

Ангиографическая динамика состояния коронарного русла после чрескожного коронарного вмешательства у носителей полиморфных вариантов RS1800470 гена *TGF-β1*

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

Цель. Изучить взаимосвязь ангиографической динамики состояния коронарного русла у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу инфаркта миокарда (ИМ), с носительством полиморфных вариантов rs1800470 гена трансформирующего ростового фактора бета-1 (*TGF-β1*).

Материал и методы. В исследование включено 89 мужчин, больных ИМ европеоидной расы в возрасте от 32 до 65 лет (52 [45,0-58,0]). Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs1800470 гена *TGF-β1* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (зонды TaqMan, AB 7900HT). Оценка степени тяжести поражения коронарного русла производилась инициально по протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии (КАГ) с расчетом индекса Gensini, а также в динамике через 5-103 мес. (42,3±29,5 мес.).

Результаты. У мужчин, носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1*, статистически значимо увеличивались средние значения индекса Gensini (47,5±34,1 (КАГ-1) и 64,5±35,5 (КАГ-2), $p < 0,001$) в сравнении с носителями гомозиготного варианта GG rs1800470 гена *TGF-β1* (43,5±21,1 (КАГ-1) и 46,2±23,2 (КАГ-2), $p = 0,066$). У пациентов, имевших в генотипе аллель A rs1800470 гена *TGF-β1* ухудшение индекса Gensini на 20% наблюдалось после 7 мес. ($p = 0,013$), а на 30% через 5 мес. ($p = 0,003$) после инициальной КАГ. Развитие поздних рестенозов стента у носителей аллеля A и гомозиготного генотипа риска AA rs1800470 гена *TGF-β1* отмечалось в более ранние сроки — 8 ($p = 0,047$) и 12 мес. ($p = 0,002$), соответственно.

Заключение. В настоящее время проведение КАГ в динамике у пациентов, подвергшихся ЧКВ, рекомендовано при наличии клинических показаний, за исключением группы больных, перенесших эндопротезирование ствола левой коронарной артерии или имеющих некорректированные стенозы иной локализации, в период от 3 до 12 мес. после ЧКВ. Представленные данные свидетельствуют о возможной предикторной роли полиморфизма rs1800470 гена *TGF-β1* в отношении прогрессирования коронарного атеросклероза и развития поздних рестенозов стента.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):77–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-77-82>

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

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.

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

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, 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, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неспецифические заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, rTGF-β1 — белок трансформирующего фактора роста-β1, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1.

Рукопись получена 04.03.2019
 Рецензия получена 17.04.2019
 Принята к публикации 26.04.2019



Angiographic dynamics of coronary flow state after percutaneous coronary intervention in carriers of polymorphic RS1800470 variants of the *TGF-β1* gene

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

Aim. To study the relationship between the angiographic dynamics of the state of the coronary bed in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) due to myocardial infarction (MI) and the carriage of polymorphic rs1800470 variants of the transforming growth factor beta-1 gene (*TGF-β1*).

Material and methods. The study included 89 men with MI of the Caucasian race aged 32 to 65 years (52 [45,0-58,0]). Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted from venous blood by phenol-chloroform technique. The rs1800470 polymorphism of the *TGF-β1* gene was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) (TaqMan probes, AB 7900HT). Assessment of the severity of coronary lesions was carried out initially according to the standard coronary angiography (CAG) protocol with the calculation of the Gensini score. CAG was also conducted in the dynamics after 5-103 months (42,3±29,5 months) of the study beginning.

Results. In male carriers of the rs1800470 A allele of the *TGF-β1* gene, the mean values of the Gensini score statistically significantly increased (47,5±34,1 (CAG-1) and 64,5±35,5 (CAG-2), $p < 0,001$) in comparison with carriers of the homozygous GG rs1800470 variant of the *TGF-β1* gene (43,5±21,1 (CAG-1) and 46,2±23,2 (CAG-2), $p = 0,066$). In patients who had rs1800470 A allele of the *TGF-β1* gene, a 20%

decrease in the Gensini score was observed after 7 months ($p = 0,013$), and 30% — after 5 months ($p = 0,003$) of the initial CAG. The development of late stent restenoses in carriers of the rs1800470 A allele and the homozygous risk genotype AA of the *TGF-β1* gene was noted at an earlier date — 8 ($p = 0,047$) and 12 months ($p = 0,002$), respectively.

