

Читайте
онлайн
Read
onlineКазицкая А.С.^{1,2}, Филимонов Е.С.¹, Коротенко О.Ю.¹, Ядыкина Т.К.¹, Бугаева М.С.¹

Взаимосвязь полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGF-β1* со снижением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у работников угледобывающей промышленности

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Значительная часть мужского населения Кузбасса работает в основных профессиях угольной промышленности, подвергаясь воздействию комплекса вредных факторов, способствующих развитию производственно обусловленных патологий, среди которых особое место принадлежит болезням системы кровообращения. Изучение профиброгенных факторов их возникновения актуально в связи с высокой смертностью трудоспособных лиц. Ключевым маркером, способным влиять на экспрессию коллагена I типа, участвующего в процессах фиброобразования многих тканей, в том числе миокардиальной, является трансформирующий фактор роста β (*TGF-β*).

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизма *TGF-β1* (-509C/T) со снижением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у работников угледобывающей промышленности при разных способах добычи угля для персонализированного подхода к доклинической диагностике болезней системы кровообращения.

Материалы и методы. В исследование включены 280 мужчин, работающих в основных профессиях на шахтах и разрезах юга Кузбасса. Первая группа сформирована из 190 шахтёров, занятых на добыче угля подземным способом, вторая — из 91 работника угольных разрезов с открытым способом добычи. Рабочие обеих групп были распределены на подгруппы в зависимости от наличия нарушений систолической функции миокарда в виде снижения глобальной продольной деформации левого желудочка. Генотипирование полиморфного локуса гена *TGF-β1* (*rs1800469*) осуществляли методом *Real-time PCR* в режиме реального времени с использованием *TaqMan*-зондов.

Результаты. Шахтёры, обладающие гетерозиготным генотипом C/T полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1*, имеют предрасположенность к снижению глобальной продольной деформации левого желудочка ($OR = 1,91$; 95% CI (1,03–3,54); $p = 0,041$) при свёрхдоминантной модели наследования, а носительство аллели C в гомозиготном состоянии выступает в роли протекторного фактора ($OR = 0,52$; 95% CI (0,28–0,97); $p = 0,038$) при доминантной модели наследования. У работников угольных разрезов подобных закономерностей не выявлено.

Ограничения исследования. Проведённое исследование ограничено количеством генов, способных вносить вклад в развитие миокардиального фиброза. **Заключение.** Установлена предрасположенность шахтёров, обладающих гетерозиготным генотипом C/T полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1*, к нарушению систолической функции сердца. Гомозиготный генотип C/C связан с резистентностью к снижению глобальной продольной деформации левого желудочка. В группе работников угольных разрезов схожих генетических закономерностей не выявлено.

Ключевые слова: предстатия сердечной недостаточности; глобальная продольная деформация левого желудочка; работники угледобывающей промышленности; полиморфизм *rs1800469* гена *TGF-β1*

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4 (§ 1) от 21.11.2024 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Казицкая А.С., Филимонов Е.С., Коротенко О.Ю., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С. Взаимосвязь полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGF-β1* со снижением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у работников угледобывающей промышленности. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(7): 851–859. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-851-859> <https://elibrary.ru/eaumss>

Для корреспонденции: Казицкая Анастасия Сергеевна, e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Участие авторов: Казицкая А.С. — статистическая обработка, написание текста; Филимонов Е.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Коротенко О.Ю. — сбор материала, редактирование; Ядыкина Т.К. — сбор материала и обработка данных; Бугаева М.С. — обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 22.04.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 20.08.2025

Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Egor S. Filimonov¹, Olga Yu. Korotenko¹, Tatyana K. Yadykina¹, Maria S. Bugaeva¹

Interrelationship between the *rs1800469* polymorphic locus of the *TGF-β1* gene and a decrease in global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium in coal mining workers

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. A significant part of the male population of Kuzbass working in the main occupations of the coal industry, is exposed to a whole range of harmful factors contributing to the development of industrial-related diseases, in particular, cardiovascular diseases. The study of profibrogenic factors is extremely relevant due to the high mortality rate of employable people from diseases of the circulatory system. Among the key markers capable of influencing the expression of type I collagen, which is involved in the processes of fibrosis of many tissues, including myocardial tissue, is transforming growth factor β (*TGF-β*).

Aim of the study. To investigate the relationship of the *TGF-β1* (*-509C/T*) polymorphism with a decrease in global longitudinal strain of the left ventricular myocardium in coal mining workers using different coal mining methods.

Materials and methods. The study included two hundred eighty men working in the main occupations in mines and coal pits in the South of Kuzbass. The first group consisted of 190 miners engaged in underground coal mining, and the second group included 91 worker from open-pit coal mines. The workers of both groups were divided into sub-groups depending on the disorders of the systolic function of the myocardium in the form of a decrease in global longitudinal strain of the left ventricle. The polymorphic locus of the *TGF-β1* gene (*rs1800469*) was genotyped by Real-Time PCR method using TaqMan probes.

Results. Miners with the C/T heterozygous genotype of the *rs1800469* polymorphism of the *TGF-β1* gene have a predisposition to a decrease in global longitudinal strain of the left ventricle (OR=1.91; 95% CI (1.03–3.54), $p=0.041$) with an over-dominant inheritance model, and the carrier state of the C allele in the homozygous condition acts as a protective factor (OR=0.52; 95% CI (0.28–0.97), $p=0.038$) with the dominant inheritance model. No such patterns have been identified among coal pit workers.

Limitations. The study is limited by the number of genes capable of contributing to the development of myocardial fibrosis.

Conclusion. The predisposition of miners with the C/T heterozygous genotype of the *rs1800469* polymorphism of the *TGF-β1* gene to a violation of systolic heart function has been established. The C/C homozygous genotype is associated with the resistance to a decrease in global longitudinal strain of the left ventricle. No similar genetic patterns were found in the group of coal pit workers.

