Аллель A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):43–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-43-47>

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, генетика, инфаркт миокарда, ген трансформирующего ростового фактора бета-1, атеросклероз.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Брусенцов Д. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-7618-4884, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шестерня П. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0001-8652-1410, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-2977-1792.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.d_89@mail.ru

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОВ — огибающая ветвь, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 23.11.2017

Рецензия получена 09.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

Association of RS1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) gene with the severity of coronary atherosclerosis

Brusentsov D. A., Nikulina S. Yu., Shesternya P. A., Chernova A. A.

Aim. To study the relationship of rs1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) gene with the severity of coronary arteries (CA) atherosclerosis.

Material and methods. The study included 256 patients with myocardial infarction (MI) (216 males and 40 females) of a Caucasoid race aged ≤ 65 years ($52,1 \pm 8,4$). Phenol–chloroform extraction was used for separating DNA from venous blood. The rs1800470 polymorphism of *TGF- $\beta 1$* gene was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) (TaqMan probes, AB 7900HT). The assessment of coronary bed lesion severity was made according to the protocol of standard polyprojection coronary angiography with using of Gensini scores.

Results. For the first time in the Siberian population, the relationship of the A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene and severity of coronary atherosclerosis has been proved in men. The carriers of the rs1800470 allele A of the *TGF- $\beta 1$* gene had a odds ratio (OR) of the multivessel CA lesion (OR = 2,84 (95% CI 1,37-5,87), $p=0,004$) and proximal type coronary atherosclerosis (OR = 2,66 (95% CI 1,29-5,47), $p=0,007$). In general, the Gensini score was significantly higher in carriers of the risk A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene: AA genotype — $57,33 \pm 41,89$; AG genotype — $52,86 \pm 40,74$; GG genotype — $43 \pm 28,83$ ($p > 0,05$), however, the differences were statistically significant in the upper quartile ($p=0,028$). OR of severe damage to CA (Gensini score > 80 points) in carriers of the A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene was 3,64 (95% CI 1,06-12,49). In women, no statistically significant correlation of the

rs1800470 genotype of the *TGF- $\beta 1$* gene with the severity of CA lesions was identified.

Conclusion. A rs1800470 allele of *TGF- $\beta 1$* gene is associated with the severity of coronary atherosclerosis in men.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):43–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-43-47>

Key words: single nucleotide polymorphism, genetics, myocardial infarction, transforming growth factor beta-1 gene, atherosclerosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Brusentsov D. A. ORCID: 0000-0002-7618-4884, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shesternya P. A. ORCID: 0000-0001-8652-1410, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792.

Received: 23.11.2017 Revision Received: 09.12.2017 Accepted: 24.12.2017

Результаты широкого внедрения интервенционных вмешательств в лечении инфаркта миокарда (ИМ) позволили в значительной степени изменить ближайшие исходы заболевания [1]. Вместе с тем, общепризнанны ограниченные возможности высоких технологий в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Несмотря на отчетливое снижение смертности от ССЗ в популяции в целом (на 25,5% за период с 2006 по 2014гг) смертность среди лиц молодого возраста остается практически неизменной [2].

Кардинально изменить неблагоприятную ситуацию возможно только посредством комплекса мер первичной профилактики на уровне государства в целом. В предложенной иерархии факторов риска роль генетики как таковой относительно невелика [3]. Однако реализация большинства традиционных факторов риска в значительной степени является генетически детерминированной. В течение последнего десятилетия в геноме открыто большое количество различных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с ИМ/ИБС. Однако возможность практического применения результатов генотипирования до настоящего времени остается неясной. Существенными ограничениями на этом пути являются неизвестные механизмы реализации эффекта ОНП, открытых в результате полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — Genome-Wide Association Study), и высокая распространенность генотипов риска в популяции.

Белок трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (p-TGF $\beta 1$) является медиатором множества важнейших биологических процессов в течение всей жизни человека: пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, модуляции иммунного ответа, синтеза коллагена. Хроническое воспаление, неоваскуляризация, миокардиальный фиброз являются основными механизмами реализации патологической роли p-TGF- $\beta 1$ при различных ССЗ [4, 5]. Определение атерогенной роли, включая дестабилизацию атеросклеротической бляшки, p-TGF- $\beta 1$ имеет большое не только фундаментальное, но и практическое значение. В отечественных работах была установлена взаимосвязь между уровнем p-TGF- $\beta 1$ и исходами у больных после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [6, 7].

