

УДК 612.017;616.24-002;616.12-005.4-089.819

ОЦЕНКА РОЛИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В1 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹Шкорик Е.В., ¹Маркелова Е.В., ²Силаев А.А., ¹Турмова Е.П., ¹Шелленберг П.В.

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Владивосток, e-mail: lytkina.elena@inbox.ru;

²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Иркутск, e-mail: silaevaa@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи уровня трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1) и осложнений у 47 пациентов обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Группу сравнения составили 13 здоровых добровольцев. Определение концентрации ТФР- β 1 проводили иммуноферментным методом (R&D Systems, USA). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью критерия Стьюдента. Обнаруженная ассоциация позволяет рассматривать высокий уровень ТФР- β 1 одним из факторов риска развития или возобновления симптоматики ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда. Полученные данные, связанные с более высоким уровнем экспрессии ТФР- β 1, могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина. Повышенное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. Нельзя исключить дефицит ТФР- β 1, вызванный снижением его продукции после воспаления и иммунной травмы и повышение его уровня в клетках сосудов после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста, аортокоронарное шунтирование (АКШ), ишемия

PARTICIPATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1 IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BEFORE AND AFTER CORONARY BYPASS

¹Shkorik E.V., ¹Markelova E.V., ²Silae A.A., ¹Turmov E.P., ¹Shellenberg P.V.

¹Pacific state medical University of the Ministry of health of Russia,

Vladivostok, e-mail: lytkina.elena@inbox.ru;

²Irkutsk state medical University of the Ministry of health of Russia, Irkutsk, e-mail: silaevaa@mail.ru

The analysis of the relationship between the transforming growth factor β 1 (TGF-1) and complications of 47 patients of both sexes with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass grafting (CABG). The comparison group consisted of 13 healthy volunteers. Determination of the concentration of TGF-1 was performed by ELISA (R&D Systems, USA). Statistical data processing was performed using student's criterion. Detected Association allows to consider the high level of TGF-1 risk factor for the development or renewal of symptoms of disease after surgical myocardial revascularization. The obtained data associated with a higher level of expression of TGF- β 1 may indicate the dominance of lipids functions of this cytokine. Elevated levels of this factor in the later stages after surgery reflects the extent of infarction and vascular remodeling. We can not exclude the deficit TGF- β 1, caused by reduction of its production after inflammation and immune injury and increase its level in vascular cells after surgical trauma during the healing and ongoing atherosclerotic changes.

Keywords: transforming growth factor, coronary artery bypass grafting (CABG), ischemia

Представители семейства трансформирующих ростовых факторов бета (ТФР- β) впервые были описаны в 1978 г., а выделены из тромбоцитов и охарактеризованы немногим более 15 лет назад [1]. Источниками ТФР- β являются преимущественно макрофаги и моноциты, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации [14]. Три изоформы ТФР- β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает ТФР- β 1, поэтому именно эта изоформа представляет наибольший интерес для исследования. ТФР- β обычно секретируется в биологически неактивной форме, называемой латентным ТФР- β , который не

способен взаимодействовать с соответствующим рецептором [8]. В ответ на гемодинамическую перегрузку и ишемию миокарда кардиомиоциты синтезируют и секретируют ТФР- β 1 [7]. Кроме того, активация гена ТФР- β 1 происходит в ответ на повреждение тканей [8]. Существует мнение, что ТФР- β 1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов на фоне усиления воспаления и снижения содержания коллагена, ведущих к ослаблению атеромы [13], но в то же время показано также, что ТФР- β 1 играет важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек путем подавления местного воспаления [9]. То есть выполняет как проатерогенную, так и антиатерогенную функцию. Отечественными учеными также было показано, что

ишемия миокарда сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина ТФР-β1 в сыворотке крови, а операция КШ, по их мнению, не оказывает влияния на его содержание в раннем послеоперационном периоде [4].

В другом исследовании установлено, что более высокий уровень ТФР-β 1 в плазме крови был связан с повышенным риском инцидента сердечной недостаточности у пожилых людей [6], ассоциированный со стенозом сосудов и тромбообразованием, усиливая фиброз и подавляя регенерацию эндотелия. Аномальная экспрессия ТФР-β1 ассоциируется с болезнями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [10].

