Левкович Т.В., Пронько Т.П.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Levkovich T., Pronko T.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Вклад трансформирующего фактора роста $\beta 1$, эндотелина-1, коллагена IV типа и полиморфизмов их генов в ремоделирование артерий

Contribution of Transforming Growth Factor $\beta 1$, Endothelin-1, Type IV Collagen, and Polymorphisms of Their Genes in Arterial Remodeling

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности в Республике Беларусь. Поиск новых индикаторов повышенного кардиоваскулярного риска остается актуальной задачей медицинской науки. Поскольку ремоделирование артерий предшествует многим сосудистым катастрофам, то обнаружение факторов, способствующих негативным функциональным и морфологическим изменениям в артериальных сосудах, позволит активизировать лечебные и профилактические мероприятия. К таким факторам ремоделирования артерий относятся трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), коллаген IV типа, эндотелин-1 (ЭТ-1). Приведены данные исследований, подтверждающие их связь с атеросклерозом и артериосклерозом. В статье освещены вопросы участия ТФР $\beta 1$, коллаген IV типа и ЭТ-1 в возникновении сердечно-сосудистых катастроф. Особый интерес представляет изучение полиморфизмов единичных локусов представленных факторов ремоделирования. В статье систематизированы и обобщены научные сведения о некоторых полиморфизмах генов ТФР $\beta 1$, ЭТ-1, $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа, сделан акцент на их ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных популяциях.

Ключевые слова: полиморфизмы, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, коллаген IV типа, эндотелин-1, атеросклероз, артериосклероз, дисфункция эндотелия.

Abstract

Cardiovascular diseases remain the main cause of death in the Republic of Belarus. The search for new indicators of the increased cardiovascular risk remains an urgent task of medical science. Since the remodeling of arteries precedes many vascular accidents, the detection of the factors that contribute to negative functional and morphological changes in arterial vessels will let to activate therapeutic and preventive measures. These factors of arterial remodeling include transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), type IV collagen, endothelin-1 (ET-1). The research data that confirm their connection with atherosclerosis and arteriosclerosis are presented. The article highlights the

participation of TGF β 1, type IV collagen, and ET-1 in the occurrence of cardiovascular accidents. The study of polymorphisms of single loci of the presented remodeling factors and their combinations is of particular interest. In the article, there is systematized and summarized the scientific information about some polymorphisms of the genes TGF β 1, ET-1, α 1 chain of type IV collagen; the emphasis is placed on their association with cardiovascular diseases in various populations.

Keywords: polymorphisms, transforming growth factor β 1, type IV collagen, endothelin-1, atherosclerosis, arteriosclerosis, endothelial dysfunction.

Артериальный сосуд – самостоятельный орган, поражение которого приводит к возникновению самых распространенных заболеваний в современной популяции: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и их осложнений. Ремоделирование артерий заключается в изменении их функций и морфологии под воздействием гемодинамических (повышение артериального давления), негемодинамических (дисфункция эндотелия (ДЭ), дислипидемия) и генетических факторов [1]. В результате ремоделирования происходит нарушение проводящей и демпфирующей функций артерий [2, 3]. Ухудшение проводящей функции приводит к ишемии органов либо к полному прекращению кровотока из-за окклюзии сосуда. Основной причиной в данном случае будет выступать атеросклероз. Атеросклероз проявляется преимущественно локальным поражением интимы артерии с отложением липидов, формированием фиброзной ткани, миграцией гладкомышечных клеток в очаг поражения с дальнейшим вовлечением в процесс меди [4]. Второй важной функцией артерий является демпфирующая, суть которой состоит в сглаживании колебаний стенки артерий во время сердечного цикла и обеспечении равномерного кровотока в органах и тканях. Нарушение демпфирующей функции проявляется снижением эластичности и увеличением сосудистой жесткости из-за развития артериосклероза. В отличие от атеросклероза, артериосклероз – процесс диффузный с преимущественным поражением меди, отложением внеклеточного матрикса, изменением фенотипа гладкомышечных клеток, структуры эластина и др. [5]. Формированию артериосклероза могут способствовать традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в ряде случаев эту связь проследить не удастся. Предполагается участие ряда генетически запрограммированных процессов в повышении сосудистой жесткости. Зачастую разделение атеросклероза и артериосклероза с помощью неинвазивных методик затруднительно, так как эти процессы связаны рядом общих патогенетических механизмов и одновременно способствуют ремоделированию артерий [6]. В диагностике ремоделирования артерий используются определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), толщины комплекса интима-медиа артерий, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, лодыжечно-плечевого индекса, эндотелий-зависимой вазодилатации и др.

