

## КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.148.56>РОЛЬ *RS1800470* ГЕНА *TGF- $\beta$ 1* В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Обзор

Брусенцов Д.А.<sup>1,\*</sup>, Шестерня П.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-7618-4884;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8652-1410;<sup>1,2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (dr.d\_89[at]mail.ru)

**Аннотация**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является существенной проблемой современной медицины во всем мире. В результате бурной научной деятельности развивается понимание генетической архитектуры данной патологии, открывая перспективы использования новых предикторов для еще более эффективной профилактики, диагностики и лечения заболевания. За последние три десятка лет в этой области был достигнут значительный прогресс, инструментами которого являются полногеномные исследования, мета-анализы и шкалы оценки генетического риска ИБС. Было идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов (ОМП), ассоциированных с повышенным риском развития ИБС. При этом далеко не все механизмы реализации их патологического действия известны на данный момент. Большое значение в развитии ИБС имеет воспалительный процесс, возникающий в коронарных артериях (КА). Одним из важных медиаторов воспаления является белок трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (*p-TGF $\beta$ 1*), кодирующийся одноименным геном. Одним из значимых ОМП гена *TGF- $\beta$ 1* является *rs1800470*. В нашем обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день результаты научного поиска.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, генетика, ген трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1.

**THE ROLE OF THE *TGF- $\beta$ 1* GENE *RS1800470* IN THE DEVELOPMENT OF ISCHAEMIC HEART DISEASE (A LITERATURE REVIEW)**

Review article

Brusentsov D.A.<sup>1,\*</sup>, Shesternya P.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-7618-4884;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8652-1410;<sup>1,2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

\* Corresponding author (dr.d\_89[at]mail.ru)

**Abstract**

Coronary heart disease (CHD) is a significant problem of modern medicine worldwide. As a result of rapid scientific activity, the understanding of the genetic architecture of this pathology is evolving, opening up prospects for the use of new predictors for even more effective prevention, diagnosis and treatment of the disease. Significant progress has been made in this field over the last three decades, with tools such as genome-wide studies, meta-analyses and CHD genetic risk assessment scales. Many single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with increased risk of IHD have been identified. At the same time, not all mechanisms of their pathological effect are known at the moment. Inflammatory process occurring in coronary arteries (CA) is of great importance in IHD development. One of the important mediators of inflammation is the protein of transforming growth factor- $\beta$ 1 (*p-TGF $\beta$ 1*) encoded by the gene of the same name. One of the significant SNPs of the *TGF- $\beta$ 1* gene is *rs1800470*. Our review presents the currently available results of the scientific search.

**Keywords:** cardiovascular diseases, coronary heart disease, coronary atherosclerosis, genetics, transforming growth factor- $\beta$ 1 gene.

**Введение**

Львиную долю в общей структуре смертности по всему миру составляют сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом лидирующую позицию среди всех ССЗ неизменно занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данная патология влечет за собой значительный социально-экономический ущерб для государства [1], [2].

В современных условиях значимость первичной профилактики ИБС для отечественной медицины отмечается на самом высоком уровне и находит свое отражение в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) [3]. Базой для профилактики ИБС, безусловно, является концепции о факторах риска (ФР). Значение наследственности в увеличении риска развития ИБС не подлежит сомнению, а активный научный поиск генетических детерминант и их возможного практического использования непрерывно продолжается [4], [5].

**Основная часть**

Роль белков-цитокинов в развитии атеросклероза коронарных артерий (КА) и, как следствие, в прогрессировании ИБС также представляет определенный научный интерес. Одним из представителей данной группы является белок трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1, представляющий собой полифункциональный пептид (молекулярная масса 25

кДа), изначально обнаруженный в тромбоцитах человека. Зрелые формы данного пептида состоят из 112 аминокислотных остатков и включают от шести до девяти остатков цистеина, образующих прочные внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи. Семейство TGF-бета, помимо белка трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ , насчитывает более 40 различных представителей, объединенных в подсемейства [6].

