

ГЕНЕТИКА GENETICS



УДК 575.174.015.3: 616.13-004.6

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1

К.Б. Богатырева,
М.М. Азова,
А.В. Агаджанян,
Л.В. Цховребова,
А.А. Аит,
З.Х. Шугушев

Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Российская Федерация
Автор для переписки: К.Б. Богатырева (*Kalima.bogatyreva@mail.ru*)

Информация для цитирования: Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / К.Б. Богатырева [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 4. С. 3-9. [Bogatyreva KB, Azova MM, Aghajanyan AV, et al. Association of the ITGB3 gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. Research Results in Biomedicine. 2018;4(4):3-9 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1

Аннотация

Актуальность: На сегодняшний день чрескожные коронарные вмешательства являются одним из самых эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на непрерывное совершенствование методик и дизайнов стентов, рестеноз внутри стента (РВС) остается одним из главных ограничивающих факторов данной процедуры. Исследования в области молекулярной кардиологии показали значительный вклад дисфункции эндотелия в развитие РВС. Согласно литературным данным, интегрин бета 3 вовлечен в межклеточные взаимодействия, взаимодействие с внеклеточным матриксом, влияет на активность гладкомышечных клеток, что в конечном итоге, может приводить к гиперплазии неоинтимы. **Цель исследования:** Изучить возможность ассоциации полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий. **Материалы и методы:** В исследование были включены пациенты, страдающие ИБС, которым ранее проводилось интракоронарное стентирование стентами с лекарственным покрытием (n=110), и пациенты с интактными сосудами по данным ангиографии (n=62). Повторное сужение сосуда в месте имплантации стента более 50% определялось как ангиографический рестеноз. Критерии включения в исследование: возраст > 45 лет, русские, атеросклероз по данным ангиографии одного или нескольких сосудистых бассейнов, согласие пациентов на исследование. Для генотипирования по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* применялась методика

ПЦР в режиме реального времени. **Результаты:** Частоты аллеля *C* и гетерозиготного генотипа *ТС* достоверно выше в подгруппах пациентов с более ранним развитием рестеноза и диффузным поражением коронарного русла с наличием окклюзий. **Заключение:** Минорный аллель *C* по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* можно рассматривать в качестве предиктора диффузного поражения коронарных артерий с развитием окклюзий и РВС коронарных артерий до одного года после процедуры стентирования.

Ключевые слова: атеросклероз; рестеноз; генные полиморфизмы; интегрин бета 3

**Kalima B. Bogatyreva,
Madina M. Azova,
Anna V. Aghajanyan,
Leila V. Tskhovrebova,
Aissa A. Ait,
Zaurbek Kh. Shugushev**

Association of the *ITGB3* gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease

Peoples' Friendship University of Russia,
8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Corresponding author: Kalima B. Bogatyreva (Kalima.bogatyreva@mail.ru)

Abstract

Background: Today, percutaneous coronary intervention (PCI) is the most effective treatment of coronary artery disease (CAD). Despite all technical advances in stent designs and techniques, in-stent restenosis (ISR) remains one of the main limiting factors of this procedure. Studies in the field of molecular cardiology have shown a significant contribution of endothelial dysfunction in the development of ISR. According to the literature, integrin beta 3 is involved in intercellular interactions, interaction with extracellular matrix; it influences the activity of smooth muscle cells, which can lead to neointimal hyperplasia. **The aim of the study:** To study the possibility of association of T1565C polymorphism of the *ITGB3* gene with the development of restenosis after stenting of the coronary arteries. **Materials and methods:** Patients with CAD after PCI with drug-coated stents (n = 110) and patients with intact vessels according to angiography (n = 62) were included in the study. The repeated stenosis of the artery at the stent implantation site of more than 50% was defined as angiographic restenosis. The criteria for inclusion in the study were: age > 45 years, ethnic Russians, atherosclerosis according to the angiography of one or more arteries, patient informed consent. The genotyping for the *ITGB3* T1565C polymorphism was performed using the real-time PCR. **Results:** The *C* allele and heterozygous genotype frequencies are significantly higher in groups of patients with earlier development of restenosis and diffuse CAD with occlusion. **Conclusion:** The minor *C* allele of the *ITGB3* T1565C polymorphism may be considered as a predictor of diffuse CAD with the development of occlusions and ISR of the coronary arteries within the first year after stent implantation.