Keywords: pre-stage of heart failure; global longitudinal strain of the left ventricle; coal mining workers; the *rs1800469* polymorphism of the *TGF-β1* gene

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases" (Protocol of the Meeting No. 4, §1 dated November 21, 2024) and conducted in accordance with the generally accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association as amended 2013. All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Kazitskaya A.S., Filimonov E.S., Korotenko O.Yu., Yadykina T.K., Bugaeva M.S. Interrelationship between the *rs1800469* polymorphic locus of the *TGF-β1* gene and a decrease in global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium in coal mining workers. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(7): 851–859. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-851-859> <https://elibrary.ru/eaumss> (In Russ.)

For correspondence: Anastasiya S. Kazitskaya, e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Contribution: Kazitskaya A.S. – statistical processing, writing the text; Filimonov E.S. – concept and design of the study, editing; Korotenko O.Yu. – collection of material, editing; Yadykina T.K. – collection of material and data processing; Bugaeva M.S. – data processing. All authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: April 22, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: August 20, 2025

Введение

Угледобывающая отрасль является одной из ведущих в экономике Кузбасса благодаря богатым залежам угля разных марок. Значительная часть трудоспособного населения региона работает в основных профессиях угольной промышленности, подвергаясь регулярному воздействию целого комплекса вредных производственных факторов [1, 2].

Несмотря на усовершенствование технологических процессов, в угольной отрасли сохраняется повышенный уровень профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости [3, 4], в том числе болезней системы кровообращения (БСК) [5–7].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, в мире растёт частота встречаемости сердечной недостаточности (СН) с сохранённой фракцией выброса, при этом начальные признаки развивающейся патологии не имеют явных клинических проявлений и отнесены к предстadium СН [8–10]. В соответствии с новыми подходами к пониманию процессов, приводящих к развитию хронической сердечной недо-

статочности (ХСН), продолжается поиск новых механизмов её развития, в том числе имеющих компенсаторный характер при повышенных нагрузках на миокард [11].

Недавно в российские клинические рекомендации был введён термин «предстадия» СН [12]. Для её выявления достаточно определить признаки структурного и (или) функционального поражения сердца и (или) повышение уровня высокоточного мозгового натрийуретического пептида. Благодаря новому программному обеспечению ультразвуковых аппаратов, позволяющему эхокардиографическим методом фиксировать ранние признаки нарушения диастолической функции, стало возможным определение и начальных нарушений систолической функции, а именно снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка [13, 14].

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что патофизиологические механизмы формирования СН сложны и многообразны. В настоящее время парадигма восприятия основных постулатов развития СН изменилась, отмечается особая важность нарушений в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) и микроциркуляторном кровос-

набжении миокарда [2, 15]. Всё больше изучается процесс дисфункции миокарда, связанный с нарушением коллагенообразования и фибротическим ремоделированием сердечной мышцы, характеризующимся избыточным отложением белков ЭЦМ фибробластами [11, 16, 17].

Под действием нейрогормональных регуляторов фибробласты претерпевают изменения и трансформируются в миофибробласты с постепенным склерозированием миокарда. Расширение зоны воздействия повреждающих факторов на сердце способствует увеличению объёма ремоделирования и фибротическим отложениям миокарда, приводя к развитию и прогрессированию клинически значимой СН [17, 18]. В последние годы активно изучается вклад в формирование БСК профиброгенных факторов роста как независимых факторов риска [11, 15].

Одним из ключевых маркёров, способных влиять на экспрессию коллагена I типа, участвующего в процессах фиброобразования многих тканей организма, в том числе миокардиальной, является трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [19–21].

В нормальных тканях млекопитающих экспрессируются его изоформы TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, обладающие схожими биологическими эффектами на организм, однако первая изоформа оказывает наибольшее воздействие на сердечно-сосудистую систему. TGF- β 1, являющийся по своей природе многофункциональным цитокином, вносит наибольший вклад в процессы воспаления, ремоделирования и фиброобразования сосудов и миокарда [19, 22, 23].

Результаты изучения экспрессии TGF- β 1 при ХСН неоднозначны. На экспериментальных моделях показано повышение уровня TGF- β 1 у животных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) при развитии ХСН [24]. Эти результаты согласуются с отдельными клиническими исследованиями, проведёнными с участием пациентов с ХСН [19, 25]. Другие работы указывают на снижение уровня TGF- β 1 у больных, перенёвших инфаркт миокарда (ИМ) [26].

Ген TGF- β 1, кодирующий синтез профибротического медиатора, находится у человека на 19-й хромосоме и имеет 8 однонуклеотидных полиморфизмов, способных изменять экспрессию и активность белка, 3 из которых ассоциированы с БСК: rs1800469, rs1800470, rs1800471 [20, 27].

Показано, что полиморфизм rs1800469 гена TGF- β 1, расположенный в промоторной области, подавляет экспрессию одноимённого противовоспалительного цитокина с профибротической активностью, способствуя прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [28, 29].

По данным метаанализа, проведённого Li Y. и соавт. на основании 8 исследований с участием более 11 тыс. человек, выявлена ассоциативная связь полиморфного локуса -509C/T гена TGF- β 1 с повышенным риском развития ИБС. Изучение разных генетических моделей наследования среди представителей разных популяций позволило выявить вклад изученного полиморфизма в развитие ИБС у представителей китайской и европеоидной популяций [30].

В последнее время появилось достаточно исследований, свидетельствующих о негативном влиянии полиморфизма на различные проявления атеросклероза, определена ассоциация мутантной аллели T гена TGF- β 1 с частотой развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений [21].

В связи с этим особый интерес представляет изучение однонуклеотидных замен в промоторных областях гена TGF- β 1 для выявления индивидуальной предрасположенности к развитию субклинической СН у лиц, подвергающихся воздействию вредных факторов производственной среды.

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизма TGF- β 1 (-509C/T) со снижением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у работников угледобывающей промышленности при разных способах добычи угля для персонализированного подхода к доклинической диагностике БСК.