Conclusion. Currently, the conduct of CAG in dynamics in patients undergoing PCI is recommended as clinically indicated. The exception is the group of patients who underwent endoprosthesis replacement of the left coronary artery or have uncorrected stenosis of a different location from 3 to 12 months after PCI. The presented data show a possible predictor role of rs1800470 polymorphism of the *TGF-β1* gene in relation to the progression of coronary atherosclerosis and the development of late stent restenoses.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):77–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-77-82>

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

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received: 04.03.2019 **Revision Received:** 17.04.2019 **Accepted:** 26.04.2019

V. F. Voyno-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.

По данным Федеральной службы государственной статистики России доля сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей смертности населения существенно снизилась — с 56% (1291 тыс. из 2304 тыс. случаев) в 2005г до 47% (858 тыс. из 1824,3 тыс. случаев) в 2017г [1]. Однако, несмотря на предпринимаемые усилия в здравоохранении, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности населения России, являясь огромной общегосударственной социально-экономической проблемой [2].

Первичная и вторичная профилактика коронарной болезни сердца, основывающаяся на концепции факторов риска, является общепринятой во всем мире. Генетические детерминанты развития и прогрессирования данного заболевания активно изучаются, а вопросы их клинического использования являются предметом наиболее жарких дискуссий. Несмотря на наличие большого количества данных, научный поиск далек от разрешения большинства вопросов [3].

Белок трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (pTGF- $\beta 1$) — медиатор важнейших биологических процессов в организме человека: модуляции иммунного ответа, синтеза коллагена, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток и т.д. [4]. Вместе с тем pTGF- $\beta 1$ оказывает модулирующее влияние и на патологические процессы — миокардиальный фиброз, воспаление, неоваскуляризация и др. при различных ССЗ [5]. В частности, установлена взаимосвязь между повышением сывороточного уровня pTGF- $\beta 1$ у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), и рецидивом ишемии миокарда [6, 7].

Ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- $\beta 1$), кодирующий синтез данного белка, расположен на 19 хромосоме, содержит 7 экзонов и большое количество интронов. В настоящее время в гене идентифицировано несколько значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) — rs1800469, rs1800470, rs1800471 [8]. В ранее опубликованных работах была показана ассоциация полиморфизма rs1800470 гена TGF- $\beta 1$, расположенного в промоторной области гена (C-509T), с развитием ИБС и тяжестью коронарного атеросклероза [9, 10]. Существенным лимитирующим фактором большинства когортных исследований является одномоментный “срезовой” характер, не включающий проспективного наблюдения пациентов. В ограниченном количестве публикаций помимо

жестких конечных точек (инфаркт миокарда (ИМ), смерть и др.) содержатся результаты динамической оценки ангиографических данных.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи ангиографической динамики состояния коронарного русла у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИМ, с носительством полиморфных вариантов rs1800470 гена TGF- $\beta 1$.

Материал и методы

В исследование включено 89 мужчин, перенесших ИМ в возрасте от 32 до 65 лет и удовлетворявших следующим критериям: европеоидная раса, наличие подписанного информированного согласия, наличие результатов инициальной и повторной коронароангиографии (КАГ). Протокол одобрен Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Под передней локализацией ИМ принимались передне-перегородочный, верхушки и боковой стенки; не передней — нижний, ниже-боковой и задне-базальный.

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате AlluraXper FD10 (Philips). Помимо стандартного протокола полипроекционной КАГ, тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью индекса Gensini. Индекс Gensini рассчитывался по стандартной методике, включавшей пятнадцать сегментов коронарного русла — ствол левой коронарной артерии (ЛКА), проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий — правой коронарной артерии (ПКА), огибающей и передней нисходящей артерии, септальная, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии, ветвь тупого края и задне-нисходящая артерия. Сужению просвета коронарных артерий (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 кровоснабжения миокарда, полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. При наличии нескольких стенозов полученное количество баллов суммировалось.