Keywords: atherosclerosis; restenosis; gene polymorphisms; integrin beta 3

Введение. Ишемическая болезнь сердца является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), составляя более 50% смерт-

ности среди данной группы заболеваний [1, 2]. ВОЗ и Всемирная Федерация Сердца поставили глобальную задачу снижения преждевременной смертности от ССЗ на 25%

к 2025 году. На сегодняшний день чрескожные коронарные вмешательства являются самым эффективным и безопасным лечением ИБС [3]. Баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий стала самой часто выполняемой малоинвазивной операцией в мире [4]. Ежегодно в США выполняется более 1 миллиона стентирований коронарных артерий [5]. Несмотря на огромный прогресс в медицинских технологиях, рестеноз внутри стента до сих пор остается ограничивающим фактором развития эндоваскулярной хирургии [6]. Появление стентов с лекарственным покрытием должно было стать технологическим прорывом в борьбе с рестенозом внутри стента, и, действительно, они значительно снизили частоту развития РВС, но не решили проблему окончательно [7]. Резкое увеличение общего количества имплантаций, а также стентирование более сложных поражений у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, включая сахарный диабет, привело к увеличению общего количества данного осложнения, в связи с чем проблема рестеноза после интракоронарного стентирования стала требовать дальнейших исследований. РВС – многофакторный процесс, идущий параллельно с восстановлением поврежденной стенки сосуда после чрескожного коронарного вмешательства [8]. Имплантация стента запускает комплекс эндотелиальных и воспалительных реакций, приводящих к формированию неоинтимы и уменьшающих остаточный просвет целевого сосуда [9]. Наличие дисфункции эндотелия, по мнению многих авторов, является одним из главных факторов, определяющих частоту и интенсивность РВС [10, 11, 12, 13]. Интегрины относятся к адгезивным молекулам эндотелия сосудистой стенки, участвуя с одной стороны, в процессах формирования, функционирования и регенерации сосудистого русла, с другой – в развитии самых ранних этапов дисфункции эндотелия [14, 15]. Данные молекулы, являясь трансмембранными гликопротеинами, также выполняют рецепторную функцию и обеспечивают взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса, а также межклеточную сигнализацию [16, 17]. Полиморфизмы гена *ITGB3*(*GPIIIa*), кодирующего интегрин бета

3, являющийся компонентом тромбоцитарного рецептора фибриногена, традиционно рассматриваются как предикторы ССЗ ввиду нарушения свертывающей системы [18]. Однако в ряде исследований показано, что *ITGB3* также регулирует рост и миграцию гладкомышечных клеток – главных компонентов неоинтимы [19]. Показано, что полиморфизм T1565C гена *ITGB3* ассоциирован с гиперэкспрессией VEGFR-2 на эндотелиальных клетках и, как следствие, нарушением эндотелиальной функции. Клинически экспрессия данного полиморфизма является предиктором высокого риска развития инфаркта миокарда, особенно у мужчин молодого возраста, при наличии факторов риска развития атеросклероза, таких как гипертония, дислипидемия и сахарный диабет [20].

Цель исследования. Изучить возможность ассоциации полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование было включено 172 пациента, которые были распределены в две группы. Первая группа состояла из пациентов со стабильной формой ИБС, которым было выполнено стентирование коронарных артерий (n=110); в нее по данным контрольной коронарографии были включены как пациенты с наличием рестеноза внутри стента (n=40), так и пациенты без РВС (n=46). Вторая группа (группа сравнения) состояла из пациентов с интактными коронарными артериями (n=62). Критерии включения в исследование: возраст > 45 лет, русские, атеросклероз по данным ангиографии одного или нескольких сосудистых бассейнов, согласие пациентов на исследование. Критерии исключения: пациенты с нестабильной стенокардией, тяжелой сердечной недостаточностью, сахарным диабетом I типа, онкологическими заболеваниями, почечной и печеночной недостаточностью. На контрольной коронарографии повторное сужение стентированного сегмента сосуда более 50% определялось как ангиографический рестеноз. При имплантации стентов в двух и более сегментах, в анализ включался сегмент с наиболее агрессивной формой рестеноза. Выделение геномной ДНК из периферической крови и генотипирование паци-

ентов по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выполнялось с применением наборов реагентов компании «Синтол». Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «R language, для сравнения частот генотипов

и аллелей использовали критерий Хи-квадрат. Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования. Данные, полученные при генотипировании пациентов, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* в исследованных группах

Table 1

Allele and genotype frequencies of the *ITGB3* gene T1565C polymorphism in the studied groups

Группа	Частоты генотипов, %			Частоты аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Больные с ИБС (n=110)	2	24	74	14	86
Рестеноз + (n=40)	2,5	27,5	70	16,25	83,75
Рестеноз - (n=46)	2	26	72	15	85
Группа сравнения (n=62)	0	31	69	15,5	84,5

