

УДК 616.831-005:616.52-092-08

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Прохоренко С.В., <sup>2</sup>Косякова Н.И., <sup>2,3</sup>Прохоренко И.Р.

<sup>1</sup>ФГНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации»,

Москва, e-mail: sergey.prohorenko@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГАУЗ Больница ПНЦ РАН, Пуцдино;

<sup>3</sup>ФГБУ «Институт фундаментальных проблем биологии» РАН, Пуцдино

К ранним признакам цереброваскулярной болезни (ЦВБ) относят быструю утомляемость, умеренно выраженные головные боли, раздражительность и частую смену настроения, головокружение. Такие симптомы не являются специфическими и могут быть характерны и для хронической интоксикации, вызванной латентно протекающей герпетической инфекцией (ГИ). С этой целью на первом этапе была изучена распространенность ЦВБ у лиц работоспособного возраста, считавших себя практически здоровыми. Установлено, что у 36,4% обследованных были выявлены ранние признаки ЦВБ. Дальнейшее иммуно-серологическое и молекулярно-биологическое обследование установило коморбидность ЦВБ и ГИ у 47% пациентов. На втором этапе (в течение 24 месяцев) с целью изучения особенности клинического течения и изменений в цитокиновом статусе проводилось динамическое наблюдение за пациентами с ЦВБ и ГИ. Было показано, что ГИ утяжеляет клинические проявления ЦВБ, вызывает более выраженный дисбаланс цитокинового статуса. Оценка цитокинового статуса показала, что у пациентов с частыми обострениями ГИ наблюдались три варианта иммунного ответа при стимуляции культуры моноцитов липополисахаридом *E. coli* (ЛПС). Сниженные показатели отмечены у 16 из 32 пациентов, повышенные значения – у 6 и не измененные – у 10 пациентов. Это дает основание с осторожностью подходить к назначению индукторов интерферона пациентам с ЦВБ, ассоциированной с ГИ, при выборе метода иммунокоррекции, так как назначение индукторов интерферона у пациентов, имеющих низкие показатели INF- $\gamma$ , приводило к еще более глубокому угнетению его продукции и, как следствие, к более тяжелому течению заболевания.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная болезнь, герпетическая инфекция, провоспалительные цитокины

## CLINICO-IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CEREBROVASCULAR DISEASE ASSOCIATED WITH HERPETIC INFECTION

<sup>1</sup>Prokhorenko S.V., <sup>2</sup>Kosyakova N.I., <sup>2,3</sup>Prokhorenko I.R.

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

Moscow, e-mail: sergey.prohorenko@gmail.com;

<sup>2</sup>Hospital of the Pushchino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushchino;

<sup>3</sup>Institute of Basic Biological Problems of Russian Academy of Sciences, Pushchino

Early signs of cerebrovascular disease (CVD) include fast fatigue, mild headaches, irritability and frequent mood swings, dizziness. Such symptoms are not specific and can also be characteristic of chronic intoxication caused by a latent flow of herpetic infection (HI). To this end, at the first stage, the prevalence of CVD was studied in persons of working age who considered themselves to be practically healthy. It was found that 36.4% of the subjects had early signs of CVD. Further immuno-serological and molecular biological examination established the comorbidity of CVD and HI in 47% of patients. At the second stage (within 24 months), in order to study the clinical course and the changes in the cytokine status, the patients were monitored dynamically with CVD and HI. It was shown that GI increases the clinical manifestations of the central nervous system, causes a more pronounced imbalance in the cytokine status. Evaluation of the cytokine status showed that in patients with frequent exacerbations of HI, three variants of the immune response were observed when stimulating the monocyte culture with *E. coli* lipopolysaccharide (LPS). Reduced rates were noted in 16 of 32 patients, elevated values – in 6 and unchanged in 10 patients. This gives grounds to use caution in the appointment of interferon inducers in patients with CVD associated with HI when choosing the immunocorrection method, because the appointment of interferon inducers in patients with low INF- $\gamma$  values led to an even deeper inhibition of its production and, consequently, to a more severe course of the disease.