Белок трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (*pTGF- $\beta 1$* ) является медиатором множества биологически значимых процессов в организме человека, таких как стимуляция иммунного ответа, клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток и т.д. [7]. Кроме того, *pTGF- $\beta 1$*  оказывает непосредственное влияние и на различные патологические процессы – миокардиальный фиброз, воспаление, неоваскуляризация при различных ССЗ [8]. *pTGF- $\beta 1$*  может секретироваться несколькими типами клеток, такими как мононуклеарные клетки периферической крови, эндотелиальные клетки, макрофаги, тромбоциты, гладкомышечные клетки сосудов, миофибробласты и почечные клетки [9]. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь между повышением уровня *pTGF- $\beta 1$*  у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и рецидивом ишемии миокарда [10], [11]. Также белки семейства *TGF- $\beta$*  играют ключевую роль в развитии фиброза миокарда и ремоделировании сердца [12].

Стоит отметить также, что уровни сывороточных цитокинов чаще всего различаются в разных популяциях и их роль в определении ИБС лимитирована [13], [14]. Тот факт, что уровни *p-TGF $\beta 1$*  в периферической крови генетически детерминированы и зависят от прочих механизмов наследования, вызывает путаницу в отношении его независимой роли при ИБС.

Ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (*TGF- $\beta 1$* ), кодирующий образование *pTGF- $\beta 1$* , локализован на 19 хромосоме и содержит 7 экзонов и значительное количество интронов. На данный момент в гене установлено несколько значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) – *rs1800468*, *rs1800469*, *rs1800470*, *rs1800471*. Эти полиморфизмы ассоциированы с такими патологиями как злокачественные новообразования различной локализации, ССЗ, воспалительные заболевания и пр. и поэтому могут быть применимы в качестве биомаркеров восприимчивости [15].

Одним из наиболее изученных генетических вариантов *TGF- $\beta 1$*  является расположенный в промоторной области гена полиморфизм *rs1800470* — замена пролина на лейцин в кодоне 10 (Pro10Leu) белка [16], [17]. По результатам ранее опубликованных работ была установлена ассоциация ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  с развитием ССЗ, в частности, с ИБС и инфарктом головного мозга [18], [19]. Также имеются данные о влиянии ОНП гена *TGF- $\beta 1$*  на отдаленный прогноз у пациентов после трансплантации сердца в виде развития различных послеоперационных осложнений, в том числе поражения КА пересаженного сердца, развития миокардиального фиброза и отторжения трансплантата [20], [21].

Однако в представленных за последнее время данных нет строгого единства. Так, в проведенном в 2006 году исследовании W. Koch и соавт. показали ассоциацию ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  с развитием инфаркта миокарда (ИМ) только для мужчин независимо от возраста и наличия традиционных ФР, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение и сахарный диабет (СД) [22]. Позднее в работе китайских исследователей, включавшей 605 человек, 502 из которых имели признаки коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии (КАГ), данные подтвердились. По результатам авторов исследования аллель риска А ОНП *rs1800470* был ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин, у которых статистически более часто отмечалось поражение двух или трех КА и, как следствие, значительно выше было значение индекса Gensini, который был выбран авторами как интегральный показатель степени тяжести коронарного атеросклероза [23].

В результате проведенного в 2012 году исследования различных ОНП гена *TGF- $\beta 1$*  было выявлено, что гетерозиготный вариант ОНП *rs1800470*, более чем в 2 раза увеличивал риск развития ИБС и ИМ в сравнении с гомозиготными генотипами у пациентов обоих полов с ревматоидным артритом и являлся независимым фактором наряду с курением. При этом сочетание носительства гетерозиготного генотипа *rs1800470* и наличие курения усиливали эффект друг друга [24]. Однако позднее другой группой авторов в исследовании, проведенном в той же китайской популяции, не было получено убедительных данных за ассоциацию *rs1800470* с развитием ИБС. В результате исследователи пришли к выводу о том, что промотерная роль трех других ОНП *rs1800468*, *rs1800469* и *rs1800471* в развитии ИБС является более обоснованной [25].

Данные об отсутствии влияния ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  на развитие ИБС были продемонстрированы в проведенном совсем недавно исследовании, целью которого было выявление возможной ассоциации ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  с развитием нестабильной стенокардии. Не было статистически значимых различий между пациентами с нестабильной стенокардией и контрольной группой. В исследование было включено 232 пациента с нестабильной стенокардией, диагноз которой устанавливался на основании типичной клинической картины и подтверждения значительного стеноза просвета КА (>70%) при КАГ [26].