При статистической обработке данных достоверных отличий по частотам аллелей и генотипов между исследованными группами обнаружено не было. Это позволяет полагать, что данный полиморфизм не ассоциирован с развитием рестеноза коронарных артерий и стабильной ИБС. Однако при более детальном исследовании группы пациентов, прошедших процедуру стентирования, были получены интересные результаты (Таблица 2). Так, оказалось, что наличие

минорного аллеля *C* в генотипе ассоциировано с более ранним развитием рестеноза, с диффузным поражением коронарного русла и наличием окклюзий ($p < 0,05$). Если последнее объяснимо тем фактом, что интегрин бета 3, будучи компонентом тромбоцитарного рецептора фибриногена, способствует агрегации тромбоцитов, то механизмы, лежащие в основе его ассоциации с более ранним развитием рестеноза, требуют дальнейшего изучения.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* в подгруппах пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий

Table 2

Allele and genotype frequencies of the *ITGB3* gene T1565C polymorphism in groups of patients after PCI

Подгруппа	Частоты генотипов, %			Частоты аллелей, %	
	TT	CT	CC	T	C
Рестеноз до 1 года (n=18)	44	50	6	69	31
Рестеноз после 1 года (n=22)	91	9	0	95,5	4,5
Окклюзия + (n=17)	18	76	6	56	44
Окклюзия - (n=93)	84	15	1	91,5	8,5

Заключение. Минорный аллель *C* по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* можно рассматривать в качестве предиктора диффузного поражения коронарных артерий с развитием окклюзий и РВС коронарных ар-

терий до одного года после процедуры стентирования.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. European cardiovascular disease statistics / M. Nichols [et al.]. 2012. N. 2012. DOI:978-2-9537898-1-2.
2. Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013). Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality 1990-2013. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2014.
3. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G.N. Levine [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 58(24). P. e44-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007
4. Marco J. Drug Eluting Stents: promises and the precautionary attitude (Grüentzig lecture at the ESC Stockholm, 2005) // EuroIntervention. 2006. Vol. 2(1). P. 15-17.
5. Statistics – 2011 Update A Report From the American Heart Association / V.L. Roger [et al.] // Circulation. 2011. Vol. 123(4). P. e18-e209. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182009701
6. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors / J.W. Jukema [et al.] // Nat Rev Cardiol. 2012. N 9. P. 53-62.
7. Indolfi C., Pavia M., Angelillo I.F. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis) // Am J Cardiol. 2005. Vol. 95(10). P. 1146-1152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.040>
8. Coronary artery stretch versus deep injury in the development of in-stent neointima / J. Gunn [et al.] // Heart. 2002. N 88. P. 401-405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.88.4.401>
9. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans / R. Virmani [et al.] // Circulation. 2002. N 105. P. 2974-2980. DOI: 10.1161/01.CIR.0000019071.72887.BD
10. Association of coronary microvascular dysfunction with restenosis of left anterior descending coronary artery disease treated by percutaneous intervention / A. De Vita [et al.] // Int J Cardiol. 2016. N 219. P. 322-325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.031>
11. Boyle C.J., Lennon A.B., Prendergast P.J. In silico prediction of the mechanobiological response of arterial tissue: application to angioplasty and Stenting // J. Biomech. Eng. 2011. Vol. 133(8) 81001. DOI:10.1115/1.4004492.
12. Computational simulation methodologies for mechanobiological modelling: a cell-centred approach to neointima development in stents / C.J. Boyle [et al.] // Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2010. Vol. 368(1921). P. 2919-2935. DOI: 10.1098/rsta.2010.0071
13. Munk P.S., Butt N., Larsen A. Endothelial dysfunction predicts clinical restenosis after percutaneous coronary intervention // Scand Cardiovasc J. 2011. Vol. 45(3). P. 139-45. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2011.564646>
14. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction / J.W. Knowles [et al.] // Am Heart J. 2007. Vol. 154(6). P. 1052-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.021>
15. Platelet glycoprotein Iba and integrin $\alpha 2\beta 1$ polymorphisms: gene frequencies and linkage disequilibrium in a population diversity panel / J. Di Paola [et al.] // J Thromb Haemost. 2005. N 3. P. 1511-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01273.x>
16. Somanath P.R., Malinin N.L., Byzova T.V. Cooperation between integrin $\alpha v\beta 3$ and VEGFR2 in angiogenesis // Angiogenesis. 2009. Vol. 12(2). P. 177-185. DOI: 10.1007/s10456-009-9141-9
17. Platelet glycoprotein IIIa Leu33Pro gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis of cohort studies / M. Verdoia [et al.] // Platelets. 2015. Vol. 26(6). P. 530-535. DOI: <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.948839>
18. Yee D.L., Bray P.F. Clinical and functional consequences of platelet membrane glycoprotein polymorphisms // Semin Thromb Hemost. 2004. Vol. 30(5). P. 591-600. DOI: 10.1055/s-B2004-835679
19. Integrin $\beta 3$ regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells / A. Misra [et al.] // Nat Commun. 2018. Vol. 9(1). P. 2073. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04447-7>
20. Shoenfeld Y., Harats D., Wick G. Atherosclerosis and Autoimmunity 1st Edition. 2001. V. 2. P. 349.