Выбранный способ оценки поражения коронарного бассейна позволяет оценивать протяженность

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Возраст, Ме [Q25-Q75]	52 [45,0-58,0]
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, абс (%)	9 (10,1)
Гипертоническая болезнь, абс (%)	58 (65,2)
Курение, абс (%)	63 (70,8)
Ожирение (ИМТ >30), абс (%)	17 (19,1)
Характеристика ИМ	
ИМ с подъемом сегмента ST, абс (%)	74 (83,1)
ИМ без подъема сегмента ST, абс (%)	15 (16,9)
Передний ИМ, абс (%)	37 (41,6)
Не-передний ИМ, абс (%)	45 (50,6)
Циркулярный ИМ, абс (%)	7 (7,9)
Q-волновой ИМ, абс (%)	60 (67,4)
ИМ без зубца Q, абс (%)	29 (32,6)

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2
Характеристика ангиографических данных

Поражение коронарных артерий	КАГ-1	КАГ-2
Однососудистое, абс (%)	37 (41,6)	22 (24,8)
Двухсосудистое, абс (%)	36 (40,4)	39 (43,8)
Трехсосудистое, абс (%)	14 (15,8)	26 (29,2)
Отсутствие атеросклероза КА, абс (%)	2 (2,2)	2 (2,2)
Индекс Gensini, M±σ	46,94±32,55	61,79±34,58
Индекс Gensini, Q25-Q75	24,0-72,0	34,0-84,0
Индекс Gensini 0-40 баллов, абс (%)	50 (56,2)	30 (33,7)
Индекс Gensini 41-80 баллов, абс (%)	22 (24,7)	32 (36,0)
Индекс Gensini 81 и более баллов, абс (%)	17 (19,1)	27 (30,3)

и значимость имеющихся стенозов от 25 до 100% не только в крупных артериях, но и в ветвях 1-го и 2-го порядка, являясь интегральным показателем распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла, наиболее информативным при динамическом наблюдении [11].

Период между первой и повторной КАГ составил 42,3±29,5 мес. (от 5 до 103 мес.), при этом у подавляющего числа из них (82 из 89-92%) период между ангиографическими исследованиями превышал один год. Большинство повторных КАГ были проведены в плановом порядке — 61 (68,5%), в трети случаев в экстренном порядке по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) — 28 (31,5%). При определении индекса Gensini исключались сегменты коронарных артерий, стентированные как в ходе инициального, так повторного ЧКВ. Ангиографические данные представлены в таблице 2.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты

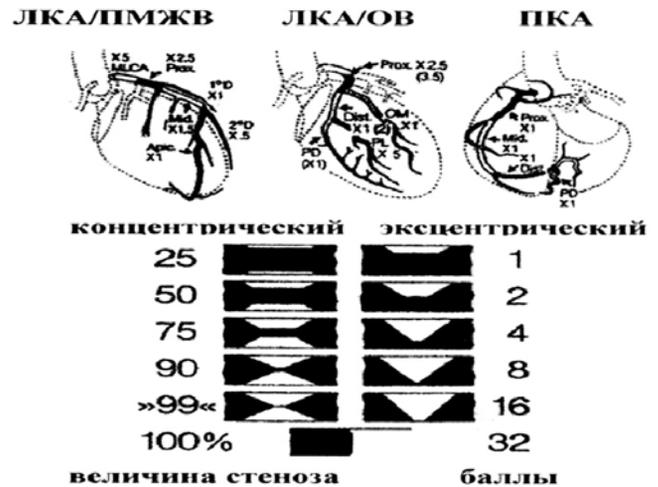


Рис. 1. Схема расчета индекса Gensini.

rs1800470 гена *TGF-β1* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (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, версии 21.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ² Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий по средним значениям Gensini двух связанных выборок проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию знаковых рангов Вилкоксона. 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 2x2 с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Динамические изменения анализировались с использованием методики выживаемости Каплана-Майера.

Результаты

У носителей рискового аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1* наблюдалась более быстрое прогрессирование коронарного атеросклероза. Так, по данным повторной КАГ у носителей аллеля А rs1800470 отмечался статистически значимый прирост среднего значения индекса Gensini (47,5±34,1 (КАГ-1) и 64,5±35,5 (КАГ-2), p<0,001) в сравнении с носителями гомозиготного варианта GG (43,5±21,1 (КАГ-1) и 46,2±23,2 (КАГ-2), p=0,066).