Важной задачей лечения острых форм ИБС является устранение патогенетических звеньев, лежащих в основе симптомов жизнеугрожающего заболевания. Одним из эффективных методов лечения ОКС в настоящее время считается коронарное шунтирование (КШ), позволяющее увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациента [5].

Исследователями кафедры патофизиологии получены результаты, что важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза является ранняя гиперактивация продукции цитокинов на фоне депрессии маркеров клеточно-опосредованной иммунной защиты, что приводит к резкому росту концентрации кислородных радикалов и оксида азота и способствует превалированию процессов апоптоза над маркерами активации [3]. Работы по оценке результатов КШ, включающие описание содержания ТФР-β1 в сыворотке крови у больных, перенесших данный тип операции, практически отсутствуют. Между тем эти сведения имеют важное значение для решения вопроса для прогнозирования осложнений и определения тактики ведения больных как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – проанализировать участие трансформирующего фактора роста ТФР-β1 в развитии осложнений у больных кардиохирургического отделения до и после АКШ.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 47 пациентов обоего пола до и после операции аортокоронарного шунтирования на фоне атеросклероза коронарных артерий, находившихся на лечении в кардиохирургическом отделении Приморской краевой клинической больницы № 1. Из них – 32 мужчины (68,1%), 15 женщин (31,9%). По возрасту пациенты распределены: 24 мужчины и 10 женщин (72,3%) III группы, со-

гласно классификации ВОЗ (60–74 лет) и 8 мужчин и 5 женщин (27,7%) – II группы (45–59 лет). Были сформированы группы: по давности возникновения инфаркта миокарда (ИМ). Из них: от 3 до 6 месяцев – 14 пациентов и более 12 месяцев – 20 пациентов. По результатам коронароангиографии с поражением двух коронарных артерий (КА) – 8 пациентов, трех КА – 22, четырех и более КА – 17 пациентов. Группа больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) составила 24 пациента и 23 пациента без ПИКС. По функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно критериям, предложенным Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов, 33 пациента III ФК, из них 23 пациента мужского и 10 женского пола и 14 пациентов II ФК, из них 10 мужского и 4 женского пола.

Группу сравнения (контрольная группа) составили 13 здоровых добровольцев.

Забор крови обследуемым проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены после 12-часового голодания до операции, на 1-е, 3, 10 сутки после операции. Сыворотку крови получали после центрифугирования в течение 10 минут при 1500 об/мин, полученные образцы разливали по 1,0 мл и хранили при – 36°C. Определение концентрации ТФР-β1 проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя (R & D Systems, USA).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа StatPlus 2009 Professional с помощью критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, содержание ТФР-β1 в сыворотке крови больных на всех сроках после операции значительно варьировало.

Выявлен значительно более высокий предоперационный уровень ТФР-β 1 в сыворотке крови у пациентов обоего пола, по сравнению со здоровыми людьми ($34,88 \pm 2,2$ нг/мл у пациентов до аортокоронарного шунтирования, против $26,05 \pm 4,24$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) и первыми, третьими сутками послеоперационного периода ($27,37 \pm 2,15$ нг/мл в 1-е сутки и $21,92 \pm 2,13$ нг/мл на 3-и сутки после АКШ, $p < 0,05$) (рис. 1). Высокий уровень ТФР-β1 связан с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов отделения кардиохирургии, а снижение синтеза данного цитокина в ранний послеоперационный период происходит в связи с развитием воспаления на фоне операционной травмы. Однако в одном из исследований установлено, что более высокий уровень ТФР-β 1 в сыворотке крови связан с повышенным риском инцидента сердечной недостаточности у пожилых людей [6], ассоциированный со

стенозом сосудов и тромбообразованием, усиливая фиброз и подавляя регенерацию эндотелия.

На десятые сутки зафиксировано повышение уровня ТФР-β1 ($33,48 \pm 3,02$ нг/мл), что связано с процессом заживления ран и активацией фибробластов (рис. 1). Также можно предположить, что повышен-

ное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. В ряде исследований описано увеличение его уровня в клетках сосудов после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях [11].