Неоднородность представленных данных, видимо, объясняется характером когортных исследований, где существенным ограничивающим моментом являлся единовременный «срезовой» характер, не учитывающий проспективного наблюдения пациентов.

Лишь в ограниченном количестве научных работ, помимо жестких конечных точек, таких как ИМ и летальный исход, содержатся результаты динамического контроля данных ангиографии, однако и здесь нет единства взглядов. Например, в работе мексиканских ученых от 2015 года была показана связь аллеля А *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  с развитием рестеноза стента у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (ОШ=2,06 [95% ДИ: 1,03–4],  $p=0,030$ ) [27]. Однако, в то же время в европейской популяции было проведено подобное исследование Osadnik T. и соавт. (2016) у 265 больных стабильной ИБС, подвергшихся имплантации металлического стента. Поздние рестенозы достоверно реже отмечались у пациентов-носителей гомозиготного генотипа по аллелю А *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  в сравнении с носителями аллеля G (ОШ=2,27 [95% ДИ: 1,06–4,87],  $p=0,030$ ) [28]. Авторами обоих исследований было предложено использование ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  в стратификации риска развития рестеноза после

стентирования КА. При этом результаты представленных выше исследований носят противоречивый характер. В данном случае, главными причинами этого могут выступать следующие: различия в изучаемых когортах больных – больные ОКС и стабильной ИБС; тип имплантируемых стентов – различные стенты и только металлические; очевидность различия в этнической принадлежности участников исследований. Стоит также отметить, что авторами обоих исследований не уделялось внимания оценке статуса коронарного русла, не подвергнувшегося вмешательству.

Наконец, в проведенном в 2023 году исследовании группой ученых была предпринята попытка обобщения общемировых данных по влиянию ОНП гена *TGF-β1* на развитие ИБС. По результатам работы отмечается важная роль ОНП *rs1800470* в развитии ИБС и высказывается мнение о необходимости продолжения подобного рода исследований, дающих более полное представление о природе заболевания.

### Заключение

ИБС обусловлена снижением проницаемости КА вследствие атеросклеротического и тромботического поражения, а также продолжающимся воспалением в коронарном русле. В последние десятилетия появилось множество исследований, подтверждающих роль генетического аспекта в развитии ИБС, как самостоятельного фактора риска. Особо выделяются гены, влияющие на липидный и углеводный обмен, регулирующие функцию эндотелия и гладких мышц сосудов, влияющие на систему свертывания крови или влияющие на иммунную систему. Несомненно, большое значение в развитии ИБС имеет воспалительный процесс, возникающий в КА. Одним из известных медиаторов воспаления является *p-TGFβ1*, который играет важную роль в процессах, приводящих к ИБС. Среди них стимуляция хемотаксиса макрофагов и фибробластов, а также увеличение синтеза внеклеточного матрикса. Предыдущие исследования показали, что ОНП *rs1800470* гена *TGFβ1* связан с риском развития различных форм ИБС. Несомненно, что реализация наследственной отягощенности, как ФР развития ИБС, во многом обусловлена воздействием окружающей среды. Развитие заболевания является результатом целого комплекса факторов, действующих на организм индивидуума извне. Ввиду чего при проведении исследований генетического субстрата ИБС в дальнейшем стоит учитывать ассоциацию с традиционными ФР. В противном случае невозможно провести адекватную оценку генетического риска, присущего конкретному человеку. Очевидно, что подобное разнообразие новой информации открывает множество возможностей для научного поиска.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Оганов Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 4. — С. 4–9.
2. Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2018. — № 14(2). — С. 156–166.
3. Бойцов С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018 — № 6. — С. 7–122.
4. Шляхто Е.В. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е.В. Шляхто, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018. — № 7. — С. 60–66.
5. Гриценко О.В. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы) / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, А.В. Понасенко [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2022. — № 37(3). — С. 56–64.
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — Санкт-Петербург : Фолиант. — 2008. — 552 с.
7. Москалев А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза / А.В. Москалев, А.С. Рудой, А.В. Апчел // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2017. — Т. 1. — № 57. — С. 205–209.
8. Kajdaniuk D. Transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) in physiology and pathology / D. Kajdaniuk, B. Marek, H. Borgiel-Marek [et al.] // Endokrynol Pol. — 2013. — Vol. 64. — № 5. — P. 384–96.
9. Pardali E. Signaling by members of the TGF-beta family in vascular morphogenesis and disease / E. Pardali, M.J. Goumans // Trends Cell Biol. — 2010. — № 20. — P. 556–567.
10. Шкорик Е.В. Оценка роли трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Е.В. Шкорик, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т. 7. — № 3. — С. 604–609.
11. Корженевская К.В. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / К.В. Корженевская, Н.А. Гавришева, А.В. Панов [и др.] // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 12. — № 6. — С. 521–528.