Таблица 3

Ассоциация полиморфных вариантов rs1800470 гена *TGF-β1* с данными коронарной ангиографии

Генотипы:	Тяжесть по Gensini 41-80 КАГ-1 (n=25)		Тяжесть по Gensini 41-80 КАГ-2 (n=32)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	3	12,0±6,5	14	43,8±8,8	0,021
AG	14	56,0±9,9	15	46,9±8,8	0,677
GG	8	32,0±9,3	3	9,4±5,2	0,070
Аллель А	17	68,0±9,3	29	90,6±5,2	0,032
Генотип GG	8	32,0±9,3	3	9,4±5,2	
ОШ; 95% ДИ	4,55; 1,06-19,50				
Генотип AA	3	12,0±6,5	14	43,8±8,8	0,009
Аллель G	22	88,0±6,5	18	56,3±8,8	
ОШ; 95% ДИ	5,70; 1,42-22,99				

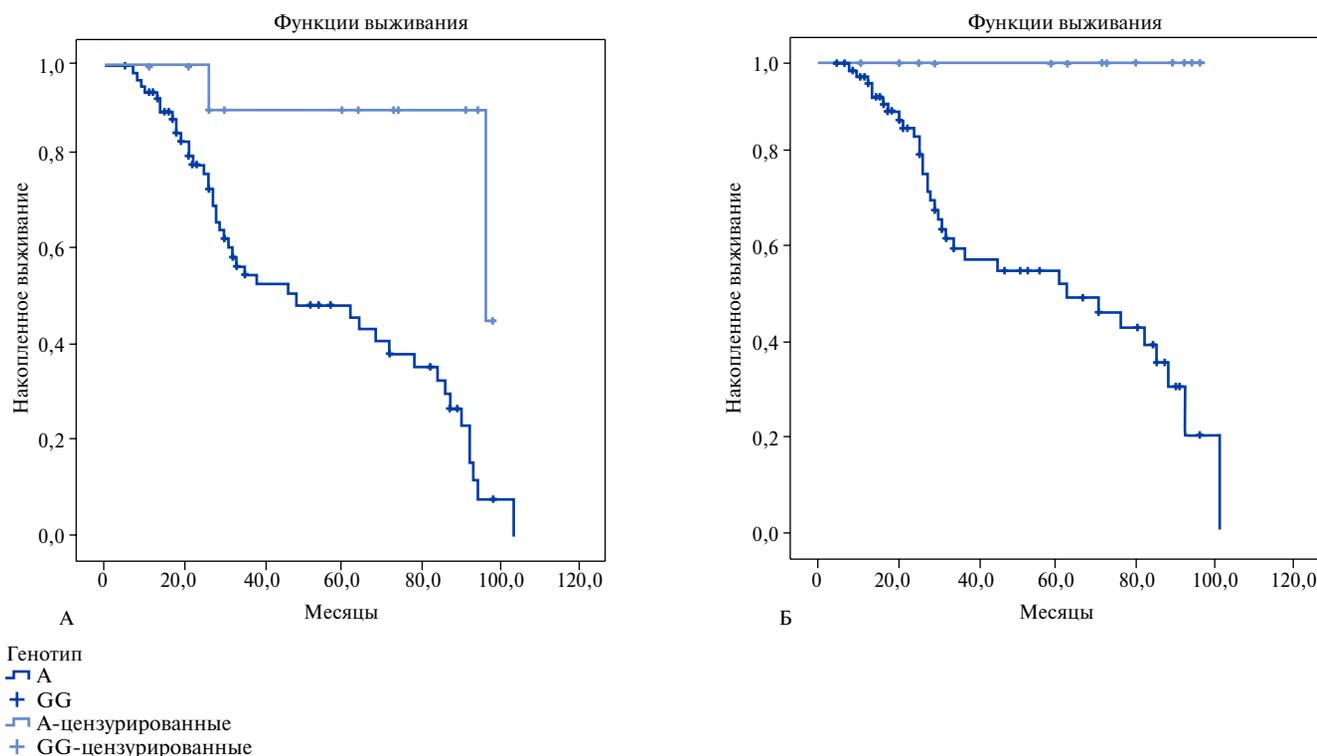


Рис. 2 (А, Б). Степень выраженности коронарного атеросклероза в динамике у носителей генотипов rs1800470 гена *TGF-β1*: А — Увеличение индекса Gensini на 20% от исходного; Б — Увеличение индекса Gensini на 30% от исходного.

