
УДК 612 (470.621)
ББК 28.903 (2Рос.Ады)
Д 41

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Муженя Д.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615276794, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Дорошенко А.С.

Кандидат педагогических наук, доцент, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин института физической культуры и дзюдо Адыгейского государственного университета, тел. 89064387355, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы (АРКБ), тел. 89034663883, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Алдонина Л.Д.

Зав. радиологическим отделением Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера, тел. 89604997270, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Руденко К.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615360272, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Кизянов А.Ф.

Кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизированных систем обработки информации и управления инженерно-физического факультета Адыгейского государственного университета, тел. 89094703634, e-mail: kizianov2002@mail.ru

Соколова О.В.

Студентка факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89284684370, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Шумилов Д.С.

Студент факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89189973943, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Смольников И.В.

Студент факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89189247144, e-mail: lab_genetic@mail.ru

**G197 и 197A полиморфизмы гена провоспалительного IL-17A при
сердечно-сосудистых заболеваниях и злокачественных новообразованиях
женских репродуктивных органов у жителей Республики Адыгея
(Рецензирована)**

Аннотация

Распределение G197/197A полиморфизмов гена провоспалительного цитокина IL-17A исследовано SNP (single nucleotide polymorphism) методом в этнических группах (русских и адыгов) населения Республики Адыгея: доноров, больных с разными вариантами и пусковыми механизмами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), злокачественными новообразованиями (ЗНО) женских репродуктивных органов. Наиболее распространенная в популяциях «нормальная» G197 аллель IL-17A ассоциирована ($P=0,011$) с риском развития периферического атеросклероза и сопряжена с опухолевой прогрессией при раке молочной железы ($p=0,026$). Носительство G197 полиморфизма провоспалительного IL-17A для жителей Республики Адыгея может быть использовано как маркер системных воспалительных реакций организма, вовлеченных в патогенез ССЗ и ЗНО.

Ключевые слова: *провоспалительный интерлейкин, IL-17A, SNP-полиморфизмы, частоты G197/197A аллелей, ассоциированность, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования женских репродуктивных органов.*

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Muzhenya D.V.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Anokhina E.N.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89615276794, e-mail: lab_genetic.ru

Doroshenko A.S.

Candidate of Pedagogy, Associate Professor, Head of Medicobiological Discipline Department of Institute of Physical Training and Judo, Adyghe State University, ph. 89064387355, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of Adyghe Republican Clinical Hospital, ph. 89034663883, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Aldonina L.D.

Head of Radiological Branch of the Adyghe Republican Clinical Oncological Hospital, ph. 89604997270, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Rudenko K.A.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89615360272, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Kizyanov A.F.

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of Department of Automated Systems of Processing Information and Control at Engineering-Physics Faculty of Adyghe State University, ph. 89094703634, e-mail: kizianov2002@mail.ru

Sokolova O.V.

Student of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89284684370, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Shumilov D.S.

Student of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89189973943, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Smolkov I.V.

Student of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89189247144, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Polymorphisms G197 and 197A of the pro-inflammatory IL-17A gene associated with cardiovascular diseases and malignant new growths of female reproductive organs at inhabitants of the Republic of Adygheya

Abstract

The distribution of polymorphisms G197/197A of the pro-inflammatory cytokine IL-17A gene is investigated by the SNP (single nucleotide polymorphism) method in ethnic groups (Russian and Adyghe) of the population of the Adygheya Republic: donors, patients with different variants and starting mechanisms of cardiovascular diseases and malignant new growths of female reproductive organs. The «normal» G197 allele IL-17A, which is most widespread in populations, is associated ($P=0,011$) with risk of development of peripheral atherosclerosis and tumoral progression at a cancer of a mammary gland ($p=0,026$). Availability of polymorphism G197 of pro-inflammatory IL-17A can be used for inhabitants of the Adygheya Republic as a marker of system inflammatory reactions of the organism involved in pathogenesis of cardiovascular diseases and malignant new growths.