Материалы и методы

На базе Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППЗ) выполнен отбор лиц, проходящих ежегодные профилактические медицинские осмотры. В исследовании участвовали работники угледобывающей промышленности с разными способами добычи угля (подземного и открытого типа). Выборка включала 280 мужчин, занятых в основных профессиях на шахтах и разрезах юга Кузбасса. Первую группу составили шахтёры (190 человек), занятые на добыче угля подземным способом: горнорабочие очистного забоя, проходчики, машинисты горных выемочных машин, горномонтажники подземные. Вторая группа сформирована из работников разрезов (91 человек), добывающих уголь открытым способом: бульдозеристы, экскаваторщики, водители большегрузных машин. Все обследованные являлись стажированными работниками с непрерывным производственным стажем. Средний возраст шахтёров составил $46,54 \pm 0,37$ года, а работников угольных разрезов — $47,19 \pm 0,39$ года ($p = 0,277$); средние значения стажа — $22,86 \pm 0,47$ и $23,26 \pm 0,65$ года соответственно ($p = 0,621$).

Рабочие обеих групп были распределены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений систолической функции миокарда в виде снижения глобальной продольной деформации (GLS — global longitudinal strain) левого желудочка. В группе шахтёров 128 человек имели нормальную GLS и 61 человек — сниженную GLS, в группе работников разрезов 70 человек имели нормальную GLS, а у 21 было выражено снижение GLS.

Использование стандартной методики трансторакальной эхокардиографии у взрослых с помощью технологии speckle-tracking и программного обеспечения AFI при стабильной регистрации ЭКГ в трёх верхушечных позициях позволило произвести автоматический расчёт GLS. Нормальными значениями этого показателя, полученными на аппарате Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound), считали —18% [31].

Измерение артериального давления и выявление артериальной гипертензии (АГ) проводилось согласно клиническим рекомендациям [32]. В проведённом исследовании критериями исключения было наличие АГ II степени и выше, органического поражения сердца, ишемии миокарда, злокачественных нарушений ритма и имплантированных устройств для его коррекции, сахарного диабета и другой выраженной соматической патологии как в острой форме, так и в фазе обострения.

Геномная ДНК была выделена из замороженных образцов венозной крови универсальным методом фенол-хлороформной экстракции. Для изучения возможной роли фиброзирующих процессов в миокарде в патогенезе предстатии СН был изучен полиморфный вариант rs1800469 гена TGF- β 1 методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Идентификация полиморфизма -509C/T гена TGF- β 1 (rs1800469) проводилась на амплификаторе «ДТпрайм-4» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) с использованием наборов праймеров ООО «СибДНК» (Новосибирск).

Обследование проходило в полном соответствии с этическими нормами, международными протоколами и российскими клиническими рекомендациями. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4 (§ 1) от 21 ноября 2024 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты были обработаны с помощью статистических программ IBM SPSS Statistics Version 22 для Windows и SNPStats. Для подтверждения независимого распределения генотипов в исследуемых группах проводили проверку

Таблица 1 / Table 1

Частота распределения генотипов полиморфного локуса *TGF-β1* (-509C/T) по равновесию Харди – Вайнберга у работников угледобывающей промышленности юга Кузбасса, имеющих нормальную глобальную продольную деформацию

Frequency of the distribution of the *TGF-β1* (-509C/T) polymorphic locus genotype according to Hardy – Weinberg equilibrium in coal mining workers in the South of Kuzbass with normal global longitudinal strain

Группы работников Groups of workers	Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютное число Absolute number	Частота генотипа Genotype frequency		Частота аллели Allele frequency	χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга Hardy – Weinberg equilibrium <i>p</i>
				наблюдаемая observable	теоретически ожидаемая theoretically expected			
Подземные работники Underground workers	<i>TGF-β1</i> (-509C/T)	C/C	69	0.5390	0.5109	0.7148	2.43	0.12
		C/T	45	0.3516	0.4078	—	2.43	0.12
		T/T	14	0.1094	0.0813	0.2852	2.43	0.12
		Vсero / Total	128	1	1	1	2.43	0.12
Работники угольных разрезов Coal pit workers	<i>TGF-β1</i> (-509C/T)	C/C	25	0.3571	0.4041	0.6357	2.88	0.09
		C/T	39	0.5572	0.4632	—	2.88	0.09
		T/T	6	0.0857	0.1327	0.3643	2.88	0.09
		Vсero / Total	70	1	1	1	2.88	0.09

Таблица 2 / Table 2

Частота распределения генотипов полиморфного локуса *TGF-β1* (-509C/T) по равновесию Харди – Вайнберга у работников угледобывающей промышленности юга Кузбасса, имеющих снижение глобальной продольной деформации

Frequency of the distribution of the *TGF-β1* (-509C/T) polymorphic locus genotype according to Hardy – Weinberg equilibrium in coal mining workers in the South of Kuzbass with decreased global longitudinal strain

Группы работников Groups of workers	Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютное число Absolute number	Частота генотипа Genotype frequency		Частота аллели Allele frequency	χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга Hardy – Weinberg equilibrium <i>p</i>
				наблюдаемая observable	теоретически ожидаемая theoretically expected			
Подземные работники Underground workers	<i>TGF-β1</i> (-509C/T)	C/C	23	0.3770	0.3983	0.6311	0.51	0.47
		C/T	31	0.5082	0.4656	—	0.51	0.47
		T/T	7	0.1148	0.1361	0.3689	0.51	0.47
		Vсero / Total	61	1	1	1	0.51	0.47
Работники угольных разрезов Coal pit workers	<i>TGF-β1</i> (-509C/T)	C/C	9	0.4286	0.4768	0.6905	1.07	0.30
		C/T	11	0.5238	0.4274	—	1.07	0.30
		T/T	1	0.0476	0.0958	0.3095	1.07	0.30
		Vсero / Total	21	1	1	1	1.07	0.30

на соответствие закону Харди – Вайнберга. Достоверность различий в распределении частот генотипов между двумя группами работников угледобывающей промышленности с разным способом добычи угля определялась по критерию χ^2 . Проводилось сравнение изучаемых групп по кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной моделям наследования. Для определения силы ассоциаций определённых генотипов с нарушением систолической функции применяли отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал (CI). Частоту встречаемости снижения глобальной продольной деформации левого желудочка оценивали с использованием таблиц сопряжённости с помощью вычисления критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с применением поправки Йейтса для уменьшения числа искажений. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Исследование проведено в рамках большой темы по оценке роли традиционных и эндогенных факторов риска развития БСК у работников ресурсодобывающих предприятий Кузбасса. На предварительном этапе был изучен вклад полиморфного локуса *TGF-β1* (-509C/T) в формирование

предстатии СН у стажированных работников угледобывающей отрасли с разными способами добычи угля.