12. Bujak M. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling / M. Bujak, N.G. Frangogiannis // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — № 74. — P. 184–195.
13. Wang S. Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) Appears to Promote Coronary Artery Disease by Upregulating Sphingosine Kinase 1 (SPHK1) and Further Upregulating Its Downstream TIMP-1 / S. Wang, Q. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2018. — № 24. — P. 7322–7328.
14. Ser Ö.S. The comparison of serum TGF-beta levels and associated polymorphisms in patients with coronary artery ectasia and normal coronary artery / Ö.S. Ser, G. Çetinkal, O. Kiliçarslan [et al.] // *Egypt. Heart J.* — 2021. — № 73. — P. 32.
15. Martelossi Cebinelli G.C. TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: a review / G.C. Martelossi Cebinelli, K. Paiva Trugilo, S. Badaró Garcia // *Eur. Cytokine Netw.* — 2016. — Vol. 27. — № 4. — P. 81–89.
16. Stadlober N.P. TGFB1 +869 T > C (rs1800470) variant is independently associated with susceptibility, laboratory activity, and TGF- $\beta$ 1 in patients with systemic lupus erythematosus / N.P. Stadlober, T. Flauzino [et al.] // *Santos Autoimmunity.* — 2021. — № 54. — P. 569–575.
17. Tao H. The Haplotype of the TGF $\beta$ 1 Gene Associated with Cerebral Infarction in Chinese / H. Tao, G. Chen, G. Cheng // *Canadian Journal of Neurological Sciences.* — 2012. — Vol. 39. — № 5. — P. 626–631.
18. Kumar P. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study / P. Kumar, M. Shubham [et al.] // *Annals of Indian Academy of Neurology.* — 2017. — Vol. 20. — P. 5–12.
19. Setten J. Non-HLA Genetic Factors and Their Influence on Heart Transplant Outcomes: A Systematic Review / J. Setten, E.G. Warmerdam, O.Q. Groot [et al.] // *Transplant. Direct.* — 2019. — V. 5. — № 2. — P. 422.
20. Гичкун О.Е. Полиморфизм rs1800470 гена TGFB1 связан с фиброзом миокарда у реципиентов сердца / О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко, Р.М. Курабекова [и др.] // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* — 2021. — Т. 13. — № 4. — С. 42–46.
21. Koch W. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease / W. Koch, P. Hoppmann // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2006. — Vol. 26. — № 5. — P. 1114–1119.
22. Yang M. Polymorphisms of TGF $\beta$ -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population / M. Yang, L. Tang, H. Zhu // *Clinical Biochemistry.* — 2016. — Vol. 49. — № 12. — P. 873–878.
23. Chen Y. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFB1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / Y. Chen, P.T. Dawes, J.C. Packham [et al.] // *Arthritis Res Ther.* — 2012. — Vol. 14. — № 2. — P. 81.
24. Xu J. Association of 5 Well-Defined Polymorphisms in the Gene Encoding Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 With Coronary Artery Disease Among Chinese Patients With Hypertension / J. Xu, Y. Xiaohong, H. Changfu [et al.] // *Angiology.* — 2015. — Vol. 66. — P. 652–658.
25. Malinowski D. TGF- $\beta$ 1 and TGF $\beta$ 2 Gene Polymorphisms in Patients with Unstable Angina / D. Malinowski, K. Safranow, A. Pawlik // *Biomedicines.* — 2023. — Vol. 11. — № 1. — P. 155.
26. Fragoso J.M. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients / J. M. Fragoso, J. Zuñiga-Ramos, M. Arellano-González [et al.] // *Experimental and Molecular Pathology.* — 2015. — Vol. 98. — P. 13–17.
27. Osadnik T. 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 / T. Osadnik, J. K. Strzelczyk, R. Regula [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11.
28. Malinowski D. Genetic Risk Factors Related to Coronary Artery Disease and Role of Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphisms / D. Malinowski, O. Bochniak, K. Luterek-Puszyńska [et al.] // *Genes.* — 2023. — Vol. 14. — P. 1425.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Oganov R.G. Jekonomicheskij ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii [Economic Damage from Cardiovascular Disease in the Russian Federation] / R.G. Oganov, A.V. Koncevaja, A.M. Kalinina // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* — 2011. — № 4. — P. 4–9. [in Russian]
2. Koncevaja A.V. Jekonomicheskij ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii v 2016 [Economic Damage from Cardiovascular Disease in the Russian Federation in 2016] / A.V. Koncevaja, O.M. Drapkina, Ju.A. Balanova [et al.] // *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* — 2018. — №14(2). — P. 156–166. [in Russian]
3. Bojcov S.A. Kardiovaskuljarnaja profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular Prevention 2017. Russian National Guidelines] / S.A. Bojcov, N.V. Pogosova, M.G. Bubnova [et al.] // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* — 2018 — № 6. — P. 7–122. [in Russian]
4. Shljahto E.V. Prediktory neblagoprijatnogo techenija ishemičeskoj bolezni serdca: rezul'taty dinamicheskogo nabljudenija [Predictors of the Adverse Course of Coronary Heart Disease: Results of a Follow-up Study] / E.V. Shljahto, E.G. Sergeeva, O.A. Berkovich [et al.] // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* — 2018. — № 7. — P. 60–66. [in Russian]
5. Gricenko O.V. Nekotory'e molekulyarno-geneticheskie faktory` riska fibroza miokarda (obzor literatury`) [Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (literature review)] / O.V. Gricenko, G.A. Chumakova, A.V. Ponasenko [et al.] // *Sibirskij zhurnal kliničeskoj i e`ksperimental`noj mediciny [Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine].* — 2022. — № 37(3). — P. 56–64.
6. Ketlinskij S.A. Citokiny` [Cytokines] / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. — St.Petersburg : Foliant. — 2008. — 552 p. [in Russian]