Факторы ремоделирования артерий

Одним из механизмов ремоделирования артерий является ДЭ [7], проявляющаяся повышением уровня ЭТ-1, тромбосана-А,

супероксид-аниона и др. ЭТ-1 – мощный вазоконстриктор, синтезирующийся в эндотелии, гладкомышечных клетках, глие. [8]. Он способен вызывать пролиферацию клеток, активацию митогенеза и формирование фиброзных изменений в стенке сосуда, что в конечном итоге приводит к повышению сосудистой жесткости и атерогенезу [9, 10]. Свои эффекты ЭТ-1 реализует путем взаимодействия с рецепторами типа А и В. Выявлено, что активность системы ЭТ-1 может быть увеличена из-за гиперхолестеринемии, что подтверждают данные исследования С. Cardillo et al., в котором у лиц среднего возраста с гиперхолестеринемией вазоконстрикция была выражена больше, чем у лиц с нормальным уровнем холестерина [11].

Следующим важным фактором ремоделирования артерий является ТФР $\beta 1$ – цитокин с плейотропным действием, участвующий в апоптозе, дифференциации и пролиферации клеток. В гладкомышечных клетках ТФР $\beta 1$ является сильным стимулятором дифференциации и изменения фенотипа клеток с контрактильного на секреторный, что будет способствовать увеличению внеклеточного матрикса и изменению его структуры [12]. Рецепторы к ТФР $\beta 1$ находятся практически на всех клетках организма. Ангиотензин II является одним из соединений, переводящих ТФР $\beta 1$ в активную форму. Важным качеством ТФР $\beta 1$ является то, что он может индуцировать синтез ЭТ-1 [13]. Изучается участие цитокина в развитии и прогрессировании атеросклероза различных локализаций, однако данные исследований зачастую противоречивы.

В настоящее время достаточно публикаций, освещающих роль коллагена в формировании сосудистой жесткости. Коллаген IV типа – основной компонент базальной мембраны сосудов, почечных клубочков, обеспечивающий стабильность этих структур за счет образования опорной сетчатой структуры. Он был выделен в 1966 г. и относится к нефбриллярным коллагенам, так как не образует выраженных фибрилл. Каждая молекула состоит из 3 α -цепей. На данный момент идентифицировано 6 видов α -цепей ($\alpha 1$ – $\alpha 6$). Наиболее распространенным в базальных мембранах является коллаген IV типа, состоящий из двух $\alpha 1$ и одной $\alpha 2$ цепи, что, согласно правилам, обозначается формулой $[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$ [14]. Известно, что коллаген IV типа, находясь в базальных мембранах, может выступать в качестве физического барьера для молекул и мигрирующих клеток, одновременно способствовать взаимодействию перicyтов и эндотелиальных клеток. В неповрежденной артериальной стенке коллаген IV типа препятствует пролиферации гладкомышечных клеток. Некоторые авторы предполагают, что после воздействия на коллаген IV типа матричной металлопротеиназы 2-го типа гладкомышечные клетки могут мигрировать в субэндотелиальное пространство, способствуя увеличению толщины комплекса интима-медиа [15]. При исследовании механизма поражения головного мозга у крыс обнаружено, что повышенная жесткость сонных артерий коррелирует с уменьшением содержания коллагена IV типа в сосудах головного мозга [16]. Установлено, что в аорте липопротеиды низкой плотности увеличивают патологическую экспрессию коллагена IV типа путем активации ТФР $\beta 1$ и MAPK-сигнальных путей [17, 18], а уровень мРНК коллагена IV типа коррелирует с экспрессией ТФР $\beta 1$, что указывает на регулируемую роль ТФР $\beta 1$ в этом процессе [19, 20].