Объективные признаки, соответствующие предстатии СН, были установлены у 58,2% шахтёров и 53,9% работников разрезов с открытым способом угледобычи. Поскольку термин предстатии СН введён в клинические рекомендации недавно, эпидемиологические исследования её распространённости отсутствуют.

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1* не выявил статистически значимых связей между изученными генотипами с риском формирования предстатии СН. Ни один из генотипов не ассоциировался с увеличением частоты встречаемости предстатии СН как в группе шахтёров, так и в группе работников предприятий угледобычи открытым способом ($p > 0,05$).

В связи с отсутствием ассоциаций между генотипами полиморфизма гена *rs1800469* гена *TGF-β1* и проявлениями предстатии СН в её общей структуре было принято решение сосредоточить внимание на выявлении с помощью нового информативного метода диагностики speckle-tracking-эхокардиографии причин систолической дисфункции миокарда как возможного проявления миокардиального фиброза на доклинической стадии [14, 33].

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости снижения глобальной продольной деформации левого желудочка у работников угледобывающей промышленности с разными способами добычи угля

Frequency of occurrence of a decrease in global longitudinal strain of the left ventricle in workers of the coal mining industry with different coal mining methods

Группа работников Groups of workers	Число работников, абс. (%) Number of persons, abs. (%)		χ^2	<i>p</i>	OR (95% CI)
	с нормальной глобальной продольной деформацией with normal global longitudinal strain	со сниженной глобальной продольной деформацией with decreased global longitudinal strain			
Подземные работники Underground workers	128 (67.87)	61 (32.3)	2.09	0.15	1.59 (0.89–2.82)
Работники угольных разрезов Coal pit workers	70 (76.9)	21 (23.1)	2.09	0.15	

Таблица 4 / Table 4

Распределение частот генотипов полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGF-β1* у шахтёров с нормальной и сниженной глобальной продольной деформацией левого желудочкаFrequency of the distribution of the *rs1800469* polymorphic locus genotypes of the *TGF-β1* gene in miners with normal and reduced global longitudinal strain of the left ventricle

Модель наследования Inheritance model	Генотип Genotype	Число работников угольных шахт, абс. (%) Number of employees in coal mines, abs. (%)		OR (95% CI)	<i>p</i>
		со сниженной глобальной продольной деформацией with decreased global longitudinal strain	с нормальной глобальной продольной деформацией with normal global longitudinal strain		
Кодоминантная Codominant	<i>C/C</i>	23 (37.7)	69 (53.9)	1.00	0.09
	<i>C/T</i>	31 (50.8)	45 (35.2)	1.91 (1.03–3.54)	0.09
	<i>T/T</i>	7 (11.5)	14 (10.9)	1.6 (0.4–2.77)	0.09
Доминантная Dominant	<i>C/C</i>	23 (37.7)	69 (53.9)	1.00	0.038
	<i>C/T-T/T</i>	38 (62.3)	59 (46.1)	0.52 (0.28–0.97)	0.038
Рецессивная Recessive	<i>C/C-C/T</i>	54 (88.5)	114 (89.1)	1.00	0.91
	<i>T/T</i>	7 (11.5)	14 (10.9)	1.06 (0.4–2.77)	0.91
Сверхдоминантная Over-dominant	<i>C/C-T/T</i>	30 (49.2)	83 (64.8)	1.00	0.041
	<i>C/T</i>	31 (50.8)	45 (35.2)	1.91 (1.03–3.54)	0.041

Таблица 5 / Table 5

Распределение частот генотипов полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGF-β1* у работников угольных разрезов с нормальной и сниженной глобальной продольной деформацией левого желудочкаFrequency of the distribution of the *rs1800469* polymorphic locus genotypes of the *TGF-β1* gene in coal pit workers with normal and reduced global longitudinal strain of the left ventricle

Модель наследования Inheritance model	Генотип Genotype	Число работников угольных разрезов, абс. (%) Number of coal mine workers, abs. (%)		OR (95% CI)	<i>p</i>
		со сниженной глобальной продольной деформацией with decreased global longitudinal strain	с нормальной глобальной продольной деформацией with normal global longitudinal strain		
Кодоминантная Codominant	<i>C/C</i>	9 (42.9)	25 (35.7)	1.00	0.76
	<i>C/T</i>	11 (52.4)	39 (55.7)	0.87 (0.33–2.32)	0.76
	<i>T/T</i>	1 (4.8)	6 (8.6)	0.53 (0.06–4.7)	0.76
Доминантная Dominant	<i>C/C</i>	9 (42.9)	25 (35.7)	1.00	0.55
	<i>C/T-T/T</i>	12 (57.1)	45 (64.3)	1.35 (0.5–3.64)	0.55
Рецессивная Recessive	<i>C/C-C/T</i>	20 (95.2)	64 (91.4)	1.00	0.57
	<i>T/T</i>	1 (4.8)	6 (8.6)	1.88 (0.21–16.5)	0.57
Сверхдоминантная Over-dominant	<i>C/C-T/T</i>	10 (47.6)	31 (44.3)	1.00	0.79
	<i>C/T</i>	11 (52.4)	39 (55.7)	1.14 (0.43–3.04)	0.79

Высокая частота нарушений систолической функции миокарда в виде снижения глобальной продольной деформации левого желудочка у работников без артериальной гипертензии позволила предположить наличие в стенке ЛЖ возможных фиброзных изменений, связанных с накоплением коллагена, благодаря усиленной экспрессии гена *TGF-β1 rs1800469*. В связи с этим рабочие с разным способом добычи угля были распределены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений систолической функции миокарда в виде снижения GLS.