References

1. Nichols M, Townsend, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics. 2012;2012. DOI: 978-2-9537898-1-2.
2. Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013). Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality 1990-2013. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2014.

3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Dec;58(24):e44-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007
 4. Marco J. Drug Eluting Stents: promises and the precautionary attitude (Grüentzig lecture at the ESC Stockholm, 2005). *EuroIntervention.* 2006 May;2(1):15-17.
 5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Statistics – 2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-e209. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182009701
 6. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:53-62.
 7. Indolfi C, Pavia M, Angelillo IF. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis). *Am J Cardiol.* 2005 May;95(10):1146-1152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.040>
 8. Gunn J, Arnold N, Chan KH, et al. Coronary artery stretch versus deep injury in the development of in-stent neointima. *Heart.* 2002;88:401-405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.88.4.401>
 9. Virmani R, Farb A, Weber DK, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002;105:2974-2980. DOI: 10.1161/01.CIR.0000019071.72887.BD
 10. De Vita A, Milo M, Sestito A, et al. Association of coronary microvascular dysfunction with restenosis of left anterior descending coronary artery disease treated by percutaneous intervention. *Int J Cardiol.* 2016;219:322-325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.031>
 11. Boyle CJ, Lennon AB, Prendergast PJ. In silico prediction of the mechanobiological response of arterial tissue: application to angioplasty and Stenting. *J. Biomech. Eng.* 2011;133(8):81001. DOI:10.1115/1.4004492.
 12. Boyle CJ, Lennon AB, Early M, et al. Computational simulation methodologies for mechanobiological modelling: a cell-centred approach to neointima development in stents. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2010;368(1921):2919-2935. DOI: 10.1098/rsta.2010.0071
 13. Munk PS, Butt N, Larsen A. Endothelial dysfunction predicts clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Scand Cardiovasc J.* 2011;45(3):139-45. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2011.564646>
 14. Knowles JW, Wang H, Itakura H, et al. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007;154(6):1052-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.021>
 15. Di Paola J, Jugessur A, Goldman T, et al. Platelet glycoprotein Iba and integrin $\alpha 2\beta 1$ polymorphisms: gene frequencies and linkage disequilibrium in a population diversity panel. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1511-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01273.x>
 16. Somanath PR, Malinin NL, Byzova TV. Cooperation between integrin $\alpha v\beta 3$ and VEGFR2 in angiogenesis // *Angiogenesis.* 2009;12(2):177-185. DOI: 10.1007/s10456-009-9141-9
 17. Verdoia M, Casetti E, Schaffer A, et al. Platelet glycoprotein IIIa Leu33Pro gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis of cohort studies. *Platelets.* 2015;26(6):530-535. DOI: <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.948839>
 18. Yee DL, Bray PF. Clinical and functional consequences of platelet membrane glycoprotein polymorphisms. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(5):591-600. DOI: 10.1055/s-в 2004-835679
 19. Misra A, Feng Z, Chandran RR, et al. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):2073. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04447-7>
 20. Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. *Atherosclerosis and Autoimmunity 1st Edition.* 2001;2:349.
- Информация об авторах**
Калима Бадиноквна Богатырева, аспирант кафедры биологии и общей генетики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», E-mail: Kalima.bogatyreva@mail.ru.
Мадина Мухамедовна Азова, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и общей генетики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
Анна Владимировна Агаджанян, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологии и общей генетики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
Лейла Вахтанговна Цховребова, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологии и общей генетики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Аисса Амира Аит, кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологии и общей генетики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Заурбек Хасанович Шугушев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Information about the authors

Kalima B. Bogatyreva, Post-graduate Student, Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia, E-mail: Kalima.bogatyreva@mail.ru.

Madina M. Azova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia.

Anna V. Aghajanyan, Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia.

Leila V. Tskhovrebova, Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia.

Aissa A. Ait, Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia.

Zaurbek Kh. Shugushev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Peoples' Friendship University of Russia.

Статья поступила в редакцию 19 июня 2018 г.
Receipt date 2018 June 19.

Статья принята к публикации 5 сентября 2018 г.
Accepted for publication 2018 September 5.