Связь полиморфных локусов генов ЭТ-1, ТФР β 1, коллагена IV типа с показателями функции эндотелия, параметрами жесткости сосудистой стенки и сердечно-сосудистой заболеваемостью

Влияние генетических факторов на ремоделирование артерий активно изучается в настоящее время, но единого гена-кандидата не выявлено. Важную роль играет взаимодействие различных генов, проявляющееся как в усилении, так и подавлении эффектов друг друга. Ряд научных исследований доказали значение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндотелина-1, гомоцистеина, коллагена и обмена холестерина [21]. В современной концепции формирования атеросклероза и артериосклероза все больше внимания уделяется полиморфизмам единичных нуклеотидов и их сочетаниям.

Поскольку ДЭ является одним из важнейших звеньев ремоделирования артерий, изучение полиморфизмов генов системы ЭТ-1 представляет научный интерес. Ген ЭТ-1 расположен в 6-й хромосоме (6p24-23), состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Одним из наиболее изученных полиморфизмов ЭТ-1 является rs5370, находящийся в регуляторной области гена и приводящий к замене лизина на аспарагин в 198-м положении аминокислотной последовательности в молекуле про-эндотелина-1 [22, 23]. Однако этот фрагмент отщепляется при образовании ЭТ-1 и поэтому до конца не понятно влияние полиморфизма на эффекты ЭТ-1. Более распространенной является G-аллель, кодирующая лизин, менее распространенной – Т-аллель, отвечающая за синтез аспарагина. В ряде исследований доказано, что плазменная концентрация ЭТ-1 выше при носительстве Т-аллели, по сравнению с GG-генотипом [24].

Научные исследования, изучавшие роль rs5370 в ремоделировании артерий, малочисленны. Так, в белорусской популяции среди практически здоровых лиц было установлено, что носители генотипов GT и TT rs5370 гена ЭТ-1 имеют более высокие значения скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации и концентрации ЭТ-1 по сравнению с носителями генотипа GG. Но ассоциация между полиморфными локусами rs5370 и параметрами ремоделирования артерий отсутствовала у пациентов с АГ [25].

Опубликован ряд работ, которые позволяют предположить опосредованное влияние данного полиморфизма на ремоделирование артерий. Обнаружена ассоциация носительства Т-аллели полиморфизма rs5370 ЭТ-1 с более низким уровнем липопротеидов высокой плотности, особенно у женщин Канады [26]. Но при исследовании австралийской популяции такой ассоциации выявлено не было [27]. Также установлено, что среди нетренированных пациентов-европеоидов носительство Т-аллели ассоциировано с более высоким риском АГ, в то время как риск не отличался у тренированных лиц, т. е. физические нагрузки оказывали благоприятный эффект на профиль артериального давления [28]. При исследовании украинцев было обнаружено, что носительство Т-аллели может быть сильным генетическим предиктором больших мозговых инсультов у пациентов с АГ [29]. В китайской популяции носительство Т-аллели было фактором риска ишемического инсульта у мужчин [30]. В исследовании турецких ученых, наоборот, получены данные, что полиморфизм rs5370 не является значимым в патогенезе цереброваскулярных заболеваний [31]. Также при исследовании китайской популяции обнаружено, что

Т-аллель и GT/TT-генотипы были ассоциированы с риском раннего атеросклеротического поражения коронарных артерий [32].

Цитокин ТФР $\beta 1$ кодируется геном ТФР $\beta 1$ (OMIM 190180), который расположен на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.2 и состоит из 7 экзонов, разделенных 6 интронами. В настоящее время установлен ряд важных полиморфизмов – rs1800469, rs1800470, rs1800471, rs1800473 [33]. Полиморфизм rs1800469 локализован в промотерной области гена, Т-вариант полиморфизма приводит к повышению концентрации ТФР $\beta 1$. В Роттердамском исследовании не было обнаружено ассоциации rs1800469 и СРПВ, однако в данном исследовании не определялась концентрация ТФР $\beta 1$, а возраст пациентов превышал 55 лет [34]. Однако по результатам этого же исследования была обнаружена ассоциация rs1800469 с инфарктом мозга, но в отношении инфаркта миокарда связи выявлено не было [35]. Также установлено, что в немецкой популяции полиморфизм гена rs1800469 был ассоциирован с уровнем липопротеидов низкой плотности в плазме [36]. При исследовании данного полиморфизма в китайской популяции получены сведения, что TT- и C/T-генотипы ассоциированы с повышенным риском инфаркта миокарда [37]. Также и в итальянской популяции была установлена ассоциация между rs1800469 и инфарктом миокарда в молодом возрасте [38]. В исследовании W. Koch et al., проведенном в Германии, обнаружена ассоциация полиморфизма rs1800469 и инфаркта миокарда [39].