Во всех исследуемых группах распределение частот генотипов полиморфного маркера *TGF-β1 (-509C/T)* соответствовало закону Харди – Вайнберга (табл. 1, 2).

Анализ частоты встречаемости снижения глобальной продольной систолической деформации левого желудочка у работников угледобывающей промышленности с разными способами добычи угля не выявил статистически значимых различий ($p = 0,15$). При этом каждый третий подземный работник имел нарушение систолической функции миокарда в виде снижения GLS, среди работников разрезов – только пятая часть обследованных (табл. 3).

При изучении полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1* у работников угольных шахт выявлены статистически значимые различия по двум моделям наследования. У шахтёров, обладающих гетерозиготным генотипом *C/T*, относительный шанс обнаружить нарушение систолической функции сердца в виде снижения GLS увеличивался в два раза ($OR = 1,91$; 95% CI (1,03–3,54); $p = 0,041$) при сверхдоминантной модели наследования. Выявлено значимое преобладание носителей гетерозиготного варианта полиморфизма *TGF-β1 (-509C/T)* среди шахтёров со снижением глобальной продольной систолической деформации ЛЖ (51%) по сравнению с количеством гетерозигот (35%) среди шахтёров с нормальной систолической функцией (табл. 4).

При доминантной модели наследования носительство аллели *C* в гомозиготном состоянии выступает в роли протекторного фактора при формировании нарушений систолической функции ($OR = 0,52$; 95% CI (0,28–0,97); $p = 0,038$). Гомозиготный генотип *C/C* обнаружен почти у 54% лиц с нормальной GLS, в то время как в группе шахтёров со сниженным значением данного параметра – только в 37,7% случаев.

В группе работников угольных разрезов с открытым способом добычи угля подобных закономерностей выявлено не было. При анализе ассоциаций генотипов, проведённом на разных моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной), не установлено статистически значимых связей между генотипами полиморфного локуса *TGF-β1 (-509C/T)* и риском формирования нарушений систолической функции ЛЖ в виде снижения GLS (табл. 5).

При сравнении обследованных лиц обнаружено, что среди имеющих нормальную систолическую функцию работников разрезов статистически значимо преобладают гетерозиготные носители (55,7% против 35,2% у шахтёров; $\chi^2 = 7,91$; $p = 0,02$; $OR = 2,32$; 95% CI (1,28–4,21)), в то время как у шахтёров с нормальной GLS частота встречаемости гомозиготного генотипа по аллели *C* оказалась выше (53,9% против 35,7% у работников разрезов; $OR = 2,11$; 95% CI (1,16–3,84)). Анализ распределения генотипов среди лиц с нарушением систолической функции, имеющих разные условия труда, достоверных различий не выявил.

Обсуждение

Среди производственно обусловленных болезней у работников угольной промышленности преобладают патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2, 6]. В клинко-экспериментальных исследованиях, изучающих длительное воздействие угольно-породной пыли на организм шахтёров, выявлен системный характер поражения сосудов с формированием эндотелиальной дисфункции и

выраженного периваскулярного фиброза, при этом изменения в сосудистой стенке прогрессировали с увеличением стажа работы в шахте и длительностью воздействия в эксперименте [2].

Фибротическое ремоделирование миокарда может стать основой формирования ХСН. При этом на начальных стадиях развития патологии отсутствуют явные клинические проявления, а большинство пациентов имеют сохранённую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) согласно результатам эхокардиографии [8–10]. Доказано, что в диагностике ранних предикторов развития ХСН более важным и устойчивым показателем, чем ФВ ЛЖ, является GLS. Установлено, что снижение GLS предшествует снижению ФВ ЛЖ. При оценке ранней субклинической дисфункции ЛЖ изменение GLS является более информативным показателем. Снижение ФВ ЛЖ, определяемое стандартным методом эхокардиографии, происходит только при обширном повреждении кардиомиоцитов, когда исчерпаны все компенсаторные возможности и формируются необратимые изменения миокарда [34].

Использование дополнительных эхокардиографических методов диагностики, способных выявить снижение GLS на самом раннем этапе, позволяет заранее предположить последующее снижение ФВ ЛЖ и, как следствие, формирование ХСН у лиц, не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии [14, 34, 35].

Поскольку такое исследование целесообразно проводить всем работникам предприятий в рамках профилактических медицинских осмотров, важным аспектом является определение генетической предрасположенности к развитию нарушений систолической функции сердца среди работников основных стратегических отраслей промышленности с целью формирования групп повышенного риска и создания персонализированного подхода к доклинической диагностике БСК и их возможных осложнений.

По результатам нашего исследования, проведённого на двух группах работников угледобывающей промышленности с разными способами добычи угля, выявлены особенности генетического полиморфизма *TGF-β1 (-509C/T)* и его связь с формированием глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка. Среди работников угольных шахт со сниженной GLS обнаружено значимое преобладание носителей гетерозиготного варианта *C/T* полиморфизма *TGF-β1 (-509C/T)* по сравнению с количеством гетерозигот среди шахтёров с нормальной систолической функцией (51% против 35%). В то время как гомозиготный генотип *C/C* чаще обнаруживался у подземных рабочих с нормальной GLS: почти 54% лиц против 37,7% шахтёров со сниженным показателем.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о предрасположенности шахтёров, обладающих гетерозиготным генотипом *C/T* полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1*, к нарушению систолической функции сердца. При сверхдоминантной модели наследования у лиц, обладающих гетерозиготным генотипом *C/T*, шанс выявить нарушение систолической функции сердца в виде снижения GLS увеличивался в два раза ($OR = 1,91$; 95% CI (1,03–3,54); $p = 0,041$) по сравнению с носителями других генотипов.