**Keywords:** cerebro-vascular disease, herpetic infection, proinflammatory cytokines

Помимо атеросклеротического поражения сосудов, в последние годы все чаще внимание привлекает поражение сосудов в результате аутоиммунных или инфекционных васкулитов, токсических или наследственных артериопатий, сенильной амилоидной ангиопатии, что приводит к генерализованному сужению мелких сосудов

и к диффузному ишемическому поражению белого вещества полушарий. Поражение мелких церебральных артерий может вызвать образование небольших (лакунарных) инфарктов мозга, которые часто протекают бессимптомно [1]. В настоящее время у подавляющего большинства населения герпесвирусы уклоняются от иммунного

распознавания в структурах спинного или головного мозга, в ганглионарных тканях, легко преодолевают гематоэнцефалический барьер, что делает их малодоступными для специфических противовирусных препаратов [2]. В дополнение к липидно-инфильтративной теории атерогенеза добавилась воспалительная теория, описывающая активацию Т-лимфоцитов после их контакта с антиген-презентирующими клетками, несущими антигены, ассоциированные с комплексами гистосовместимости [3]. Атерогенная способность вирусов возрастает при наличии факторов риска развития атеросклероза (дислипидопротеидемия, гиперхолестеринемия, ожирение, высокие гемодинамические нагрузки, гиподинамия, курение и др.). Атеросклероз вызывают вирусы семейства *Herpesviridae* (у птиц – вирусы болезни Марека; у человека – вирус Эпштейна – Барр, вирусы простого герпеса (ВГЧ-1-2г.т.), цитомегаловирусы) [4, 5].

Наиболее изученными в человеческой популяции являются ВГЧ 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловирус (ЦМВ). Герпес-вирусы могут инфицировать эндотелиальные и гладкомышечные клетки, играющие ключевую роль в развитии атеросклероза. В работе J. DuRose и соавт. впервые в экспериментальной модели кровотока было показано, что малейшее снижение его способствует инфицированию эндотелиальных клеток ЦМВ и развитию атеросклероза [6]. Многие исследователи пытались установить связь атеросклероза с герпесвирусной инфекцией, сравнивая частоту встречаемости вирусной ДНК в атеросклеротических измененных и нормальных стенках артерий. Однако полученные результаты слишком противоречивы и требуют дальнейшего изучения [7, 8]. К ранним признакам ЦВБ относят: быструю утомляемость, умеренно выраженные головные боли, раздражительность и частую смену настроения, головокружение. Далее появляется снижение работоспособности, шум в голове, проблемы со сном. Такие симптомы не являются специфическими и могут быть характерны и для хронической интоксикации, вызванной латентно протекающей герпетической инфекцией.

Цель исследования: изучить распространенность симптомов ЦВБ в ассоциации с ГИ у лиц работоспособного возраста, особенности клинического течения и изменений в цитокиновом статусе при их коморбидности.

### Материалы и методы исследования

Клинико-инструментальное исследование распространенности и течения ЦВБ среди пациентов

трудоспособного возраста – 35–60 лет, считавших себя практически здоровыми, изучение особенностей их цитокинового статуса иммуно-серологическим и молекулярно-биологическим методами.

Верификация диагноза ЦВБ проводилась на базе Больницы ПНЦ РАН. Пациенты при обращении подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Б ПНЦ РАН, протокол № 11 от 15.06.2017 г., и проводилось в два этапа. На первом этапе осуществлялся скрининг с целью выявления ранних признаков ЦВБ.

Признаки ЦВБ по результатам осмотра и анкетирования были выявлены у 168 (36,4%) обследованных из 485 ранее обратившихся.

Критерии включения:

лица в возрасте 35–60 лет, считавшие себя практически здоровыми, не предъявлявшие активно жалоб и обратившиеся в кабинет медицинской профилактики для очередного диспансерного осмотра.

В группу наблюдения не включались пациенты, имеющие выраженные клинические проявления ЦВБ, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (ОНМК, ОИМ, ХСН, нарушения сердечного ритма), декомпенсированный сахарный диабет 2 т., туберкулез легких, ВИЧ, гепатиты, острые и другие тяжелые хронические заболевания, женщины фертильного возраста, имеющие беременность, нарушения менструального цикла и другую тяжелую гинекологическую патологию.