Ген, кодирующий p-TGF- $\beta 1$ — ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (*TGF- $\beta 1$*), расположен на 19 хромосоме, содержит 7 экзонов и большое количество интронов. В настоящее время в гене идентифицировано несколько значимых ОНП — rs1800469, rs1800470, rs1800471, rs1800473 [8]. Взаимосвязь полиморфизма (rs1800470) гена *TGF- $\beta 1$* , расположенного в промоторной области гена (C-509T), с развитием “сосудистых катастроф” остается во многом не изученной. В различных популяциях была

показана ассоциация rs1800470 с ИМ/ИБС, однако полученные результаты зачастую были противоречивыми [9, 10]. В России данный вопрос ранее не исследовался. Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи полиморфных вариантов rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование включались больные ИМ, удовлетворяющие критериям включения: 1) верифицированный диагноз ИМ; 2) возраст ≤ 65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия. Протокол одобрен Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего было включено 256 больных ИМ, в том числе 216 мужчин (84,4%) и 40 женщин (15,6%). Характеристика больных приведена в таблице 1.

Под передней локализацией ИМ принимались передне-перегородочный, верхушки и боковой стенки; непередней — нижний, ниже-боковой и задне-базальный. ИМ правого желудочка был диагностирован у 4 (1,6%) больных. Распределение больных по локализации ИМ и наличию подъема сегмента ST у мужчин и женщин было практически равным, однако у мужчин значительно чаще ИМ сопровождался появлением патологического зубца Q (72,7% и 57,5%, $p=0,053$).

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips). Помимо стандартного протокола полипроекционной коронароангиографии (КАГ), тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью простого счета количества пораженных КА, типа поражения (проксимальный или дистальный), а также с использованием индекса Gensini. При расчете количества пораженных коронарных артерий учитывалось только наличие значимых (более 50% просвета) стенозов в десяти сегментах коронарного русла (ствол левой КА, проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий — правой КА, огибающей ветви и передней межжелудочковой ветви левой КА).

Индекс Gensini рассчитывался по стандартной методике, включавшей пятнадцать сегментов коронарного русла. Помимо вышеописанных, оценивались септальная, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии, ветвь тупого края и задне-нисходящая артерии. Сужению просвета КА до 25% соответствовал 1 балл, 25-50% — 2 балла, 50-75% — 4 балла, 75-90% — 8 баллов, 90-99% — 16 баллов, полной окклюзии — 32 балла (рис. 1). В зависимости от локализации стеноза и типа кровоснаб-

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы больных ИМ

	Мужчины	Женщины	Всего
Количество, абс (%)	216 (84,4)	40 (15,6)	256 (100)
Возраст, М±σ	51,46±8,59	55,65±6,52	52,11±8,43
Возраст, Q ₂₅ -Q ₇₅	47,0-58,5	51,0-61,0	48,0-59,0
Сахарный диабет, абс (%)	20 (9,3)	6 (15,0)	26 (10,2)
Гипертоническая болезнь, абс (%)	143 (66,2)	26 (65,0)	169 (66,0)
Курение, абс (%)	161 (74,5)	13 (32,5)	174 (68,0)
Ожирение (ИМТ >30), абс (%)	43 (19,9)	14 (35,0)	57 (22,3)
Характеристика ИМ			
ИМ с подъемом сегмента ST, абс (%)	179 (82,9)	34 (85,0)	213 (83,2)
ИМ без подъема сегмента ST, абс (%)	37 (17,1)	6 (15,0)	43 (16,8)
Передний ИМ, абс (%)	95 (44,0)	20 (50,0)	115 (44,9)
Непередний ИМ, абс (%)	101 (46,8)	17 (42,5)	118 (46,1)
Циркулярный ИМ, абс (%)	20 (9,3)	3 (7,5)	23 (9,0)
Q-волновой ИМ, абс (%)	157 (72,7)	23 (57,5)	180 (70,3)
ИМ без зубца Q, абс (%)	59 (27,3)	17 (42,5)	76 (29,7)
Поражение коронарных артерий			
Однососудистое, абс (%)	76 (35,2)	16 (40,0)	92 (35,9)
Двухсосудистое, абс (%)	76 (35,2)	9 (22,5)	85 (33,2)
Трехсосудистое, абс (%)	51 (23,6)	11 (27,5)	62 (24,2)
Отсутствие атеросклероза КА, абс (%)	13 (6,0)	4 (10,0)	17 (6,6)
Индекс Gensini, М±σ	52,7±39,7	51,8±40,3	52,4±39,8

жения миокарда, полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. Если же имелось несколько стенозов одного сосуда, полученное количество баллов суммировалось [11]. Таким образом, индекс Gensini являлся интегральным показателем тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, учитывающим не только количество, но и гемодинамическую значимость каждого стеноза.