Полученные результаты согласуются с данными метаанализа, проведённого Du L. и соавт. на основе семи исследований типа «случай – контроль» [36]. В процессе метаанализа авторами выявлен значительно повышенный риск развития ИМ у обладателей гетерозиготного генотипа *C/T* и гомозиготного генотипа по аллели *T* полиморфизма *TGF-β1 (rs1800469)* среди лиц без острого ИМ по сравнению с гомозиготными носителями *C/C* ($OR = 1,12$; 95% CI (1,02–1,23)).

Аналогичные результаты получены при изучении вклада функционального полиморфизма *C-509T TGFβ-1* в формирование и дальнейшее развитие одиночной фибрилляции предсердий (ФП) у китайской популяции. Исследование «случай – контроль», в котором приняли участие 840 пациентов с установленной фибрилляцией и 845 представителей

контрольной группы, показало, что носительство генотипов *CT* и (или) *TT* способствует повышенному риску развития одиночной ФП ($OR = 1,5$ для *CT*; $OR = 3,72$ для *TT* и $OR = 2,15$ для *CT/TT*) по сравнению с гомозиготами по *C*-аллели. Более того, пациенты с генотипами *CT/TT* показали более высокую вероятность рецидива ФП после катетерной абляции по сравнению с пациентами с генотипом *CC* [37].

Результаты метаанализа, проведённого на основании 8 исследований в разных этнических группах, свидетельствуют о роли вариантного генотипа *T/T* полиморфизма *509C/T* гена *TGF-β1* в формировании ИБС [30]. В исследовании Маянской С.Д. и соавт., в котором участвовали пациенты с повторным инфарктом миокарда, значительно чаще обнаруживали редкую аллель *T* [21].

Abdulfattah S.Y. и соавт. показали, что носители гомозиготного минорного генотипа *TT* полиморфного локуса *rs1800469* имеют низкую вероятность развития ИБС (отношение рисков $HR < 1$). Авторы предположили, что аллели *TGF-β1* обоих SNP являются защитными биомаркерами в отношении ИБС у иракской популяции. Также авторами показана связь сыровороточного уровня *TGF-β1* и его генетических полиморфизмов (*C509T* и *T869C*) с ишемической болезнью сердца у населения Ирака [38].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип по аллели *C* связан с резистентностью к снижению глобальной продольной деформации левого желудочка у шахтёров. При доминантной модели наследования носительство аллели *C* в гомозиготном состоянии выступает в роли протекторного фактора при формировании нарушений систолической функции ($OR = 0,52$; 95% CI (0,28–0,97); $p = 0,038$). В группе работников угольных разрезов схожие генетические закономерности не выявлены.

В исследовании Koch W. и соавт., проведённом на 4868 пациентах, обнаружена аналогичная связь полиморфизма *-509C/T* (*rs1800469*) гена *TGF-β1* с развитием инфаркта миокарда у лиц с ангиографически подтверждённой ишемической болезнью сердца. Среди мужчин – носителей гомозиготного генотипа *C/C* выявлена низкая вероятность развития инфаркта миокарда (скорректированное $OR = 0,49$; 95% CI (0,27–0,87); $p = 0,014$), что свидетельствует о защитной роли данного генотипа. У женщин ни один из генотипов полиморфизма *TGF-β1* *-509C/T* (*rs1800469*) не был связан с инфарктом миокарда [39].

При анализе ассоциаций генотипов, выполненном на разных моделях наследования среди работников угольных разрезов с открытым способом добычи угля, нами не обнаружены статистически значимые связи между генотипами полиморфного локуса *TGF-β1* (*-509C/T*) и риском формирования нарушений систолической функции ЛЖ в виде снижения GLS.

Полученные результаты указывают на более высокий риск развития ХСН у шахтёров, обладающих гетерозиготным генотипом *C/T*, по сравнению с работниками разрезов

и дают основание предполагать, что определённые вредные факторы производственной среды могут стать триггерами формирования миокардиального фиброза у относительно здоровых шахтёров. ХСН как многофакторная патология имеет сложный механизм развития, в её формировании немаловажную роль играют экологические и профессиональные факторы. При этом работники угольной промышленности, добывающие уголь разными способами, но обладающие одними и теми же генотипами полиморфного локуса *-509C/T* гена *TGF-β1*, имеют неодинаковый риск формирования систолических нарушений, вызванных фибротическими процессами.

Таким образом, анализ современной литературы и результаты собственных исследований подтверждают вклад полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGF-β1* в процессы ремоделирования и фиброобразования миокарда, однако данные имеют противоречивый характер, что связано с существованием межэтнических и гендерных различий, наличием сопутствующей соматической и профессиональной патологии, а также условиями труда.

Ограничения исследования. Проведённое исследование ограничено количеством генов, способных вносить вклад в развитие миокардиального фиброза.

Заключение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о предрасположенности шахтёров, обладающих гетерозиготным генотипом *C/T* полиморфизма *rs1800469* гена *TGF-β1*, к нарушению систолической функции сердца. Гомозиготный генотип по аллели *C* связан с резистентностью к снижению глобальной продольной деформации левого желудочка у шахтёров с подземным способом добычи угля. В группе работников угольных разрезов схожих генетических закономерностей выявлено не было.

Определение генетической предрасположенности к формированию нарушений систолической функции сердца у работников угледобывающей промышленности может играть важную роль при выявлении лиц с начальными признаками сердечной недостаточности, что позволит снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, а также показатели смертности от болезней системы кровообращения. Особую важность имеет снижение смертности на рабочих местах, поскольку предприятия угольной промышленности работают как сложенный механизм, требующий строжайшего соблюдения техники безопасности, а острая сердечно-сосудистая катастрофа у работника может повлечь за собой целую цепь событий, начиная с остановки технологического процесса и заканчивая угрозой жизни и здоровью остальных сотрудников. Выявление генетических особенностей у работников угольной промышленности может повысить прогностическую ценность традиционных моделей расчёта риска [28] формирования болезней системы кровообращения.