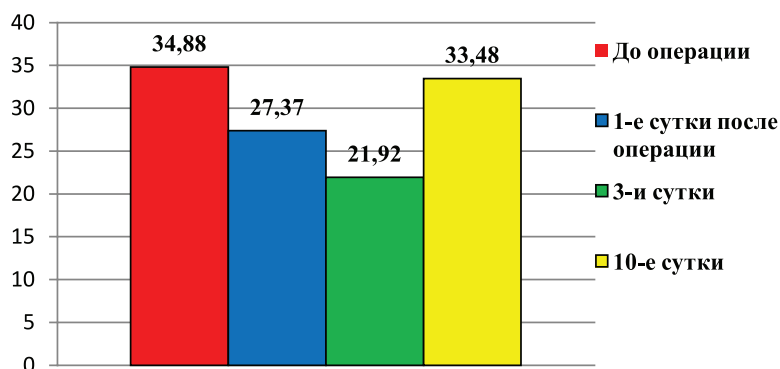


Рис. 1. Динамика уровня ТФР-β1 (нг/мл) у пациентов до и после АКШ

Уровень ТФР-β1 у пациентов мужского пола с коронарным атеросклерозом до реваскуляризации миокарда по сравнению с противоположным полом и контрольной группой пациентов был достоверно высок ($39,39 \pm 2,24$ нг/мл против $26,82 \pm 4,09$ нг/мл у пациентов женского пола до АКШ и $26,05 \pm 4,24$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) (табл. 1). У пациентов до и после реваскуляризации миокарда методом АКШ уровень ТФР-β1 обратно коррелирует с динамикой изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ), характерный для ткани сердечной мышцы (1-е сутки после АКШ: уровень ТФРβ1 у мужчин $24,75$ нг/мл против уровня КФК-МВ $43,52$ ед/л, $p < 0,05$, на 3-и сутки: $22,12$ нг/мл против $64,71$ ед/л

у мужчин и $20,63$ нг/мл против $77,75$ ед/л у женщин, $p < 0,05$), т.е. со степенью некроза сердечной мышцы. При повреждении клеток миокарда происходит высвобождение КФК-МВ и поступление этого фермента в кровь. При снижении уровня противовоспалительного цитокина ТGF-β1 отмечается повышение КФК-МВ (рис. 2). Выраженное снижение уровня ТGF-β1 на 3-и сутки после операции сопровождается выраженным повышением изофермента сердечной мышцы. На 10 сутки отмечается практически равнозначные уровни как ТФР-β1, так и КФК-МВ, что свидетельствует о возникновении транзиторной ишемии миокарда на 3-и сутки, обусловленной самой операцией АКШ (рис. 2).

Таблица 1

Содержание ТФР-β1 у пациентов обоего пола II и III группы возрастного периодов до и после АКШ

	Количество клеток ($M \pm \sigma$), нг/мл					Контроль
	М	Ж	Пациенты обоего пола	II группа	III группа	
До операции	$39,39 \pm 2,24^1$	$26,82 \pm 4,09^2$	$34,88 \pm 2,2$	$39,14 \pm 5,06^1$	$34,4 \pm 2,18$	$26,05 \pm 4,24$
1-е сутки после АКШ	$24,75 \pm 2,31$	$29,21 \pm 4,7$	$27,37 \pm 2,15$	$30,89 \pm 4,86$	$24,37 \pm 2,32$	
3-е сутки	$22,12 \pm 2,58$	$20,63 \pm 3,32$	$21,95 \pm 2,13$	$25,93 \pm 3,91$	$20,65 \pm 2,47$	
10-е сутки	$33,88 \pm 3,91$	$34,49 \pm 4,86$	$33,48 \pm 3,02$	$36,08 \pm 7,83$	$33,33 \pm 3,19$	

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие статистически значимо с группой пациентов мужского пола;

³ – различие статистически значимо между II и III группами возрастного периода.

Также нельзя исключить дефицит ТФР-β1, вызванный снижением его продукции после воспаления и иммунной травмы и повышение его уровня в клетках сосудов

после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях, что и отмечается на 10 сутки после операции.