7. Moskalev A.V. *Xarakteristika otdel'ny`x immunologicheskix aspektov aterogeneza* [Characteristics of individual immunological aspects of atherogenesis] / A.V. Moskalev, A.S. Rudoj, A.V. Apchel // *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2017. — Vol. 1. — № 57. — P. 205–209. [in Russian]
8. Kajdaniuk D. *Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) in physiology and pathology* / D. Kajdaniuk, B. Marek, H. Borgiel-Marek [et al.] // *Endokrynol Pol.* — 2013. — Vol. 64. — № 5. — P. 384–96.
9. Pardali E. *Signaling by members of the TGF-beta family in vascular morphogenesis and disease* / E. Pardali, M.J. Goumans // *Trends Cell Biol.* — 2010. — № 20. — P. 556–567.
10. Shkorik E.V. *Ocenka roli transformiruyushhego faktora rosta  $\beta$ 1 v razvitií oslozhnenij u pacientov s ishemicheskoj bolezn`yu serdca posle aortokoronarnogo shuntirovaniya* [Evaluation of the role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in the development of complications in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting] / E.V. Shkorik, E.V. Markelova, A.A. Silaev [et al.] // *Fundamental'ny`e issledovaniya* [Fundamental research]. — 2014. — Vol. 7. — № 3. — P. 604–609. [in Russian]
11. Korzhenevskaya K.V. *Transformiruyushhij faktor rosta- $\beta$ 1 pri razlichnom klinicheskom techenii ishemicheskoj bolezní serdca posle operacii koronarnogo shuntirovaniya* [Transforming growth factor- $\beta$ 1 in different clinical courses of ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting] / K.V. Korzhenevskaya, N.A. Gavrisheva, A.V. Panov [et al.] // *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. — 2010. — Vol. 12. — № 6. — P. 521–528. [in Russian]
12. Bujak M. *The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling* / M. Bujak, N.G. Frangiannis // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — № 74. — P. 184–195.
13. Wang S. *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) Appears to Promote Coronary Artery Disease by Upregulating Sphingosine Kinase 1 (SPHK1) and Further Upregulating Its Downstream TIMP-1* / S. Wang, Q. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2018. — № 24. — P. 7322–7328.
14. Ser Ö.S. *The comparison of serum TGF-beta levels and associated polymorphisms in patients with coronary artery ectasia and normal coronary artery* / Ö.S. Ser, G. Çetinkal, O. Kiliçarslan [et al.] // *Egypt. Heart J.* — 2021. — № 73. — P. 32.
15. Martelossi Cebinelli G.C. *TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: a review* / G.C. Martelossi Cebinelli, K. Paiva Trugilo, S. Badaró Garcia // *Eur. Cytokine Netw.* — 2016. — Vol. 27. — № 4. — P. 81–89.
16. Stadlober N.P. *TGFB1 +869 T > C (rs1800470) variant is independently associated with susceptibility, laboratory activity, and TGF- $\beta$ 1 in patients with systemic lupus erythematosus* / N.P. Stadlober, T. Flauzino [et al.] // *Santos Autoimmunity.* — 2021. — № 54. — P. 569–575.