Литература

(п.п. 4, 7–9, 13, 16–18, 20, 24–27, 29–31, 33, 36–39 см. References)

1. Серебряков Е.В., Пьянкова Л.А. Дисбаланс между спросом и предложением рабочей силы в Кемеровской области в 2018 году. *Символ Науки: Международный научный журнал*. 2019; (1): 125–8. <https://elibrary.ru/ywsedz>
2. Бондарев О.И., Азаров П.А., Сурков А.М., Уланова Е.В. Морфофункциональные изменения сосудов сердца и легких при воздействии угольно-породной пыли: экспериментальное и клиническое исследование. *Инновационная наука*. 2024; (9–2): 186–91. <https://elibrary.ru/bjslok>
3. Фомин А.И., Соболев В.В., Сазонов М.С., Анисимов И.М., Малышева М.Н. Риск формирования профессиональных заболеваний при разработке угольных месторождений открытым способом. *Безопасность труда в промышленности*. 2017; (10): 65–71. <https://doi.org/10.24000/0409-2961-2017-10-65-71> <https://elibrary.ru/zokrc1>
5. Пенкнович А.А., Каляганов П.И. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца у работающих в условиях воздействия локальной вибрации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2005; 45(5): 32–5. <https://elibrary.ru/qiujzb>
6. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Евсеева Н.А., Данилов И.П., Зацепина О.В. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(6): 381–4. <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-381-384> <https://elibrary.ru/nqienj>
10. Кожухов С.Н., Пархоменко А.Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицина неотложных состояний*. 2016; (1): 126–30. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.72.2016.74477> <https://elibrary.ru/vweifgb>

11. Воронина Л.П., Шварц Ю.Г., Якушев Р.Б., Полунина Е.А. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при хронической сердечной недостаточности. *Астраханский медицинский журнал*. 2018; 13(3): 9–15. <https://doi.org/10.17021/2018.13.3.9.15> <https://elibrary.ru/ynludz>
12. Галявич А.С., Терешенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(11): 251–349. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162> <https://elibrary.ru/wkidlj>
14. Логинова Е.Н., Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Богатырев И.В., Потапов В.В., Шарун И.В. Продольная деформация миокарда левого желудочка у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и аритмией. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(12): 33–8. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5665> <https://elibrary.ru/mgbusc>
15. Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10): 139–44. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933> <https://elibrary.ru/guvvid>
19. Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023; 17(1): 36–41. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-07> <https://elibrary.ru/bfzmyu>
21. Маянская С.Д., Гараева Л.А., Тепляков А.Т., Филипенко М.Л., Соколова Е.А., Кравцова О.А. и др. Особенности полиморфизма генов *FGB*, *TNFA*, *IL-1 β* , *LPL*, *ITGB3* и *TGFB1* у пациентов с повторным инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(4): 130–7. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-130-137> <https://elibrary.ru/fxlmzx>
22. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2016; (2): 206–16. <https://elibrary.ru/wdcicq>
23. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; (3–4): 558–9. <https://elibrary.ru/trmbnr>
28. Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10): 232–9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4007> <https://elibrary.ru/lccdhz>
32. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786> <https://elibrary.ru/tcrbrb>
34. Самарский диагностический центр. Пичко Г.А. Объединяем усилия онкологов и кардиологов для лечения пациентов. Доступно: https://samaradc.ru/dlya_vrachej/art273.html
35. Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терешенко С.Н., Белевская А.А. Оценка деформации левого желудочка и левого предсердия, а также ротационных свойств левого желудочка у больных ХСН по данным эхокардиографической технологии неоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018; (2): 4–15. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-2-4-15> <https://elibrary.ru/xqfmfv>