Keywords: *pro-inflammatory interleukin, IL-17A, SNP polymorphisms, frequencies of G197/197A alleles, associativity, cardiovascular diseases, malignant new growths of female reproductive organs.*

Базовые воспалительные реакции вовлечены в развитие системных патологических процессов. Одним из основных медиаторов воспаления является IL-17A из семейства IL-17 (IL-17F, IL-17E, IL-17D, IL-17B, IL-17C), которому отводится важная триггерная роль в патогенетических механизмах при ССЗ и онкопатологии. В больших

концентрациях IL-17A способен активировать макрофаги при атеросклеротических поражениях сосудов, стимулировать пролиферацию лимфоцитов, рост опухолевых клеток и т.д. Так, по данным Xing Wu Zhu гиперэкспрессия IL-17A способствует опухолевой прогрессии при раке молочной железы.

В тоже время по результатам многоцентровых исследований получены совершенно противоположные выводы о прогностически более благоприятной роли воспаления при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов. Участие IL-17A в патологических процессах обусловлено плеiotропным действием, включающим индукцию таких цитокинов как TNF- α , IL-1 β , и MCP-1, а также молекул адгезии [1-15].

Регуляция продукции цитокинов, в том числе и IL-17A, обусловлена молекулярно-генетическим уровнем организации их генов. На экспрессию генов влияют преимущественно точечные мутации (SNP-полиморфизмы) в промоторной зоне, которые не элиминируются в результате естественного отбора и накапливаются в популяциях. SNP обуславливают биологические эффекты цитокина, связанные с их гиперпродукцией и ассоциированностью с риском развития системных патологических процессов: ССЗ и онкопатологии.

В гене провоспалительного IL-17A обнаружено 9 мутаций, которые расположены в промоторной и структурной областях. Наиболее изучены G197A, G121A, +45G>A, -877A>G полиморфизмы гена IL-17A G197A [13, 16-21].

Исследования по частотному распределению отдельных полиморфизмов IL-17A и их ассоциированности с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями единичны, проведены только в одной этнической группе китайцев и связаны с начальными этапами развития ССЗ – атеросклерозом, а также раком желудка. Для болезней сердечно-сосудистого континуума (БСК) и онкопатологии патогенетическая роль SNP IL17A не исследована [22-28].

Цель работы: пилотные исследования по выявлению частот генотипов и G197/197A аллелей гена IL-17A в двух этнических группах населения Республики Адыгея (адыгов и русских); их ассоциированность с риском развития ССЗ и онкопатологии.

Материалы и методы. Распределение G197/197A полиморфизмов IL-17A исследовано SNP-методом (single nucleotide polymorphism) с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» на базе иммуногенетической лаборатории Адыгейского государственного университета (г. Майкоп, Республика Адыгея).

В проспективное исследование включены 132 пробанда: 23 донора, 109 больных, в том числе 59 с ССЗ и 50 онкологических больных.

Доноры подобраны эмпирически из двух этнических групп русских и адыгов без клинических проявлений, наследственной отягощенности по ССЗ и онкопатологии.

Онкологические больные ($n=50$) с гистологически верифицированными диагнозами рака молочной железы (РМЖ), яичников (РЯ), тела матки (ТМ), шейки матки (РШМ) находились на лечении в радиологическом отделении Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера (АРКОД).

Больные с ССЗ ($n=59$) госпитализированы в стационарное кардиологическое отделение АРКБ (г. Майкоп, Республика Адыгея) с атеросклерозом, гипертонической болезнью (ГБ), разными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе: с нарушениями ритма в виде желудочковой экстрасистолии, пароксизмов предсердной тахикардии после перенесенного инфаркта миокарда; со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса, с прогрессирующей стенокардией с исходом в стенокардию напряжения III функционального класса.

Статистический анализ. Статистически значимые различия ($P < 0,05$) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера, χ^2 (кси - квадрат) и расчетом отношения шансов (odds-ratior или OR), доверительного интервала (CI).