Для верификации ЦВБ было продолжено клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимия: АЛТ/АСТ, ЩФ, общий белок, СРБ (кол.), холестерин, липидный профиль, глюкоза, мочевины, креатинин) по стандартным методикам, утвержденным МЗ РФ. Доплерография сосудов головы и шеи (УЗДГ) проводилась на аппарате SIEMENS ACUSON X300, производитель «Siemens Medical Solution Inc (USA)».

МРТ исследование головного мозга проводили в Центре магнито-ядерной диагностики г. Серпухова, имеющего все необходимые разрешительные документы МЗРФ.

Иммуно-серологическое и молекулярно-биологическое исследование для подтверждения диагноза ГИ у пациентов с верифицированным диагнозом ЦВБ, изучение цитокинового статуса проводилось методом ИФА и ПЦР согласно стандартным инструкциям к тест-системам на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 3200 (США), на полуавтоматическом планшетном фотометре Stat Fax 2100 и шейкер-инкубаторе Stat Fax 2200 (Awareness Technology Inc) США и амплификаторе нуклеиновых кислот в реальном времени АНК-32, С.-Петербург, Россия.

В динамике, в парных сыворотках определялись уровни специфических IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1–2 типа (ВПГ-1-2т.) и вирусу герпеса человека – 6т. (ВГЧ-6), которые имели наиболее выраженную тропность к нервным клеткам ЦНС.

Исследование уровня провоспалительных цитокинов: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , и противовоспалительных цитокинов: IL-4 и IL-10 проводилось в сыворотке крови до и после активации липополисахаридом (ЛПС) из *E. coli* методом ИФА по инструкции производителя тест-систем ООО «Цитокин» С.-Петербурга.

Уровень трансформирующего ростового фактора бета (TGF $\beta$ ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих

тест-систем фирмы DRG (США). ДНК к ВПГ- 1-2 т. и ВГЧ-6 типа определяли в слезе зева методом ПЦР. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 6. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между малыми выборками и качественными признаками определялась при помощи непараметрических методов (критерий Манна – Уитни,  $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе было проведено обследование 485 пациентов, обратившихся в кабинет профилактических медицинских осмотров Больницы ПНЦ РАН. Пациенты в возрасте от 35 до 60 лет считали себя условно здоровыми, самостоятельно жалоб не предъявляли, подписывали информированное согласие, заполняли анкету по выявлению ранних клинических признаков ЦВБ; им также проводилось исследование клинического и биохимического анализа крови.

На втором этапе из 485 обследованных пациентов было отобрано 168 (м. – 77, ж. – 91), у которых выявлены начальные признаки ЦВБ (табл. 1).

**Таблица 1**  
Начальные признаки ЦВБ

Начальные признаки цереброваскулярной болезни	Количество пациентов, у которых присутствовали признаки
Головные боли	158
Нарушение сна, бессонница	168
Снижение работоспособности, повышенная утомляемость	106
Раздражительность, плохое настроение, эмоциональная неустойчивость	122
Избыточная светливость	98
Сухость слизистых полости рта	73
Приступы учащенного сердцебиения	144

Выявлялись также факторы, провоцирующие развитие ЦВБ: Сахарный диабет 2 т. – 18; Гиперхолестеринемия, дислипидемия – 64; Ожирение – 72; Гипертония – 166; ИБС – 22; Стрессы – 76; Черепно-мозговые травмы – 11; Длительный прием оральных контрацептивов – 36; Курение – 98; Мало-подвижный образ жизни – 121; Наследственность – 55.

Далее всем пациентам проводилось иммуно-серологическое и молекулярно-биологическое исследование для выявления хронической персистирующей ГИ.

По результатам проведенного иммуно-серологического и молекулярно-био-

логического обследования на наличие сопутствующей ГИ пациенты ( $n = 168$ ) были распределены на две группы.

В 1 группу исследования ( $n = 79$ ) включили пациентов с ЦВБ ассоциированной с ГИ (47%); во 2 гр. – 89 пациентов с ЦВБ, у которых при иммуно-серологическом и молекулярно-биологическом обследовании не была выявлена ГИ (53%).