References

1. Serebryakov E.V., P'yankova L.A. The imbalance between the supply and demand of labor in the Kemerovo region in 2018. *Simvol Nauki: Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal*. 2019; (1): 125–8. <https://elibrary.ru/ywsedz> (in Russian)
2. Bondarev O.I., Azarov P.A., Surkov A.M., Ulanova E.V. Morphofunctional changes in the heart and lungs vessels under the influence of coal-rock dust: experimental and clinical study. *Innovatsionnaya nauka*. 2024; (9–2): 186–91. <https://elibrary.ru/bjslok> (in Russian)
3. Fomin A.I., Sobolev V.V., Sazonov M.S., Anisimov I.M., Malysheva M.N. Risk of formation of occupational diseases when developing open-cut mining coal fields. *Bezopasnost' truda v promyshlennosti*. 2017; (10): 65–71. <https://doi.org/10.24000/0409-2961-2017-10-65-71> <https://elibrary.ru/zokrc1> (in Russian)
4. Perret J.L., Plush B., Lachapelle P., Hinks T.S., Walter C., Clarke P., et al. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology*. 2017; 22(4): 662–70. <https://doi.org/10.1111/resp.13034>
5. Penknovich A.A., Kalyaganov P.I. Arterial hypertension and ischemic heart disease in workers exposed to local vibration. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2005; 45(5): 32–5. <https://elibrary.ru/qiujzb> (in Russian)
6. Filimonov S.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Evseeva N.A., Danilov I.P., Zatschina O.V. Prevalence of somatic pathology in coal mine workers with occupational respiratory diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(6): 381–4. <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-381-384> <https://elibrary.ru/nqienj> (in Russian)
7. Liu Y., Rong Y., Steenland K., Christiani D.C., Huang X., Wu T., et al. Long-term exposure to crystalline silica and risk of heart disease mortality. *Epidemiology*. 2014; 25(5): 689–96. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000143>
8. Ferreira J.P., Kraus S., Mitchell S., Perel P., Piñeiro D., Chioncel O., et al. World Heart Federation roadmap for heart failure. *Glob. Heart*. 2019; 14(3): 197–214. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.004>
9. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12): e67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
10. Kozhukhov S.N., Parkhomenko O.M. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; (1): 126–30. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.72.2016.74477> <https://elibrary.ru/vwefgb> (in Ukrainian)
11. Voronina L.P., Shvarts Yu.G., Yakushev R.B., Polunina E.A. Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in chronic heart failure. *Astrakanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 13(3): 9–15. <https://doi.org/10.17021/2018.13.3.9.15> <https://elibrary.ru/ynludz> (in Russian)
12. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2024; 29(11): 251–349. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162> <https://elibrary.ru/wkidlj> (in Russian)
13. Krishnasamy R., Hawley C.M., Stanton T., Pascoe E.M., Campbell K.L., Rossi M., et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 106. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0098-1>
14. Loginova E.N., Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Bogatyrev I.V., Potapov V.V., Sharun I.V. Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia and arrhythmia. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2023; 28(12): 33–8. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5665> <https://elibrary.ru/mgbusc> (in Russian)
15. Pecherina T.B., Kutikhin A.G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25(10): 139–44. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933> <https://elibrary.ru/guvvid> (in Russian)
16. Bing R., Dweck M.R. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019; 105(23): 1832–40. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>
17. Talman V., Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016; 365(3): 563–81. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
18. Tallquist M.D. Cardiac fibroblast diversity. *Annu. Rev. Physiol*. 2020; 82: 63–78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
19. Zakirova N.E., Zakirova A.N., Nizamova D.F. Transforming growth factor $\beta 1$ and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic genesis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021; 17(1): 36–41. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-07> <https://elibrary.ru/bfzmyu> (in Russian)
20. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 polymorphism of the *TGFB1* gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients. *Acta Naturae*. 2021; 13(4): 42–6. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11469>
21. Mayanskaya S.D., Garaeva L.A., Teplyakov A.T., Filipenko M.L., Sokolova E.A., Kravtsova O.A., et al. *FGB*, *TNFA*, *IL-1 β* , *LPL*, *ITGB3* and *TGFB1* genes polymorphism in patients with recurrent myocardial infarction. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19(4): 130–7. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-130-137> <https://elibrary.ru/fxlmzx> (in Russian)
22. Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V., Zueva V.O., Kazimova O.E. Features of biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2016; (2): 206–16. <https://elibrary.ru/wdcicq> (in Russian)
23. Pelipenko L.V., Sergienko A.V., Ivashov M.N. Effects of transforming growth factor beta-1. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2015; (3–4): 558–9. <https://elibrary.ru/trmbnr> (in Russian)
24. Rosenkranz S. TGF- $\beta 1$ and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res*. 2004; 63(3): 423–32. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.04.030>
25. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T., Ikeda Y., Mas J.L., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295(2): 180–9. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>
26. Li S., Fan Q., He S., Tang T., Liao Y., Xie J. MicroRNA-21 negatively regulates Treg cells through a TGF- $\beta 1$ /Smad-independent pathway in patients with coronary heart disease. *Cell. Physiol. Biochem*. 2015; 37(3): 866–78. <https://doi.org/10.1159/000430214>
27. Martelossi Cebinelli G.C., Paiva Trugilo K., Badaró Garcia S., Brajão de Oliveira K. TGF- $\beta 1$ functional polymorphisms: a review. *Eur. Cytokine Netw*. 2016; 27(4): 81–9. <https://doi.org/10.1684/ecn.2016.0382>
28. Nikolaeva A.M., Babushkina N.P., Ryabov V.V. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, polymorphisms and postinfarction cardiac remodeling. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25(10): 232–9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4007> <https://elibrary.ru/lccdhz> (in Russian)
29. Lu Y., Boer J.M., Barsova R.M., Favorova O., Goel A., Müller M., et al. *TGFB1* genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *BMC Med. Genet*. 2012; 13: 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-39>
30. Li Y.Y., Zhou Y.H., Gong G., Geng H.Y., Yang X.X. *TGF- $\beta 1$* gene -509C/T polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis involving 11,701 subjects. *Front. Physiol*. 2017; 8: 108. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00108>

Original article

31. Muraru D., Niero A., Rodriguez-Zanella H., Cherata D., Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8(1): 101–17. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.06.01>
32. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(3): 149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786> <https://elibrary.ru/tcrbrb>
33. Lisi M., Cameli M., Mandoli G.E., Pastore M.C., Righini F.M., D'Ascenzi F., et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail. Rev.* 2022; 27(5): 1857–67. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10214-0>
34. Samara Diagnostic Center. Pichko G.A. Combining the efforts of oncologists and cardiologists to treat patients. Available at: https://samaradc.ru/dlya_vrachey/art273.html (in Russian)
35. Sohbnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Belevskaya A.A. Evaluation of deformation of the left ventricle and left atrium, and the rotational properties of the left ventricle in patients with CHF according to the echocardiographic technology of non-Doppler imaging in two and three-dimensional regimens. *Evrasiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; (2): 4–15. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-2-4-15> <https://elibrary.ru/xqfmfv> (in Russian)
36. Du L., Gong T., Yao M., Dai H., Ren H.G., Wang H. 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 (Baltimore)*. 2019; 98(26): e15946. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015946>
37. Cao H., Zhou Q., Lan R., Røe O.D., Chen X., Chen Y., et al. A functional polymorphism C-509T in *TGF β -1* promoter contributes to susceptibility and prognosis of lone atrial fibrillation in Chinese population. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112912>
38. Abdulfattah S.Y., Salman Alagely H., Abid Kathum O., Samawi F.T. Association of serum level of *TGF- β 1* and its genetic polymorphisms (C509T and T869C) with ischemic heart disease in Iraqi population. *Hum. Immunol.* 2024; 85(6): 111145. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2024.111145>
39. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C., Schömig A., Kastrati A. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(5): 1114–9. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000217747.66517.11>

Сведения об авторах

Казитская Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Филимонов Егор Сергеевич, канд. мед. наук, зам. директора по научной работе ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: filimonov_es@nii-kpg.ru

Коротенко Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики отд. функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Бугаева Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

Information about the authors

Anastasiya S. Kazitskaya, PhD (Biology), leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Egor S. Filimonov, PhD (Medicine), Deputy Director on Science, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2204-1407> E-mail: filimonov_es@nii-kpg.ru

Olga Yu. Korotenko, PhD (Medicine), functional diagnostics physician of the department for functional and ultrasound diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7158-4988> E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Tatyana K. Yadykina, PhD (Biology), leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035> E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Maria S. Bugaeva, PhD (Biology), senior researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616> E-mail: bugms14@mail.ru