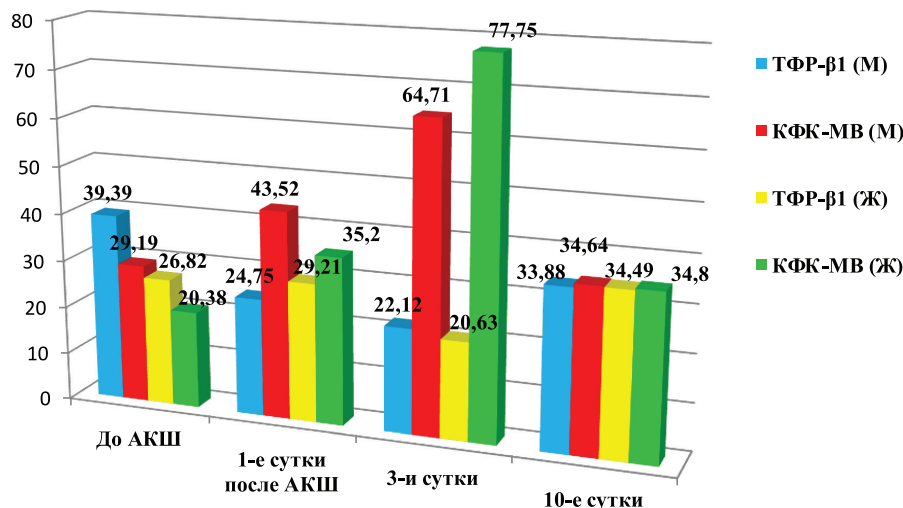


Рис. 2. Уровень ТФР-β1 (нг/мл) и КФК МВ (ед/л) у мужчин (М) и женщин (Ж) до и после операции АКШ

Отсутствовала достоверная корреляция между содержанием ТФР-β1 и количеством пораженных КА, но уровень ТФР-β1 на 10 сутки после операции у пациентов с поражением трех и более коронарных артерий по сравнению с поражением двух коронарных артерий был повышен ($33,34 \pm 3,04$ и $30,02 \pm 5,07$ нг/мл по сравнению с $22,34 \pm 6,08$ нг/мл у пациентов с поражением двух коронарных ар-

терий). Зарегистрирован достоверно высокий уровень ТФР-β1 у пациентов мужского пола III ФК до реваскуляризации миокарда в сравнении с уровнем данного цитокина у пациентов женского пола и здоровых добровольцев ($41,58 \pm 3,16$ нг/мл против $24,26 \pm 3,73$ нг/мл у пациентов женского пола и $26,05 \pm 4,24$ нг/мл у людей контрольной группы, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ТФР-β1 (нг/мл) у пациентов до и после АКШ в зависимости от давности инфаркта миокарда, наличия или отсутствия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), количества пораженных коронарных артерий (КА)

	Количество клеток (M ± σ), нг/мл							Контроль
	ОИМ от 3 до 6 месяцев	ОИМ более 12 месяцев	ПИКС	без ПИКС	2 КА	3 КА	4 КА и более	
До операции	$32,69 \pm 4,27$	$36,42 \pm 3,10$	$33,55 \pm 2,75$	$37,94 \pm 3,01^1$	$32,73 \pm 4,44$	$38,28 \pm 3,54^1$	$34,16 \pm 3,32$	$26,06 \pm 4,24$
1-е сутки после АКШ	$27,54 \pm 3,41$	$29,45 \pm 3,83$	$29,76 \pm 3,44$	$23,94 \pm 2,31$	$30,51 \pm 4,03$	$30,07 \pm 3,59$	$22,46 \pm 2,73$	
3-е сутки	$21,75 \pm 2,49$	$22,10 \pm 3,79$	$21,33 \pm 3,38$	$21,34 \pm 2,97$	$16,14 \pm 3,93$	$25,84 \pm 2,97$	$18,47 \pm 3,61$	
10-е сутки	$38,76 \pm 6,41$	$28,78 \pm 3,49$	$26,81 \pm 3,69^3$	$39,12 \pm 4,62^1$	$22,34 \pm 6,08$	$33,34 \pm 3,04$	$30,02 \pm 5,07$	

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие с ОИМ от 3 до 6 месяцев статистически значимо;

³ – различие с группой пациентов без ПИКС статистически значимо.