Результаты исследований

1. Частоты генотипов и G197A полиморфизмов гена IL-17A у доноров, кардиологических и онкологических больных

Для подтверждения литературных данных о роли полиморфного варианта G197A гена IL-17A в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и солидных новообразований проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей в трех обследованных группах: доноров, больных с кардио-сосудистой и онкопатологией. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей гена IL-17A G197A в общих выборках доноров и больных с сердечно-сосудистой и онкопатологией

	Процентные соотношения генотипов			Частоты аллелей		P OR (95% CI)	P OR (95% CI)
	G197G	G197A	A197A	G197	197A		
Доноры (n=23)	34,78%	39,13%	26,09%	0,544	0,456	* 0,05 1,7 (0,83-3,48)	***>0,05
Онкологические больные (n=50)	46,0%	42,0%	12,0%	0,670	0,330		
Больные с ССЗ (n=59)	51%	35,5%	13,5%	0,687	0,313		

Примечание: P – уровень значимости различий по точному критерию Фишера;
P* – для доноров и онкологических больных;
P** – для доноров и кардиологических больных;
P*** – в группах больных с ССЗ и онкопатологией.

В общей группе доноров частоты G197 (нормального) и 197A (мутантного) аллелей находятся в соотношениях примерно 1:1 (0,544 и 0,456), а распределение GG: GA: AA генотипов IL-17A составляет 34,78 : 39,13 : 26,08 (%). Полученные нами результаты по частотам G197/197A у доноров практически не отличаются от данных Xiaolin Z. et. all (2011) для этнических китайцев (0,546 и 0,454) [24].

У онкологических больных со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов преобладают гаплотипы гена IL-17A: нормальный гомозиготный и гетерозиготный (46,0% и 42,0%), реже выявляется патологическая гомозигота (12,0%), а частоты G/A аллелей составляют 0,670 : 0,330. При анализе распределения гаплотипов и аллелей IL-17A у онкологических больных выявлены достоверно ($p=0,05$) более высокие частоты G197 нормального аллеля в сравнении с донорами. Исходя из полученных данных, можно предположить, что G197 аллель ассоциирована с риском развития ЗНО женских репродуктивных органов ($OR=1,7$; 95% CI, 0,83–3,48).

У больных с ССЗ наиболее распространен гаплотип GG (51%), реже выявляется GA (35,5%) и AA (13,5%). Частоты G и A аллелей гена IL-17A в исследуемой группе больных составляют 0,687 и 0,313, что достоверно отличается от частот, выявленных у доноров ($p=0,033$). Т.о., G аллель может быть маркером донозологической диагностики ССЗ ($OR=1,84$; 95% CI, 0,915–3,7).

При сравнении распределения гаплотипов и частот G197/197A аллелей гена IL-17A у больных с онкопатологией и сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Следовательно, «нормальная» (наиболее распространенная в популяции) G197 аллель в равной степени может быть ассоциирована как с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и злокачественных новообразований у жителей Республики Адыгея.

2. Распределение G197 и 197A полиморфизмов гена IL-17A при атеросклерозе, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца

При детальном анализе исследуемых G197 и 197A полиморфизмов гена IL-17A для наиболее распространенных вариантов болезней сердечного континуума с разными пусковыми механизмами развития: атеросклерозе, ИБС, ГБ среди жителей Республики Адыгея, отмечены некоторые особенности распределения генотипов в зависимости от нозологий (табл. 2).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей IL-17A при ИБС, ГБ, атеросклерозе

	Генотипы			Аллели		P
	G197G	G197A	A197A	G197	197A	
ИБС (n=27)	44,4%	37%	18,6%	0,63	0,37	0,043
Атеросклероз (n=12)	75%	16,6%	8,3%	0,83	0,17	
ГБ (n=8)	50%	37,5%	12,5%	0,687	0,313	
Др. ССЗ (n=12)	33,3%	58,3%	8,3%	0,625	0,375	

Примечание: P – уровень значимости различий по точному критерию Фишера.