У носителей генотипа GG rs1800470 ухудшение ангиографической картины коронарного атеросклероза в сравнении с исходной КАГ отмечалось менее чем у трети пациентов — 4 из 13 (30,8%), а в подгруппе больных, имевших в генотипе аллель А rs1800470, отрицательную динамику имели 59 из 76 (77,6%).

Поскольку общепринятой градации оценки выраженности коронарного атеросклероза по индексу Gensini в настоящее время нет, нами было проведено разделение на группы по степени тяжести индекса Gensini на основании полученного распределения результатов. Так, тяжелым поражением КА принималось значение индекса Gensini >80 баллов (верхний квартиль Q_{75} был равен 72 балла (КАГ-1) и 84 балла

(КАГ-2)). Меньшие значения индекса были разделены в равных пропорциях на умеренную (41-80 баллов) и легкую (0-40 баллов) группы.

Наибольший интерес представлял анализ умеренного риска (значение индекса Gensini 41-80 баллов). По результатам повторной КАГ в этой группе пациентов доля носителей рискованного аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1* увеличилась с 68,0% исходно до 90,6% ($p=0,032$, ОШ=4,55 (95% ДИ: 1,06-19,50)); носителей гомозиготного генотипа AA rs1800470 гена *TGF-β1* — с 12,0% до 43,8% ($p=0,009$, ОШ=5,70 (95% ДИ: 1,42-22,99)) при общем количестве группы изменившимся с 22 до 32 больных. Очевидно, что определенное количество пациентов имели изначально минималь-