Однососудистое поражение КА имели 92 (35,9%) пациента, двухсосудистое — 85 (33,2%) и трехсосудистое — 62 (24,2%) больных. У 17 (6,6%) пациентов были выявлены интактные КА, у 9 (3,5%) из них причиной развития ИМ была тромботическая окклюзия КА. Расчет индекса Gensini проводился только у пациентов с наличием атеросклероза КА.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты rs1800470 гена *TGF-β1* тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя АВ 7900НТ (зонды TaqMan, Applied Biosystems).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версия 21.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде

Рис. 1. Расчет индекса Gensini.

средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому

Таблица 2

Ассоциация полиморфных вариантов гена *TGF-β1* (rs1800470) с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин

Генотип	Наличие многососудистого поражения КА		Отсутствие многососудистого поражения КА		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	43	34,4±4,2	25	27,5±4,7	0,350
AG	68	54,4±4,5	42	46,2±5,2	0,290
GG	14	11,2±2,8	24	26,4±4,6	0,007
Аллель А	111	88,8±2,8	67	73,6±4,6	0,004
ОШ [95% ДИ]	2,84 (1,37-5,87)				
Генотип	Проксимальный тип поражения КА		Отсутствие проксимального поражения КА		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	49	32,0±3,8	19	30,2±5,8	0,914
AG	84	54,9±4,0	26	41,3±6,2	0,095
GG	20	13,1±2,7	18	28,6±5,7	0,012
Аллель А	133	86,9±2,7	45	71,4±5,7	0,007
ОШ (95% ДИ)	2,66 [1,29-5,47]				
Генотип	Индекс Gensini >80 баллов		Индекс Gensini ≤80 баллов		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	17	36,2±7,0	46	29,5±3,7	0,491
AG	27	57,4±7,2	79	50,6±4,0	0,514
GG	3	6,4±3,6	31	19,9±3,2	0,051
Аллель А	44	93,6±3,6	125	80,1±3,2	0,030
ОШ (95% ДИ)	3,64 (1,06-12,49)				

критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки степени риска по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты

Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю у мужчин больных ИМ с многососудистым поражением составила $11,2\% \pm 2,8$ против $26,4\% \pm 4,6$ в группе пациентов без многососудистого поражения ($p = 0,004$). Риск развития (ОШ) многососудистого поражения КА у мужчин носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* составил 2,84 (95% ДИ 1,37-5,87). Подобные показатели получены в отношении стенозирующего поражения проксимальных отделов КА у носителей аллеля A rs1800470 *TGF-β1* — ОШ = 2,66 (95% ДИ 1,29-5,47). Результаты представлены в таблице 2.

Значения индекса Gensini были значительно выше у носителей рискового аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1*: генотип — AA $57,3 \pm 41,9$; генотип AG — $52,9 \pm 40,7$; генотип GG — $43,0 \pm 28,8$ ($p > 0,05$). При этом значения среднего в данном случае не в полной мере отражают имеющиеся различия. При сопоставимых медианах (AA/AG/GG = 43/40/42) верхний квартиль (Q_{75}) у носителей аллеля риска A был значимо выше (AA/AG/GG = 82/83/59, $p = 0,028$).

Частота носительства аллеля A у мужчин, имевших значения индекса Gensini более 80 баллов, соста-

вила $93,6\% \pm 3,6$ против $80,1\% \pm 3,2$ среди лиц с менее тяжелым поражением коронарного русла ($p = 0,030$). Риск тяжелого поражения КА (индекс Gensini >80 баллов) у носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* — ОШ = 3,64 (95% ДИ 1,06-12,49).

У женщин взаимосвязи между вариантами rs1800470 гена *TGF-β1* и выраженностью атеросклероза КА не отмечено. Вместе с тем, индекс Gensini был очевидно выше у носителей гомозиготного генотипа по аллелю риска rs1800470 гена *TGF-β1*: генотип — AA $62,0 \pm 49,6$; генотип AG — $47,8 \pm 37,3$; генотип GG — $48,7 \pm 10,9$ ($p > 0,05$). Вероятно, данное обстоятельство объясняется небольшим количеством наблюдений.

Обсуждение

В единственном опубликованном мета-анализе, обобщившем шесть независимых друг от друга исследований и включавшем 5535 пациентов и 2970 человек контрольной группы, была убедительно продемонстрирована взаимосвязь трех ОНП гена *TGF-β1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) с ИМ и прогрессированием сердечной недостаточности [12]. Однако исходя из цели нашего исследования особенный интерес вызывают зарубежные работы, посвященные изучению атеросклеротического поражения коронарного русла у носителей различных генотипов rs1800470 гена *TGF-β1*. В работе Yang M, et al. (2016) предпринималась попытка оценить функциональную значимость гена *TGF-β1* (rs1800470) и его рецептора типа II — *TGFBR2* (rs6785385