Независимо от нозологий более 80% обследованных больных с ССЗ являются носителями нормального G197 аллеля IL-17A либо в гомозиготном, либо в гетерозиготном состоянии. «Редкий» для больных 197A полиморфизм гена IL-17A прогностически более благоприятный признак в плане снижения риска развития ССЗ.

У больных с периферическим атеросклерозом нормальный гомозиготный генотип (GG – 75%) выявляется чаще, чем при ИБС, ГБ, и показатели более чем в два раза выше по сравнению с донорами (34,78%).

По частоте G197 аллеля гена IL-17A у больных с ИБС, ГБ достоверных различий не выявлено. Статистически наиболее значимые отличия ($p=0,043$) по носительству G197 полиморфизма отмечены у больных с атеросклерозом.

Достоверно ($p<0,011$) более высокая частота (0,830) нормального G197 аллеля IL-17A в сочетании с высоким риском ($OR=4,2$ при CI 95%) позволяет рассматривать этот полиморфизм как маркер повышенного риска развития атеросклероза у жителей Республики Адыгея (табл. 3).

Таблица 3

Частоты аллелей гена IL-17A G197A доноров и больных с атеросклерозом

	Аллели		χ^2	P	OR (CI 95%)
	G197	197A			
Атеросклероз (n=12)	0,83	0,17	5,95	0,011	4,2 1,24–14,23
Доноры (n=23)	0,544	0,456			

Примечание: P – уровень значимости различий по точному критерию Фишера.

По данным Xiaolin Z. et. all (2011) у китайцев с атеросклерозом также повышена частота нормального G197 полиморфизма гена IL-17A, но статистически значимых различий по сравнению с донорами не выявлено [21].

Т.о., согласно двум независимым исследованиям G197 полиморфизм гена провоспалительного IL-17A вовлечен в патогенетический механизм атеросклероза.

3. Частоты G197 и 197A полиморфизмов гена IL-17A в зависимости от органной локализации ЗНО, гистотипов, стадий опухолевой прогрессии

Статистически значимых различий по исследуемым полиморфизмам IL-17A в зависимости от органной локализации злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, гистотипов, стадий опухолевой прогрессии не выявлено (данные не представлены).

4. Анализ распределения частот G197 и 197A аллелей гена IL-17 в этнических группах доноров, больных (русских и адыгов) с БСК

Для выявления возможных этногенетических различий по частотам G197 и 197A полиморфизмов гена IL-17A сравнили данные в двух популяциях: русских и адыгов. Статистически значимых отличий для здоровых адыгов и здоровых русских не выявлено (данные не представлены).

Однако в группах больных с ССЗ получены статистически достоверные ($p=0,011$) различия в зависимости от этнической принадлежности обследованных (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ частот аллелей гена IL-17A G197A при ССЗ в популяциях русских и адыгов

Обследованные больные	Частоты аллелей		χ^2	P
	G197	197A		
Адыги (n=27)	0,770	0,230	5,34	0,011
Русские (n=32)	0,578	0,422		

Так, у адыгов с ССЗ частота G197 аллеля IL-17A почти в три раза превышает частоту 197A (табл. 4). Для этнических русских с БСК соотношения G197 и 197A аллелей гена IL-17A составляет 0,422 : 0,230.

Следовательно, «нормальный», наиболее распространенный G197 полиморфизм гена IL-17A у жителей Республики Адыгея ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистически значимые различия по распределению G197 полиморфизма IL-17A для данных обследованных больных позволяют использовать его как маркер, ассоциированный с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, но в основном для адыгов.

5. Зависимость частот G197/197A аллелей IL-17A от стадий РМЖ у русских женщин

В этнически однородной группе русских женщин ($n=30$) с онкопатологией (злокачественными новообразованиями молочной железы) исследованы частоты G197/197A аллелей IL-17A в зависимости от распространенности опухолевой прогрессии по системе TNM (табл. 5).