При проведении метаанализа более 5 тысяч случаев ИБС была обнаружена ассоциация Т-аллеля rs1800469 с развитием осложнений данного заболевания [40]. Кроме того, согласно еще одному исследованию в китайской популяции rs1800469 является фактором риска для мозгового атеросклеротического инсульта у китайцев, что указывает на то, что полиморфизм TGF $\beta 1$ может оставаться полезным генетическим маркером для прогнозирования риска [41]. В это же время в метаанализе, проведенном Kumar P. et al. в 2015 г., не было выявлено ассоциации между полиморфизмом rs1800469 и вероятностью ишемического инсульта [42].

Данный полиморфизм также изучался в российской популяции. В работе Л.А. Гараевой и С.Д. Маянской было выявлено, что полиморфизм rs1800469 приводил к повышению концентрации ТФР $\beta 1$ и ассоциировался с риском возникновения повторного инфаркта миокарда, что указывает на важную роль цитокина на поздних стадиях атеросклероза (связи полиморфизма с острым коронарным синдромом не было обнаружено) [43]. Также этими же авторами было доказано участие данного полиморфизма в формировании стеноза коронарных артерий более 70% [44]. В работах А.Ю. Орловой и других выявлено, что полиморфизм rs1800469 может быть предиктором развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [45].

В целом логично предположить, что данный полиморфизм ТФР $\beta 1$ обладает определенной предсказательной способностью в отношении поражения артерий различных локализаций. Однако унифицированное использование rs1800469 для оценки риска в различных популяциях невозможно из-за их генетической разнородности. Этот вопрос требует дальнейшего исследования, так же как и изучение особенностей ремоделирования артерий у пациентов с данным полиморфизмом.

Ген $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (COL4A1) расположен в регионе теломер 13-й хромосомы (13q34) и состоит из 52 экзонов [46]. T.V. Agtmael et al. установили, что у животных с миссенс-мутацией COL4A1 обнаруживались нарушения в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, дисфункция эндотелиальных клеток [47].

Полиморфизмы гена $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа изучались с точки зрения влияния на сосудистую жесткость. При изучении генома в исследовании SardiNIA (около 1800 пациентов) была обнаружена связь полиморфизмов гена COL4A1 и увеличения СРПВ, однако механизм влияния на показатели сосудистой жесткости до настоящего времени не ясен [15]. В работе M. Cecelja et al. исследовалась сосудистая жесткость у близнецов на протяжении 4 лет. По результатам исследования скорость увеличения СРПВ была связана с экспрессией COL4A1 [48]. Также в 2015 г. опубликованы данные исследования D. Adi et al., в котором выявлена ассоциация полиморфизмов rs605143 и rs565470 с показателями СРПВ у здоровых лиц уйгурской популяции китайцев: AA-генотип rs605143 был ассоциирован с увеличением СРПВ по сравнению с AG- либо GG-генотипами, а CC-генотип rs565470 – с увеличением СРПВ по сравнению с CT- и TT-генотипами. Также установлено, что в уйгурской популяции у мужчин аллель A полиморфизма rs605143 встречалась чаще в контрольной группе, чем среди пациентов с поражением коронарных артерий, а C-аллель rs565470 была чаще идентифицирована в группах с поражением коронарных артерий. То есть у пациентов с полиморфизмом rs605143 риск атеросклеротического поражения коронарных артерий был меньше в группе с более высокой СРПВ, что не совсем логично. Что касается полиморфизма rs565470, то повышенный риск поражения коронарных артерий и увеличение СРПВ наблюдались при наличии аллели C [49]. В ханьской популяции среди здоровых лиц не было выявлено различий в распределении генотипов в зависимости от показателей СРПВ.