Высокий уровень ТФР-β1 у пациентов III ФК до операции АКШ может свидетельствовать о риске инцидента острой сердечной недостаточности у пациентов с коронарным атеросклерозом.

А высокий уровень противовоспалительного цитокина на 10 сутки после АКШ указывает как на ремоделирование и фи-

брозирование сосудов и миокарда после реваскуляризации, так и на продолжающиеся атеросклеротические изменения, так как аортокоронарное шунтирование не прекращает атерогенез. Дефицит ТФР-β1, по данным литературы, является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки [4].

Таблица 3

Содержание ТФР-β1 у пациентов до и после АКШ в зависимости от функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН) и характера течения послеоперационного периода

	Количество клеток (M ± m), нг/мл				Контроль	ОИМ после АКШ
	II ФК		III ФК			
	м	ж	м	ж		
До операции	37,69 ± 2,62 ¹	22,92 ± 4,98 ³	41,58 ± 3,16 ¹	24,26 ± 3,73 ²	26,05 ± 4,24	34,88 ± 6,12
1-е сутки после АКШ	27,54 ± 3,41	29,45 ± 3,83	29,78 ± 3,41	26,13 ± 5,88		26,61 ± 3,31
3-е сутки	21,95 ± 2,91	34,63 ± 4,9 ³	23,51 ± 3,6	19,35 ± 3,75		22,73 ± 3,49
10-е сутки	27,93 ± 3,71	37,62 ± 10,76	36,41 ± 5,25	31,26 ± 4,6		33,60 ± 7,85

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие с группой пациентов мужского пола III функционального класса статистически значимо;

³ – различие с группой пациентов мужского пола II функционального класса статистически значимо.

Заключение

Обнаруженная ассоциация между содержанием ТФР-β1 и развитием рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования позволяет рассматривать высокий уровень ТФР-β1 одним из факторов риска развития или возобновления симптоматики ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда.

Однако сомнительно, что фактор роста может быть использован как маркер ишемии, так как его снижение может быть обусловлено ишемией других органов [12]. Но следует отметить, что уровень ТФР-β1 после реваскуляризации может отражать ишемию миокарда, вызванную самой процедурой реваскуляризации, то есть обусловлено транзиторной ишемией миокарда.

ТФР-β1 вовлечен в процесс ремоделирования сердца и миокарда, фиброза и рубцевания после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования и в стабилизации атеросклеротических бляшек путем подавления местного воспаления, что было зарегистрировано по высокому уровню противовоспалительного цитокина ТФР-β1 до операции и на 10 сутки после АКШ.

Отсутствие корреляции между количеством пораженных КА и уровнем ТФР-β1 объясняется тем, что именно ишемия может

вызывать достоверное снижение уровня данного противовоспалительного цитокина, т.е. даже у больных с многососудистым поражением коронарного русла в условиях покоя ишемия миокарда может быть не выражена.

В развитии ССЗ существенная роль отводится факторам риска, среди которых основными являются такие, как артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, нарушение липидного обмена, низкая физическая активность, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза, которые встречаются чаще у мужчин [2]. Нельзя исключить неприверженность мужчин к антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии. Многие мужчины недооценивают серьезность заболевания и, соответственно, не выполняют в полном объеме рекомендации врача.

Полученные данные, связанные с более высоким уровнем экспрессии ТФР-β1, могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина.

Таким образом, практический интерес вызывает возможность судить об успешности реваскуляризации миокарда и риске рецидива острой сердечной недостаточности по уровню факторов роста в крови. Для подобных рекомендаций необходимо продолжить исследование динамики факторов роста.