Таблица 5

Соотношение аллелей IL-17A G197A со стадиями РМЖ по системе TNM в популяции русских женщин

Органная локализация опухоли	Стадия (TNM)	Частоты аллелей		χ^2	P*
		G197	197A		
РМЖ ($n=30$)	T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₀	0,583	0,417	4,65	0,026
	T ₃₋₄ N ₀₋₁₋₂ M ₀₋₁	0,615	0,385		

Примечание: P* – уровень значимости различий по точному критерию Фишера.

В соответствии с представленными данными на 3–4 стадии опухолевой прогрессии у русских женщин достоверно ($p=0,026$) чаще выявляется G197 аллель IL-17A. Аналогичных исследований по ассоциации полиморфизмов IL-17A со злокачественными новообразованиями не найдено (HuGENet) [29].

Резюме. G197 полиморфизм провоспалительного IL-17A может быть использован как неспецифический маркер системных воспалительных реакций организма, вовлеченных в патогенез ССЗ и ЗНО. Это подтверждается независимыми исследованиями для географически удаленных популяций китайцев, русских и адыгов.

Выводы

1. В этнических группах адыгов и русских с ССЗ выявлены статистически значимые ($P=0,011$) различия по распределению «нормального» G197 аллеля гена провоспалительного IL-17A.
2. G197 аллель IL-17A является одним из факторов риска развития периферического атеросклероза ($OR=4,2$; $P=0,011$), что дает возможность использовать его как маркер в скрининговых исследованиях.
3. Опухолевая прогрессия при раке молочной железы у русских женщин достоверно ($P=0,026$) сопряжена с повышенной частотой G197 аллели IL-17A.
4. Неспецифическая системная воспалительная реакция с участием G аллели IL-17A в гомо- и гетерозиготном состоянии повышает риск развития ССЗ и онкопатологии.

Примечания:

1. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F and implications for receptor binding / S.G. Hymanowitz [et al.] // *EMBO J.* 2001. No. 20. P. 32-41.
2. Interleukin-17 family and IL-17 receptors / T.A. Moseley [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. No. 14. P. 155-174.
3. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor / Z. Yao [et al.] // *Immunity.* 1995. No. 3. P. 811-821.
4. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells / Z. Yao [et al.] // *J. Immunol.* 1995. No. 155. P. 83-86.
5. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family / H.Z. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. No. 97. P. 773-778.
6. Structure and signaling in the IL-17 receptor family / S.L. Gaffen [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. No. 8. P. 556-567.
7. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages / C.T. Weaver [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* 2007. No. 25. P. 821-852.
8. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. No. 27. P. 485-517.
9. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNFalpha / C. Albanesi [et al.] // *J. Immunol.* 1999. No. 162. P. 494-502.
10. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice / C. Erbel [et al.] // *J. Immunol.* 2009. No. 183. P. 67-75.
11. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / C. Zhang [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* 2008. No. 103. P. 398-406.
12. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques / O.J. de Boer [et al.] // *J. Pathol.* 2010. No. 220. P. 499-508.

References:

1. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F and implications for receptor binding / S.G. Hymanowitz [et al.] // *EMBO J.* 2001. No. 20. P. 32-41.
2. Interleukin-17 family and IL-17 receptors / T.A. Moseley [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. No. 14. P. 155-174.
3. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor / Z. Yao [et al.] // *Immunity.* 1995. No. 3. P. 811-821.
4. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells / Z. Yao [et al.] // *J. Immunol.* 1995. No. 155. P. 83-86.
5. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family / H.Z. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. No. 97. P. 773-778.
6. Structure and signaling in the IL-17 receptor family / S.L. Gaffen [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. No. 8. P. 556-567.
7. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages / C.T. Weaver [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* 2007. No. 25. P. 821-852.
8. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. No. 27. P. 485-517.
9. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNFalpha / C. Albanesi [et al.] // *J. Immunol.* 1999. No. 162. P. 494-502.
10. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice / C. Erbel [et al.] // *J. Immunol.* 2009. No. 183. P. 67-75.
11. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / C. Zhang [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* 2008. No. 103. P. 398-406.
12. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques / O.J. de Boer [et al.] // *J. Pathol.* 2010. No. 220. P. 499-508.