В это же время в исследовании S.T. Raza et al. не было обнаружено ассоциации полиморфизмов rs605143 и rs565470 с риском развития атеросклероза коронарных артерий [50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования полиморфизмов представленных генов немногочисленны, а данные их зачастую противоречивы и не позволяют сделать однозначные выводы. Это может быть объяснено генетическими и географическими особенностями популяций. Работы, в которых изучается связь полиморфизмов представленных генов, ремоделирование артерий и холестерина обмен, и вовсе единичны. Исследование сосудистой жесткости с учетом генетических полиморфизмов ТФР β 1 и коллагена IV типа в Республике Беларусь ранее не проводилось. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения ремоделирования артерий в зависимости от влияния модифицируемых и немодифицируемых факторов.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Левкович Т.В.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Pronko T.; concept and design of the study, collection of material, processing, text writing – Levkovich T.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gonchar A.V., Kovaljova O.N., Hmara A.T. (2013) Remodelirovanie obshhih sonnyh arterij u bolnyh gipertonicheskoj bolezuju s ozhireniem [Remodeling of the common carotid arteries in hypertensive patients with obesity]. *Aktualnye problemy mediciny*, vol. 23, no 18 (161), pp. 73–78.
2. Adzeriye I.I. (2010) Arterialnaja gipertenzija: uprugostelasticheskie svojstva krupnyh arterialnyh sosudov i jeffektivnost antigipertenzivnoj terapii [Arterial hypertension: elastic properties of large arterial vessels and effectiveness of antihypertensive therapy]. *Medicinskie novosti*, no 10, pp. 24–30.
3. Kindajlova O.G., Pronko T.P., Kulesha A.V. (2018) Kompleksnaja ocenka provodjashhej i dempfirujushhej funkcij sosudistoj sistemy u pacientov s arterialnoj gipertenziej [Comprehensive assessment of the conduction and damping function of the vascular system in patients with arterial hypertension]. *Kardiologija v Belarusi*, vol. 10, no 6, pp. 858–873.
4. Strojij V.V. (2006) Geneticheskie aspekty predispozicij k ateroskleroze v detskom i podrostkovom vozraste [Genetic aspects of predisposition to atherosclerosis in childhood and adolescence]. *Medicinskij zhurnal*, no 4, pp. 22–26.
5. Plehanova O.S. (2017) *Rol urokinaznogo aktivatora plazminogena v remodelirovanii krovenosnyh sosudov* [Role of urokinase plasminogen activator in blood vessel remodeling] (PhD Thesis). Moskva: Moskovskij gosudarstvennyj universitet im. M.V. Lomonosova.
6. Abrosimova O.J. (2008) *Determinanty zhestkosti sosudov i faktory kardiovaskuljarnogo riska u rabochih promyshlennogo predpriyatija* [Determinants of vascular stiffness and cardiovascular risk factors in industrial workers] (PhD Thesis). Cheljabinsk: Ural'skaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija dopolnitel'nogo obrazovanija.
7. Drapkina O.M., Kaburova A.N. (2013) Zhestkost sosudov i diastolicheskaja serdecnaja nedostatochnost [Vascular stiffness and diastolic heart failure]. *Terapevticheskij arhiv*, vol. 85, no 11, pp. 75–81.
8. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanja O.V., Dremina N.N., Lushnikova E.L., Nepomnjashih L.M. (2015) Znachenie povyschenija produkcii jendotelina pri infarkte miokarda [Significance of increasing endothelin production in myocardial infarction]. *Fundamentalnye issledovanija*, no 1, pp. 1281–1287.
9. Kanaide H. (1995) The effects of endothelin on vascular tone. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 28, no 1, pp. 7–17.
10. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. (2016) Jendoteliny v norme i patologii [Endothelin in norm and pathology]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*, no 2, pp. 210–214.
11. Cardillo C., Kilcoyne C., Cannon R., Panza J. (2000) Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. *Journal of American College of Cardiology* (electronic journal), vol. 36, no 5, pp. 1483–1488. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00910-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00910-4) (accessed October 23, 2020).
12. Owens G.K. (1995) Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiological Reviews* (electronic journal), vol. 75, no 3, pp. 487–517. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.3.487> (accessed October 23, 2020).
13. Castanare C. (2007) Signaling by ALKS mediates TGF- β -induced ET-1 expression in endothelial cells. *Journal of Cell Science* (electronic journal), vol. 120, no 7, pp. 1256–1266. Available at: <https://doi.org/10.1242/jcs.03419> (accessed October 23, 2020).