и rs764522). Ангиографическая характеристика КА у 605 человек с подозрением на наличие ИБС проводилась с расчетом индекса Gensini. У мужчин была выявлена ассоциация аллеля T rs1800470 (+T29C) гена *TGF-β1* с тяжестью коронарного атеросклероза: количеством стенозированных КА (трех — 49,3%; двух — 44,1%; одного — 36,9%) и уровнем индекса Gensini (средние значения индекса у носителей генотипов TT/CT/CC составили 34,33±2,23/32,06±4,79/26,90±3,83. В отношении полиморфных вариантов генотипа TGFBR2 статистически значимых различий выявлено не было [13]. Результаты этой работы сопоставимы с нашими данными, а более высокие значения индекса Gensini объясняются контингентом больных.

В двух работах изучалась ассоциация данного ОНП с исходами после стентирования КА. В работе Cruz M, et al. (2015) была доказана ассоциация аллеля риска rs1800470 гена *TGF-β1* с развитием рестеноза стента у 244 больных острым коронарным синдромом (ОШ =2,06, 95% ДИ 1,03-4) [14]. В работе Osadnik T, et al. (2016) у 53 из 265 больных ИБС после имплантации металлического стента, при ангиографическом контроле выявлен значимый стеноз стента (стеноз >50%) в среднем через 444 (140-1055) дня. Рестеноз значительно реже наблюдался у носителей генотипа AA rs1800470 (*TGF-β1*) по сравнению с пациентами, имевшими в генотипе аллель G (ОШ =2,27 (95% ДИ 1,06-4,87), $p=0,030$) [15].

В обеих работах авторами предлагается использование генотипа *TGF-β1* в стратификации риска развития рестеноза после стентирования КА. Однако, обращает внимание их полное противоречие — в мексиканской популяции с высоким риском рестеноза ассоциировался T-аллель rs1800470, в польской — аллель A (аллель T на комплементарной цепи) свидетельствовал о снижении такового. Различием в когортах больных (острый коронарный синдром и стабильная ИБС), характеристикой стента (в первом исследовании были различные стенты, во втором только металлические), на наш взгляд, не могут служить полновесным объяснением. Очевидна важная роль этнической принадлежности участников этих исследований.

Заключение

В российской популяции впервые подтверждена ассоциация аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин. Перспектива последующих исследований может быть связана с определением возможности клинического использования генетических предикторов в стратификации риска больных.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Comparison of myocardial infarction mortality rates in the regions of the Russian Federation in 2006 and 2015. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(3):11-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах российской федерации в 2006 и 2015 гг. *Профилактическая медицина*. 2017;20(3):11-6.
- Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Semyonov VYu, et al. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russ J Cardiol*. 2016;21(6):7-14. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю. и др. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):7-14.
- Taratukhin EO. Risk Factors Hierarchy. *Russ J Cardiol*. 2017;22(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):28-33.
- Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV. Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2017;1(57):205-9. (In Russ.) Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017;1(57):205-9.
- Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor β1 (TGFβ1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):384-96.
- Korzhenevskaya KV, Gavrisheva NA, Panov AV, et al. Transforming growth factor-beta-1 by different clinical course of ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting surgery. *Medical Immunology*. 2010;12(6):521-8. (In Russ.) Корженевская К.В., Гавришева Н.А., Панов А.В. и др. Трансформирующий фактор роста-β1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2010;12(6):521-8.
- Shkorik EV, Markelova EV, Silaev AA, et al. Partisipation of transforming growth factor β1 in the development of complications in patients with coronary heart disease before and after coronary bypass. *Fundamental research*. 2014;7(3):604-9. (In Russ.) Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А. и др. Оценка роли трансформирующего фактора роста β1 в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(3):604-9.
- Barsova RM, Titov BV, Matveeva NA, et al. Contribution of the TGFβ1 gene to myocardial infarction susceptibility. *ACTA Nature*. 2012;4(2):74-9. (In Russ.) Барсова Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А. и др. Участие гена TGF-β1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *ACTA Nature (русскоязычная версия)*. 2012;4(2):74-9.
- Chen Y, Dawes PT, Packham JC, et al. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFβ1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):81.
- Cruz M, Fragoso JM, Alvarez-León E, et al. The TGF-β1 and IL-10 gene polymorphisms are associated risk of developing silent Myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunology Letters*. 2013;156(1-2):18-22.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2632-9.
- Morris DR, Moxon JV, Biros E, et al. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037878> (25 May 2012).
- Yang M, Zhu M, Tang L, et al. Polymorphisms of TGFβ-1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clinical Biochemistry*. 2016;49(12):873-8.
- Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;98(1):13-7.
- Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, et al. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150500> (1 March 2012).