-
13. IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines / X. Zhu [et al.] // *Breast Cancer Res.* 2008. No. 10. P. 95-103.
 14. Gammadelta T cells: an important source of IL-17 / C.L. Roark [et al.] // *Curr Opin Immunol.* 2008. No. 3. P. 353-357.
 15. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway / H. Shime [et al.] // *J. Immunol.* 2008. No. 11. P. 75-83.
 16. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques / J. Onno [et al.] // *Pathol.* 2010. No. 220. P. 499-508.
 17. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid [et al.] // *Circulation.* 2009. No. 119. P. 1424-1432.
 18. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice / E. Christian [et al.] // *J. Immunol.* 2009. No. 183. P. 8167-8175.
 19. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease / S. Hashmi [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* 2006. No. 17. P. 699-706.
 20. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / G. Ouyang [et al.] // *Immunity.* 2008. No. 28. P. 454-467.
 21. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation / S.H. Chang [et al.] // *Cytokine.* 2009. No. 46. P. 7-11.
 22. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / F. Rilke [et al.] // *Int. J. Cancer.* 1991. No. 49. P. 44-49.
 23. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer / A.J. Nixon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1994. No. 12. P. 888-894.
 24. Interleukin-17A gene variants and risk of coronary artery disease: A large angiography-based study / Z. Xiaolin [et al.] // *Clinica Chimic. Acta.* 2011. No. 412. P. 327-331.
13. IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines / X. Zhu [et al.] // *Breast Cancer Res.* 2008. No. 10. P. 95-103.
 14. Gammadelta T cells: an important source of IL-17 / C.L. Roark [et al.] // *Curr Opin Immunol.* 2008. No. 3. P. 353-357.
 15. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway / H. Shime [et al.] // *J. Immunol.* 2008. No. 11. P. 75-83.
 16. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques / J. Onno [et al.] // *Pathol.* 2010. No. 220. P. 499-508.
 17. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid [et al.] // *Circulation.* 2009. No. 119. P. 1424-1432.
 18. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice / E. Christian [et al.] // *J. Immunol.* 2009. No. 183. P. 8167-8175.
 19. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease / S. Hashmi [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* 2006. No. 17. P. 699-706.
 20. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / G. Ouyang [et al.] // *Immunity.* 2008. No. 28. P. 454-467.
 21. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation / S.H. Chang [et al.] // *Cytokine.* 2009. No. 46. P. 7-11.
 22. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / F. Rilke [et al.] // *Int. J. Cancer.* 1991. No. 49. P. 44-49.
 23. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer / A.J. Nixon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1994. No. 12. P. 888-894.
 24. Interleukin-17A gene variants and risk of coronary artery disease: A large angiography-based study / Z. Xiaolin [et al.] // *Clinica Chimic. Acta.* 2011. No. 412. P. 327-331.

-
25. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata [et al.] // Hum. Immunol. 2009. No. 7. P. 547-551.
26. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential / J.H. von der Thusen [et al.] // Pharmacol Rev. 2003. No. 55. P. 133-166.
27. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross [et al.] // N. Engl. J. Med. 1999. No. 340. P. 115-126.
28. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease / B. Lindahl. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. No. 343. P. 1139-1147.
29. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net>.
25. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata [et al.] // Hum. Immunol. 2009. No. 7. P. 547-551.
26. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential / J.H. von der Thusen [et al.] // Pharmacol Rev. 2003. No. 55. P. 133-166.
27. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross [et al.] // N. Engl. J. Med. 1999. No. 340. P. 115-126.
28. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease / B. Lindahl. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. No. 343. P. 1139-1147.
29. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net>.