17. Tao H. *The Haplotype of the TGF $\beta$ 1 Gene Associated with Cerebral Infarction in Chinese* / H. Tao, G. Chen, G. Cheng // *Canadian Journal of Neurological Sciences.* — 2012. — Vol. 39. — № 5. — P. 626–631.
18. Kumar P. *Transforming growth factor- $\beta$ 1 (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study* / P. Kumar, M. Shubham [et al.] // *Annals of Indian Academy of Neurology.* — 2017. — Vol. 20. — P. 5–12.
19. Setten J. *Non-HLA Genetic Factors and Their Influence on Heart Transplant Outcomes: A Systematic Review* / J. Setten, E.G. Warmerdam, O.Q. Groot [et al.] // *Transplant. Direct.* — 2019. — V. 5. — № 2. — P. 422.
20. Gichkun O. E. *Polimorfizm rs1800470 gena TGFB1 svyazan s fibrozom miokarda u recipientov serdca* [TGFB1 gene rs1800470 polymorphism is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients] / O.E. Gichkun, O.P. Shevchenko, R.M. Kurabekova [et al.] // *Acta Naturae (russkoyazy`chnaya versiya)* [Acta Naturae (Russian version)]. — 2021. — Vol. 13. — № 4. — P. 42–46. [in Russian]
21. Koch W. *Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease* / W. Koch, P. Hoppmann // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2006. — Vol. 26. — № 5. — P. 1114–1119.
22. Yang M. *Polymorphisms of TGF $\beta$ -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population* / M. Yang, L. Tang, H. Zhu // *Clinical Biochemistry.* — 2016. — Vol. 49. — № 12. — P. 873–878.
23. Chen Y. *Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFB1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study* / Y. Chen, P.T. Dawes, J.C. Packham [et al.] // *Arthritis Res Ther.* — 2012. — Vol. 14. — № 2. — P. 81.
24. Xu J. *Association of 5 Well-Defined Polymorphisms in the Gene Encoding Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 With Coronary Artery Disease Among Chinese Patients With Hypertension* / J. Xu, Y. Xiaohong, H. Changfu [et al.] // *Angiology.* — 2015. — Vol. 66. — P. 652–658.
25. Malinowski D. *TGF- $\beta$ 1 and TGF $\beta$ R2 Gene Polymorphisms in Patients with Unstable Angina* / D. Malinowski, K. Safranow, A. Pawlik // *Biomedicines.* — 2023. — Vol. 11. — № 1. — P. 155.
26. Fragoso J.M. *The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients* / J. M. Fragoso, J. Zuñiga-Ramos, M. Arellano-González [et al.] // *Experimental and Molecular Pathology.* — 2015. — Vol. 98. — P. 13–17.
27. Osadnik T. *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* / T. Osadnik, J. K. Strzelczyk, R. Regula [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11.
28. Malinowski D. *Genetic Risk Factors Related to Coronary Artery Disease and Role of Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphisms* / D. Malinowski, O. Bochniak, K. Luterek-Puszyńska [et al.] // *Genes.* — 2023. — Vol. 14. — P. 1425.