Список литературы

1. Гавришева Н.А., Панов А.В., Сесь Т.П., и др. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 521–528.
2. Крюков Н.Н., Никольский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). – Самара: ООО «ИПК» «Сотрудничество», 2010. – С. 1562.
3. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.И. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 24–29.
4. Моисеева О.М., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В., и др. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза // Клиническая и экспериментальная кардиология. – Академический медицинский центр. – 2005. – С. 80–88.
5. Силаев А.А., Турмова Е.П., Раповка В.Г., и др. Изменение продукции цитокинов при развитии послеоперационных воспалительных осложнений у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 1(89). – С. 190–193.
6. Glazer N.L., Macy E.M., Lumley T., et al. Transforming growth factor beta-1 and incidence of heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study // Cytokine. – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 341–345.
7. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction // Cardiovasc. Res. – 2004. Vol. 64. – P. 526–535.
8. Itman C., Mendis S., Barakat B., et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development // Reproduction. – 2006. – Vol. 132, № 2. – P. 233–246.
9. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia // Immunology. – 2006. – Vol. 118(1). – P. 10–24.
10. Klass B.R. Transforming growth factor $\beta 1$ signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance // Postgraduate Medical Journal. – 2009. – Vol. 85. – P. 9–14.
11. Lebastchi A.H., Qin L., Khan S.F., et al. Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219(2). – P. 417–424.
12. Makin A.J., Chung N.A., Silverman S.H., et al. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? Clin. Sci. (Lond). – 2003. – Vol. 104(4). – P. 397–404.
13. Tsuchida K., Sunada Y., Noji S., et al. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications // Mini Rev. Med. Chem. – 2006. – Vol. 6(11). – P. 1255–1261.
14. Zhang L., Yi H., Xia X.P., et al. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4 + CD25 + regulatory T cells and immune tolerance // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39 (4). – P. 269–276.

References

1. Gavrisheva N.A., Panov A.V., Ses' T.P., i dr. Transformirujushhij factor rosta $\beta 1$ pri razlichnom klinicheskom techenii ishemicheskoy bolezni serdca posle operacii koronarogo

shuntirovanija. Medicinskaja immunologija, 2010, T. 12, no. 6, pp. 521–528.

2. Krjukov N.N., Nikol'skij E.N., Poljakov V.P. Ishemicheskaja bolezni serdca (sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lechenija, profilaktiki, medicinskoj rehabilitacii, jekspertizy). Samara: OOO «IPK» «Sotrudnichestvo», 2010, 1562 p.

3. Markelova E.V., Kostjushko A.V., Krasnikov V.I. Patogeneticheskaja rol' narushenij v sisteme citokinov pri infekcionno-vozpалitel'nyh zabolevanijah. Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2008, no. 1, pp. 24–29.

4. Moiseeva O.M., Goncharova N.S., Karelkina E.V., idr. Patologicheskoe remodelirovanie miokarda: problem gipertrofii, vzpalenija i fibroza. Klinicheskaja i jeksperimental'naja kardiologija. Akademicheskij medicinskij centr, 2005, pp. 80–88.

5. Silaev A.A., Turmova E.P., Rapovka V.G., idr. Izmenenie produkcii citokinov pri razvitii posleoperacionnyh vzpalitel'nyh oslozhenenij u pacientov s aterosklerozom koronarnyh arterij. Bjulleten' VSNC SO RAMN, 2013, no. 1(89), pp. 190–193.

6. Glazer N.L., Macy E.M., Lumley T., et al. Transforming growth factor beta-1 and incidence of heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study // Cytokine. 2012. Vol. 60 (2), pp. 341–345.

7. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction // Cardiovasc Res. 2004. Vol. 64. pp. 526–535.

8. Itman C., Mendis S., Barakat B., et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development // Reproduction. 2006. Vol. 132, no. 2. pp. 233–246.

9. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia // Immunology. 2006. Vol. 118(1). pp. 10–24.

10. Klass B.R. Transforming growth factor $\beta 1$ signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance // Postgraduate Medical Journal. 2009. Vol. 85. pp. 9–14.

11. Lebastchi A.H., Qin L., Khan S.F., et al. Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219(2). pp. 417–424.

12. Makin A.J., Chung N.A., Silverman S.H., et al. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? Clin. Sci. (Lond). 2003. Vol. 104(4). pp. 397–404.

13. Tsuchida K., Sunada Y., Noji S., et al. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications // Mini Rev. Med. Chem. 2006. Vol. 6(11). pp. 1255–1261.

14. Zhang L., Yi H., Xia X.P., et al. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4 + CD25 + regulatory T cells and immune tolerance // Autoimmunity. 2006. Vol. 39 (4). pp. 269–276.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам. директора по научной работе, ФБГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток;

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической медицины школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.