Контрольную группу для иммуно-серологических и молекулярно-биологических исследований составили условно здоровые пациенты ( $n = 22$ ) без признаков ЦВБ и ГИ. Группы наблюдения были сравнимы по полу, возрасту, медико-социальным условиям. Частота и интенсивность клинических проявлений (головных болей, нарушения сна, бессонницы, снижения работоспособности, повышенной утомляемости, раздражительности, плохого настроения, эмоциональной неустойчивости, приступов учащенного сердцебиения) у пациентов 1 группы наблюдалась в 2,3 раза чаще по сравнению с пациентами 2-й группы.

У 26 пациентов 1 гр. отмечалась также субфебрильная температура и симптомы хронической усталости, у 16 в слезе из зева методом ПЦР определили ДНК ВГЧ-6. По данным МРТ-исследования у всех пациентов 1 и 2 гр. наблюдения, в той или иной степени определялись очаги деструкции в веществе головного мозга, повреждение стенок сосудов, холестериновые отложения, аневризмы. Частота патологических проявлений по данным МРТ-исследования была в 1,4 раза выше у пациентов 1гр. по сравнению с пациентами 2гр. наблюдения. При анализе результатов клинического и биохимического анализа крови у пациентов 1гр. чаще отмечались изменения в виде лейкопении, повышения значений АЛТ и СРБ, что можно связать с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией при коморбидности ЦВБ и ГИ. Существенной разницы в уровнях холестерина атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеидов выявлено не было ( $p < 0,01$ ):

Так, в 1 гр. – уровень ХС ЛПНП был  $6,03 \pm 0,51$  ммоль/л и ХС ЛПВП  $0,90 \pm 0,21$  ммоль/л;

во 2 гр. соответственно, ХС ЛПНП  $5,93 \pm 0,21$  ммоль/л и ХС ЛПВП –  $1,15 \pm 0,22$  ммоль/л.

Иммуно-серологическое исследование уровня антител класса IgM в диагностических титрах не выявило ни у одного пациента в период ремиссии ГИ, а 4-кратный прирост в парных сыворотках титра антител класса IgG к ВПГ 1–2 типа и ВГЧ-6 типа выявлялся у всех пациентов 1 гр. после очередного обострения ГИ. Нарастание

титров специфических антител к ВПГ-1-2 т. отмечено у 53 пациентов и к вирусу герпеса 6 типа у 26, что указывало на наличие персистирующей герпетической инфекции у пациентов ЦВБ.

ДНК ВПГ-1-2 типа определялась у 41 из 79 пациентов ЦВБ ассоциированной с ГИ (51,9%) и ВГ 6 типа у 21 из 79 (26,6%). Отсутствие ДНК вируса ГИ у 17 пациентов (21,5%) при повышенных значениях специфических IgG к ВПГ 1-2 типа и ВГЧ-6 типа означало наличие вирусоносительства и не требовало активных лечебных вмешательств в период ремиссии ГИ. Дополнительно в анамнезе и по данным амбулаторных карт у всех пациентов имелись указания на ранее перенесенную с клиническими проявления герпетическую инфекцию (лихорадка, везикулярные высыпания на губах, носу и/или половых органах, наличие синдрома хронической усталости). Частые обострения ГИ, более 4-х раз в году, разной степени выраженности клинических симптомов, наблюдались у 32 пациентов (40,5%), у которых методом ПЦР определялась ДНК к ВПГ 1–2 типа (у 21) и ВГ 6 типа (у 11), регистрировались повышенные титры специфических антител и более выраженные клинические проявления ЦВБ.

На всех этапах иммунного ответа при ГИ принимают активное участие цитокины, к которым принадлежат лимфокины, интерлейкины, монокины. Выраженный дисбаланс в цитокиновом статусе был выявлен при их изучении в динамике через 12 и 24 месяца (табл. 2).

Как видно из представленных данных, при ЦВБ в ассоциации с ГИ наблюдается повышение уровня всех цитокинов по сравнению с контролем, но их значения оказались значительно ниже по сравнению с пациентами ЦВБ, у которых нет ассоциации с ГИ.

Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 у пациентов 1 группы регистрировался в 1,3 выше, чем во 2 группе, а уро-

вень провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  в 1 группе был в 1,9 раз ниже, чем у пациентов 2 гр., что указывало на степень выраженности воспалительной реакции.

Интерлейкин-4 является фактором, стимулирующим В-клетки, синтезируется Т-хелперами 2-го типа, ингибирует цитотоксичность Т-клеток и макрофагов, переклюкает синтез иммуноглобулинов класса G1 на синтез иммуноглобулинов G4 и иммуноглобулинов E, способствует росту тканевых базофилов [9]. Особую роль играет интерферон, функция которого не только угнетение репродукции вируса, но характеризуется в первую очередь иммунорегуляцией защитных реакций организма. Интерферон влияет на фагоцитарную активность макрофагов и естественных киллеров, на прямую цитотоксичность Т-лимфоцитов и NK-клеток, на лизис инфицированных клеток Т-лимфоцитами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами [9]. Ряд авторов рассматривает дисбаланс между провоспалительными (интерферон-гамма – IFN- $\gamma$ ) и противовоспалительными (интерлейкин 4 – IL-4) цитокинами в сторону последних, как основу развития и поддержания хронического воспаления [10, 11].

В наших исследованиях определена отрицательная корреляционная связь между ними (рисунок).

Из представленных данных видно, что при повышении уровня IFN- $\gamma$  наблюдается снижение IL4 и при снижении IFN- $\gamma$  возрастал уровень IL4.

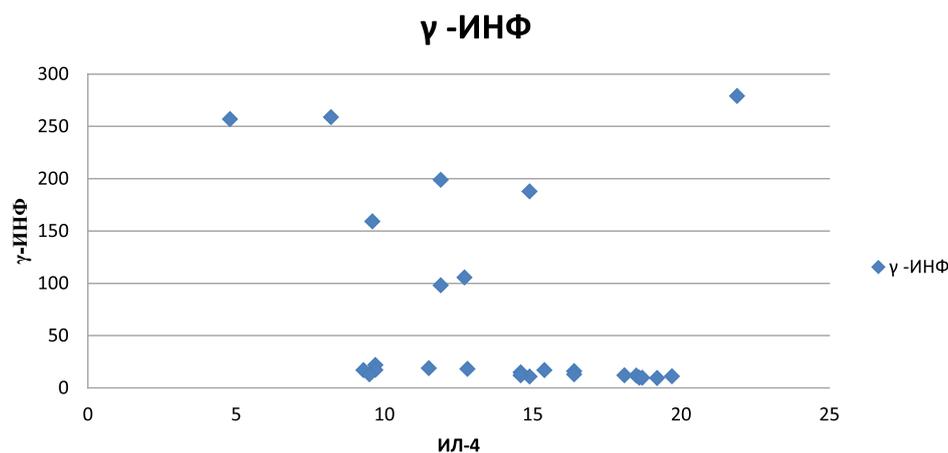
Анализ показателей цитокинового статуса выявил у пациентов с частыми обострениями ГИ три варианта иммунного ответа при стимуляции культуры моноцитов ЛПС из *E. coli*: 1 вариант – Сниженные показатели IFN- $\gamma$  ( $51,3 \pm 4,1$  пкг/мл) отмечены были у 16 пациентов из 32; 2 вариант – повышенные значения ( $716 \pm 48,1$  пкг/мл) у 6-ти и 3 вариант – неизменные ( $105,3 \pm 54,1$  пкг/мл) у 10 пациентов.

**Таблица 2**

Показатели цитокинового статуса в динамике через 12 и 24 месяца у пациентов с коморбидностью ЦВБ и ГИ. Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови

Показатель	Контроль	Через 12 мес. 1 гр. (n = 32)	Через 24 мес. 1 гр. (n = 31)	Через 12 мес. 2 гр. (n = 12)	Через 24 мес. 2 гр. (n = 12)
IL-4	23,9 ± 0,7	78,8 ± 33,1*	74,5 ± 1,6	56,2 ± 1,7	52,5 ± 1,9**
IL-10	1,87 ± 1,1	27,8 ± 8,4*	25,8 ± 8,4	21,8 ± 0,4	19,6 ± 0,7**
IFN- $\gamma$	0,11 ± 0,01	21,3 ± 4,1*	18,9 ± 0,7	41,1 ± 0,7**	39,9 ± 5,1**
TNF- $\alpha$	44,4 ± 2,9	121,9 ± 40,9*	101,1 ± 21,9	166,4 ± 29,9**	158,3 ± 20,6

Примечание. p < 0,01\*, p < 0,05\*\*.