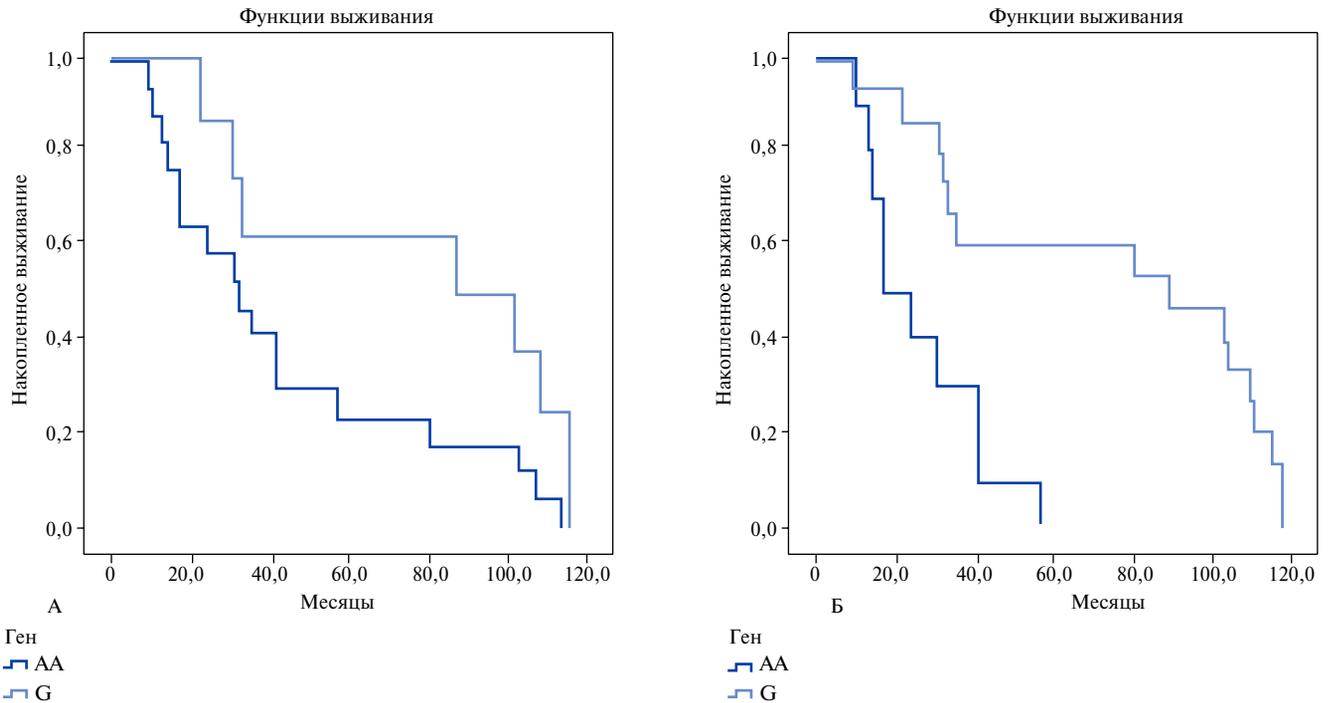


Рис. 3 (А, Б). Динамика рестеноза стента у носителей генотипов rs1800470 гена *TGF-β1*: А — аллель A/GG; Б — аллель G/AA.

ное атеросклеротическое поражение коронарного русла с индексом Gensini до 40 баллов. Данные представлены в таблице 3.

В двух других группах, совершенно ожидаемо, статистически значимых изменений выявлено не было. Количество пациентов, имевших исходно значения индекса Gensini до 40 баллов, уменьшилось на 40% — с 50 до 30 человек за счет перехода в более “тяжелые” группы. Больным, изначально имевшим высокие значения индекса Gensini (>80 баллов), чаще проводилось эндопротезирование КА, а, соответственно, большее количество сегментов не было учтено при расчете индекса Gensini. Среднее количество исключенных сегментов КА составило 0,9 на одного пациента легкой группы (Gensini 0-40 баллов), а в умеренной (Gensini 41-80 баллов) и тяжелой (Gensini >80 баллов) группах — 1,5 и 2,5, соответственно. В том числе проксимальных сегментов, привносящих наибольший вклад в итоговое значение индекса — 0,3/0,67/0,78 на пациента в соответствующих группах.

Оценка скорости прогрессирования атеросклероза КА произведена с помощью функции выживаемости Каплан-Майер, под которой было принято увеличение индекса Gensini на 20% и 30% от исходного значения. На рисунке 2 наглядно отражено значительное более быстрое ухудшение состояния коронарного русла у носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* в сравнении с пациентами, имевшими гаплотип GG ($p=0,002$). Различия достигали статистической значимости после 7 мес. от исходной КАГ ($p=0,013$). Увеличения индекса Gensini на 30% от исходного не отмечено ни у одного

из носителей генотипа GG rs1800470 гена *TGF-β1*. Чем, по-видимому, были обусловлены статистически значимые различия в еще более ранние сроки — через 5 мес. от исходной КАГ ($p=0,003$) (рис. 2).

В ходе интервенционной реваскуляризации по поводу инициального ИМ 87 из 89 пациентов в общей сложности было установлено 122 стента (27 стентов с лекарственным покрытием — 22,1%, и 95 голометаллических стентов — 77,9%), оценка состояния которых была альтернативной задачей нашего исследования. У 25 пациентов (28%) за период наблюдения были выявлены поздние рестенозы стента, за которые принималось сужение просвета стента на 50% и более. Среди носителей различных генотипов rs1800470 гена *TGF-β1* распределение было относительно равномерным: гомозиготный генотип AA — 10 пациентов (40%), генотип AG — 7 (28%), генотип GG — 8 (32%). При анализе функции выживаемости Каплан-Майер отмечалось более быстрое развитие рестеноза стента у носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* ($p=0,047$) и гомозиготного генотипа риска AA rs1800470 гена *TGF-β1* — через 8 мес. ($p=0,047$) и 12 мес. ($p=0,002$), соответственно (рис. 3).