14. Bächinger, H.P., Mizuno, K., Vranka, J. A., & Boudko, S. P. (2010). Collagen formation and structure. In *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, Elsevier Ltd. vol. 5, pp. 469–530. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08045382-8.00698-5> (accessed October 23, 2020).
15. Tarasov K.V., Sanna S., Scuteri A., Strait J.B., Orru M., Parsa A., Lin P.I., Maschio A., Lai S., Piras M.G., Masala M., Tanaka T., Post W., O'Connell J.R., Schlessinger D., Cao A., Nagaraja R., Mitchell B.D., Abecasis G.R., Shuldiner A.R., Uda M., Lakatta E.G., Najjar S.S. (2009) COL4A1 is associated with arterial stiffness by genome-wide association scan. *Circulation: Cardiovascular Genetics* (electronic journal), vol. 2, no 2, pp. 151–158. Available at: <https://doi.org/10.1161/circgenetics.108.823245> (accessed October 23, 2020).
16. Muhire G., Iulita M.F., Vallerand D., Youwakim J., Gratzke M., Petry F.R., Planel E., Ferland G., Girouard H. (2019) Arterial stiffness due to carotid calcification disrupts cerebral blood flow regulation and leads to cognitive deficits. *Journal of the American Heart Association* (electronic journal), vol. 8, no 9, pp. 151–158. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011630> (accessed October 23, 2020).
17. Stewart J.A., Jr, T. West T.A., Lucchesi P.A. (2011) Nitric oxide-induced collagen IV expression and angiogenesis: FAK or fiction? Focus on "Collagen IV contributes to nitric oxide-induced angiogenesis of lung endothelial cells". *American Journal of Physiology-Cell Physiology* (electronic journal), vol. 300, no 5, pp. C968–C969. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00059.2011> (accessed October 23, 2020).
18. Sohn M., Tan Y., Wang B., Klein R.L., Trojanowska M., Jaffa A.A. (2006) Mechanisms of low-density lipoprotein-induced expression of connective tissue growth factor. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* (electronic journal), vol. 290, no 4, pp. 1624–1634. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00059.2011> (accessed October 23, 2020).
19. Reggion S., Rouault C., Poitou C., Bichet J.C., Prifti E., Bouillot J.L., Rizkalla S., Lacasa D., Tordjman J., Clément K. (2016) Increased basement membrane components in adipose tissue during obesity: links with TGF β and metabolic phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (electronic journal), vol. 101, no 6, pp. 2578–2587. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4304> (accessed October 23, 2020).
20. Turner A.W., Nikpay M., Silva A., Lau P., Martinuk A., Linseman T.A., Soubeyrand S., McPherson R. (2015) Functional interaction between COL4A1/COL4A2 and SMAD3 risk loci for coronary artery disease. *Atherosclerosis* (electronic journal), vol. 242, no 2, pp. 543–552. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.008> (accessed October 23, 2020).
21. Chernjavina A.I., Surinceva M.V. (2018) Vklad polimorfizma genov serdecno-sosudistogo riska v razvitie arterialnogo remodelirovanija v zavisimosti ot nalichija arterialnoj gipertenzii [Contribution of cardiovascular risk gene polymorphism to the development of arterial remodeling depending on the presence of arterial hypertension]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* (electronic journal), vol. 23, no 1, pp. 43–50. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50> (accessed October 23, 2020).
22. Holzhauser L., Zolty R. (2014) Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening. *Heart Failure Reviews* (electronic journal), vol. 19, no 6, pp. 743–758. Available at: <http://doi.org/10.1007/s10741-014-9426-y> (accessed October 23, 2020).
23. Minushkina L.O. (2008) *Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoj bolezni: svjaz s osobennostjami techenija, razvitiem oslozhnenij, jeffektivnostju terapii* [Genetic factors in hypertension: connection with the features of the course, development of complications, effectiveness of therapy] (PhD Thesis). Moskva: Russian Research Center for Preventive Medicine.
24. Aggarwal P.K., Jain V., Srinivasan R., Jha V. (2009) Maternal EDN1 G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype. *Journal of Hypertension* (electronic journal), vol. 27, no 10, pp. 2044–2050. Available at: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328327f73f> (accessed October 23, 2020).
25. Kindajlova O.G. (2019) *Remodelirovanie sosudistoj stenki, svjaz s polimorfizmom genov jendotelialnoj NO-sintazy, jendotelina-1 i prognozom u pacientov s arterialnoj gipertenziej posle perenesennogo infarkta golovnogogo mozga* [Remodeling of the vascular wall, relationship with polymorphism of the genes of the endothelial NO-synthase, endothelin-1 and prognosis in patients with arterial hypertension after brain infarction] (PhD Thesis). Grodno: Grodno State Medical University.