Корреляционная зависимость между IL-4 и INF-γ. Коэффициент корреляции = -0,29328

Эти результаты дают основание с осторожностью подходить к назначению индукторов интерферона при выборе метода иммунокоррекции у пациентов с ЦВБ, ассоциированной с ГИ, так как назначение индукторов интерферона у пациентов, с низкими показателями INF-γ приводило к еще более глубокому угнетению его продукции, что в свою очередь определяло более тяжелое течение ЦВБ. Более тяжелое течение отмечено было также и в группе пациентов с повышенными значениями INF-γ.

В настоящее время активно изучается роль TGF-β1 в атерогенезе. Предполагают, что TGF-β1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов на фоне усиления воспаления [12, 13]. Результаты наших исследований показали более высокий уровень TGF-β1 у пациентов 1 группы ( $39,39 \pm 2,24$  нг/мл) в сравнении с 2 группой ( $26,82 \pm 4,09$  нг/мл), что свидетельствовало об активности фиброзирующих процессов и персистенции герпетической инфекции.

Таким образом отмечено значительное распространение начальных симптомов ЦВБ у лиц работоспособного возраста, которые при диспансерном и профилактическом осмотрах активно жалоб не предъявляли. Это дает основание считать анкетирование простым и доступным методом ранней диагностики и формирования групп риска этой патологии.

Установлено более тяжелое течение клинических проявлений ЦВБ у пациентов при ассоциации её с ГИ.

Наличие дисбаланса в цитокиновом статусе определяет тактику иммунотерапии при лечении ЦВБ, ассоциированной с ГИ.

### Список литературы

1. Pinter D., Enzinger C., Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J. Neurol.* 2015. Vol. 262. № 11. P. 2411–2419.
2. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В. Рецидивирующая герпес-вирусная инфекция: стратегия противовирусной терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* 2015. Т. 14. № 3. С. 29–36.
3. De Palma R., Del Galdo F., Abbate G. Patients with acute coronary syndrome show oligoclonal T-cell recruitment within unstable plaque: evidence for a local, intracoronary immunologic mechanism. *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 640–646.
4. Xenaki E., Hassoulas J. Detection of cytomegalovirus in atherosclerotic plaques and nonatherosclerotic arteries. *Angiology.* 2009. Vol. 60. № 4. P. 504–508.
5. Wu Y.P., Sun D.D., Wang Y., Liu W. et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: evidence based on a meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. Article ID 2630865. DOI: 10.1155/2016/2630865.
6. DuRose J., Li J., Chien S., Spector D. Infection of vascular endothelial cells with human cytomegalovirus under fluid shear stress reveals preferential entry and spread of virus in flow conditions simulating atheroprone regions of the artery. *J. Virol.* 2012. Vol. 24. P. 13745–13755.
7. Wang Z., Cai J., Zhang M., Wang X. et al. Positive expression of human cytomegalovirus phosphoprotein 65 in atherosclerosis. *BioMed. Res. Intern.* 2012. Vol. 2016. Article ID 4067685. DOI: 10.1155/2016/4067685.
8. Shi Y., Tokunaga O. Herpesvirus HSV-1, EBV and CMV infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol. Int.* 2002. Vol. 52. № 1. P. 31–39.
9. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями // *Инфекционные болезни.* 2011. Т. 11. № 1. С. 19–23.
10. Lee C.G., Cho S.J., Kang M.J. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor β 1-induced pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 3. P. 377–389.
11. Heldin C.H., Landström M., Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2009. Vol. 21. № 2. P. 166–176.
12. Bauce B., Nava A., Boffagna G., Basso C. et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart. Rhythm.* 2010. Vol. 7. P. 23–29.
13. Bertoli-Avella A. M. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFβ3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65. P. 1324–1336.