Обсуждение

Имеющиеся в литературе результаты исследований, посвященных данному вопросу, свидетельствуют об имеющейся ассоциации полиморфизмов rs1800470 гена *TGF-β1* с различной патологией сосудистого бассейна сердца. Так, в работе Fragoso JM, et al. (2015)

в Мексике была продемонстрирована ассоциация аллеля риска А rs1800470 гена *TGF-β1* с развитием рестеноза стента у 244 больных ОКС (ОШ=2,06 (95% ДИ: 1,03-4), p=0,030) [12]. В европейской популяции было проведено подобное исследование Osadnik T, et al. (2016) у 265 больных стабильной ИБС, перенесших имплантацию металлического стента. Поздние рестенозы значительно реже наблюдались у носителей генотипа AA rs1800470 гена *TGF-β1* по сравнению с пациентами, имевшими в генотипе аллель G (ОШ=2,27 (95% ДИ: 1,06-4,87), p=0,030) [13]. В обеих работах авторами предлагается использование генотипа *TGF-β1* в стратификации риска развития рестеноза после стентирования КА. Однако данные диаметрально противоположны. В качестве возможных объяснений могут быть использованы различия в изучаемых когортах больных — в первом приведенном исследовании были больные ОКС, а во втором стабильной ИБС; характеристикой имплантируемых стентов — в первом исследовании использовались различные стенты, во втором только металлические; очевидны различия в этнической принадлежности участников исследований.

Полученные нами данные совпадают с полученными Fragoso JM, et al. (2015) на фактически той же когорте пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ОКС, об ассоциации аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1* с раз-

витием поздних рестенозов стента. Более того, у лиц, имевших в генотипе аллель риска А rs1800470 гена *TGF-β1*, более быстрыми темпами прогрессировал коронарный атеросклероз, различия были статистически значимыми начиная с 7 мес. и в дальнейшем весь период наблюдения.

Заключение

Текущие рекомендации регламентируют проведение КАГ в динамике больным, подвергшимся ЧКВ или АКШ, при наличии клинических показаний. Плановый ангиографический контроль через 3-12 мес. после ЧКВ показан только пациентам после эндопротезирования ствола ЛКА или имеющим сохранившиеся некорректированные стенозы [14, 15]. Представленные данные свидетельствуют о возможной предикторной роли полиморфизма rs1800470 гена *TGF-β1* в отношении прогрессирования коронарного атеросклероза и развития поздних рестенозов стента. Проведенное исследование заслуживает внимания, а предложенное практическое применение несомненно требует подтверждения в больших когортах.

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

Литература/References

- Surinov AE, Baranov EF, Bezborodova TS, et al. Russian Statistical Yearbook 2017: Stat.book/Rosstat. R76 M., 2017. 686 p. (In Russ.) Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др. Российский статистический ежегодник. 2017: Стат.об./Росстат. Р76 М., 2017. 686 с. www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/Main.htm.
- Kontsevaya AV, Drapkina OM. Economics of noncommunicable diseases prevention. The Russian Journal of Preventive medicine. 2018;21(2):4-10. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М. Экономика профилактики неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2018;21(2):4-10.
- Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. Rus J Cardiol. 2018;(7):60-6. (In Russ.) Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-60-66.
- Moskalev AV, Rudoy AS, Archel 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., Арчел 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. doi:10.5603/EP.2013.0022.
- 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.
- 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. PLoS One. 2012;7(5):e37878. doi:10.1371/journal.pone.0037878. Epub 2012 May 25.
- Brusentsov DA, Nikulina SY, Shesternya PA, Chernova AA. Association of RS1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor β1 (TGF-β1) gene with the severity of coronary atherosclerosis. Russ J Cardiol. 2018;(10):43-7. (In Russ.) Брусенцов Д.А., Никулина С.Ю., Шестерня П.А., Чернова А.А. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) с тяжестью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):43-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-43-47.
- Yang M, Tang L, Zhu H. Polymorphisms of TGFβ-1 and TGFβR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. Clinical Biochemistry. 2016;49(12): 873-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022. Epub 2016 May 24.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. Rus J Cardiol. 2014;(6):24-9. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;(6):24-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-24-29.
- 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. Exp Mol Pathol. 2015 Feb;98(1):13-7. doi:10.1016/j.yexmp.2014.11.007. Epub 2014 Nov 13.
- 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. PLoS One. 2016 Mar 1;11(3):e0150500. doi:10.1371/journal.pone.0150500. eCollection 2016.
- Lupanov VP. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;1(22):15-21. (In Russ.) Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;1(22):15-21.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.