26. Paré G, Serre D, Brisson D, Anand S.S., Montpetit A, Tremblay G, Engert J.C., Hudson T.J., Gaudet D. (2007) Genetic Analysis of 103 Candidate Genes for Coronary Artery Disease and Associated Phenotypes in a Founder Population Reveals a New Association between Endothelin-1 and High-Density Lipoprotein Cholesterol. *The American Journal of Human Genetics* (electronic journal), vol. 80, no 4, pp. 673–682. Available at: <https://doi.org/10.1086/513286> (accessed October 23, 2020).
27. Wiltshire S, Powell B.L., Jennens M., McCaskie P.A., Carter K.W., Palmer L.J., Thompson P.L., McQuillan B.M., Hung J., Beilby J.P. (2008) Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Human Genetics* (electronic journal), vol. 123, no 3, pp. 307–313. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0481-0> (accessed October 23, 2020).
28. Rankinen T, Church T., Rice T., Markward N., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Blair S.N., Bouchard C. (2007) Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension* (electronic journal), vol. 50, no 6, pp. 1120–1125. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093609> (accessed October 23, 2020).
29. Dubovyk Y.I., Oleshko T.B., Harbuzova V.Y., Ataman A.V. (2018) Positive Association between EDN1 rs5370 (Lys198Asn) Polymorphism and Large Artery Stroke in Ukrainian Population. *Disease Markers* (electronic journal), vol. 2018, pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/1695782> (accessed October 23, 2020).
30. Zhang L, Sui R. (2014) Effect of SNP polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB gene on ischemic stroke. *Cell Biochemistry and Biophysics* (electronic journal), vol. 70, no 1, pp. 233–239. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9887-6> (accessed October 23, 2020).
31. Aslan O., Gurger M., Atescelik M., Kara M., Sen A., Alatas O.D., Demir C.F., Yilmaz M., Kargun K. (2017) Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke. *Biomedical Research*, vol. 28, no 2, pp. 750–754.
32. Tu G., Fang Z., Zhao Y., Wu Q. (2020) Association of +138/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population. *Medical Science Monitor*, vol. 26. Available at: <https://doi.org/10.12659/MSM.921542> (accessed October 23, 2020).
33. Barsova R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Favorov A.V., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., Tararak E.M., Sukhinina T.S., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Favorova O.O. (2012) Contribution of the TGFβ1 Gene to Myocardial Infarction Susceptibility. *Acta Naturae* (electronic journal), vol. 4, no 2, pp. 74–79. Available at: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10647> (accessed October 23, 2020).
34. Sie M.P.S., Mattace-Raso F.J.S., Uitterlinden A.G., Arp P.P., Hofman A., Hoeks A.P.G., Reneman R.S., Asmar R., van Duijn C.M., Witteman J.C.M. (2007) TGF-β1 polymorphisms and arterial stiffness; the Rotterdam Study. *Journal of Human Hypertension* (electronic journal), vol. 21, no 6, pp. 431–437. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002175> (accessed October 23, 2020).
35. Sie M.P.S., Uitterlinden A.G., Bos M.J., Arp P.P., Breteler M.M.B., Koudstaal P.J., Pols H.A.P., Hofman A., van Duijn C.M., Witteman J.C.M. (2006) TGF-β1 Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *Stroke* (electronic journal), vol. 39, no 11, pp. 2667–2671. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000244779.30070.1a> (accessed October 23, 2020).
36. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G., Birgander L.S., Lorentzon R., Waldenström A., Lorentzon M. (2003) Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *Journal of Internal Medicine* (electronic journal), vol. 254, no 2, pp. 140–146. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01179.x> (accessed October 23, 2020).
37. Du L., Gong T., Yao M., Dai H., Ren H.G., Wang H. (2019) Contribution of the polymorphism rs1800469 of transforming growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-compliant article). *Medicine* (electronic journal), vol. 98, no 26, pp. e15946. Available at: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015946> (accessed October 23, 2020).
38. Crobu F., Palumbo L., Franco E., Bergerone S., Carturan S., Guarerra S., Frea S., Trevi G., Piazza A., Matullo G. (2008) Role of TGF-β1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients. *BMC Medical Genetics* (electronic journal), vol. 9, no 13. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-13> (accessed October 23, 2020).
39. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C., Schömig A., Kastrati A. (2006) Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (electronic journal), vol. 26, no 5, pp. 1114–1119. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000217747.66517.11> (accessed October 23, 2020).
40. Morris D.R., Moxon J.V., Biros E., Krishna S.M., Golledge J. (2012) Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLoS ONE* (electronic journal), vol. 7, no 5, pp. e37878. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037878> (accessed October 23, 2020).
41. Peng Z., Zhan L., Chen S., Xu E. (2011) Association of transforming growth factor-β1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study. *Lipids in health and disease* (electronic journal), vol. 10, no 1, pp. 100. Available at: <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-100> (accessed October 23, 2020).
42. Kumar P., Kumar A., Kumar Srivastava M., Misra Sh., Prasad K., Pandit A. (2016) Association of Transforming Growth Factor Beta-1 -509C/T Gene Polymorphism with Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Basic and Clinical Neuroscience Journal* (electronic journal), vol. 7, no 2. Available at: <https://doi.org/10.15412/jbcn.03070202> (accessed October 23, 2020).
43. Garaeva L.A., Majanskaja S.D. (2017) Polimorfizm genov transformirujushhego faktora rosta, lipoproteinlipazy, fibrinogena i glikoproteina 3 alfa u pacientov s koronarnym aterosklerozom razlichnoj stepeni razvishosti [Polymorphism of the genes of transforming growth factor, lipoprotein lipase, fibrinogen, and glycoprotein 3 alpha in patients with coronary atherosclerosis of various severity]. *Prakticheskaja medicina*, vol. 103, no 2, pp. 88–93.
44. Garaeva L.A., Majanskaja S.D. (2017) Associacija polimorfizma genov FGB, LPL, GPIIIa i TGFV s variantami tjazhesti techenija ateroskleroza [Association of polymorphism of the genes fgb, lpl, gpiii and tgfβ with variants of severity of atherosclerosis]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, vol. 98, no 5, pp. 669–674. Available at: <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-669> (accessed October 23, 2020).
45. Orlova A.Ju., Artjushkova E.B., Sukovatyh B.S., Bushueva O. Ju., Polonnikov A.V. Svjaz polimorfizma c-509t gena TGFβ1 s riskom razvitiya obliterirujushhego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Relationship between the c-509t polymorphism of the TGFβ1 gene and risk of development of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities]. *Klinicheskaja medicina*, vol. 94, no 12, pp. 924–927.
46. Emanuel B.S., Sellinger B.T., Gudas L.J., Myers J.C. (1986) Localization of the human procollagenalpha1(IV) gene to chromosome 13q34 by in situ hybridization. *American Journal of Human Genetics*, no 38, pp. 38–34.
47. Agtmael T.V., Bailey M.A., Schlötzer-Schrehardt U., Craigie E., Jackson I.J., Brownstein D.G., Megson I.L., Mullins J.J. (2010) Col4a1 mutation in mice causes defects in vascular function and low blood pressure associated with reduced red blood cell volume. *Human Molecular Genetics* (electronic journal), vol. 19, no 6, pp. 1119–1128. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp584> (accessed October 23, 2020).
48. Cecelja M., Jiang B., Mangino M., Spector T.D., Chowienczyk P.J. (2016) Association of Cross-Sectional and Longitudinal Change in Arterial Stiffness With Gene Expression in the Twins UK Cohort. *Hypertension* (electronic journal), vol. 67, no 1, pp. 70–76. Available at: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05802> (accessed October 23, 2020).
49. Adi D., Xie X., Xiang Y., Ma Y.T., Yang Y.N., Fu Z.Y., Li X.M., Liu F., Chen B.D. (2015) Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uyghur subjects. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 8, no 2, pp. 2693–2701.
50. Raza S.T., Abbas S., Eba A., Karim F., Wani I.A., Rizvi S., Zaidi A., Mahdi F. (2018) Association of COL4A1 (rs605143, rs565470) and CD14 (rs2569190) genes polymorphism with coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* (electronic journal), vol. 445, no 1–2, pp. 117–122. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3257-9> (accessed October 23, 2020).

Подана/Submitted: 09.11.2020

Принята/Accepted: 31.05.2021

Контакты/Contacts: tanya_pronko@mail.ru, levkovich2816@yandex.by