

УДК 612 (470.621)
ББК 28.903 (2Рос.Ады)
А 50

Смольков И.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: ivanmolkov@ya.ru

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания, зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Шумилов Д.С.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: dmi6277@yandex.ru

Муженя Д.В.

Кандидат биологических наук, инженер-генетик иммуногенетической лаборатории НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Руденко К.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Татаркова Е.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Аллельные полиморфизмы генов IL-17A и MTHFR, ассоциированные с периферическим атеросклерозом в этнических группах населения Республики Адыгея
(Рецензирована)

Аннотация

Частотное распределение G197A полиморфизмов гена IL-17A и Ala222Val SNP гена MTHFR в образцах геномной ДНК доноров и больных с клиническими проявлениями периферического атеросклероза исследовано SNP-методом (single nucleotide polymorphism) в этнических группах (русских и адыгов) населения Республики Адыгея: доноров, больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С риском развития периферического атеросклероза ($P < 0,05$; $\chi^2 = 7,158$) ассоциирована «нормальная» G197 аллель гена IL-17A. При сердечно-сосудистых заболеваниях Ala222Val SNP гена MTHFR у жителей Республики Адыгея не имеют прогностической значимости.

Ключевые слова: периферический атеросклероз, интерлейкин (IL-17A), G197A полиморфизмы гена IL-17A, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), Ala222Val полиморфизмы гена MTHFR, ассоцированность с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Smolkov I.V.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: ivanmolkov@ya.ru

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Head of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of Adyghe Republican Clinical Hospital, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Shumilov D.S.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: dmi6277@yandex.ru

Muzhenya D.V.

Candidate of Biology, Engineer-Geneticist of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Anokhina E.N.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Rudenko K.A.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Tatarkova E.A.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Allelic polymorphisms in the genes IL-17A and MTHFR associated with peripheral atherosclerosis in ethnic groups of the population of the Republic of Adygea

Abstract

Frequency distribution G197A gene polymorphisms in the IL-17A and Ala222Val SNP MTHFR gene in samples of genomic DNA donors and patients with clinical manifestations of peripheral atherosclerosis investigated SNP-method (single nucleotide polymorphism), ethnic groups (russian and adyghe) of the Republic of Adygea: donors and patients with cardiovascular disease. With the risk of peripheral atherosclerosis ($P < 0,05$; $\chi^2 = 7,158$) is associated to a «normal» G197 allele IL-17A. When cardiovascular disease Ala222Val SNP MTHFR gene residents of the Republic of Adygea does not have prognostic value.

Keywords: *peripheral atherosclerosis, interleukin (IL-17A), G197A gene polymorphisms IL-17A, Methylentetrahydrofolate (MTHFR), Ala222Val gene polymorphisms MTHFR, associating with cardiovascular disease.*

Атеросклероз – наиболее частая причина сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обуславливающих высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность трудоспособного контингента населения многих стран, регионов России и Республики Адыгея (РА). К основным факторам, способствующим развитию атеросклеротических изменений сосудов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на протяжении ряда лет относила образ жизни (60%), наследственность (20%), влияние неблагоприятных экологических факторов (10%), состояние медицинской помощи (5%) и др. [1]. Однако данные одного из крупнейших эпидемиологических проектов ВОЗ-MONICA, включавшего 35 центров из 21 стран мира, в том числе и России, подтвердили, что классические факторы риска развития атеросклероза (курение, артериальная гипертензия, дислипотеинемии, сахарный диабет и пр.) не могут полностью объяснить динамику заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Реализация международного проекта «Геном человека» способствовала выявлению маркерных генов, ассоциированных с развитием мультифакторных заболеваний человека, в том числе и сердечно-сосудистых [2-5].

В связи с этим в международных проектах пристальное внимание уделяется изучению генетических детерминант предрасположенности и триггерных механизмов развития атеросклеротических изменений в сосудах. Так как наиболее важным патогенетическим звеном при атерогенезе является нарушение метаболизма метионина, приводящее к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) – повышенному содержанию в плазме крови аминокислоты гомоцистеина (ГЦ), связанного с повреждением эндотелия сосудов, целесообразно исследовать полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты, регулирующего уровень гомоцистеина [6].

Хронические воспалительные процессы в сосудистой стенке, инициируемые ме-

диаторами иммунной системы, также могут привести к атерогенезу [7]. Основным провоспалительным цитокином, запускающим базовые воспалительные реакции организма, является интерлейкин IL-17A с широким спектром биологических эффектов, участвующий в физиологических и патофизиологических воспалительных процессах [8-12]. Экспрессия генов цитокинов, в том числе и IL-17A, регулируется единичными нуклеотидными заменами (SNP-полиморфизмами) промоторных регионов генов, которые не элиминируются в результате естественного отбора, накапливаются в популяциях. Ассоциированность SNP генов цитокинов с риском развития системных патологических процессов обусловлена преимущественно с гипер- или гипопродукцией медиаторов.

В гене провоспалительного IL-17A обнаружено 9 мутаций, которые расположены в промоторной и структурных областях. Наиболее изучены G197A, G121A, +45G>A, -877A>G полиморфизмы гена IL-17A G197A [13-21]. Результаты международных исследований («HuGeNET») подтверждают ключевую роль G197A полиморфизмов генов IL-17A в системных воспалительных реакциях [22-26]. Роль полиморфизмов генов IL-17A и MTHFR в патогенезе периферического атеросклероза (ПА) у этнических групп населения Республики Адыгея не изучена.

Цель работы: исследование ассоциаций полиморфизмов генов IL-17A и MTHFR с риском развития периферического атеросклероза в этнических группах населения Республики Адыгея.

Материалы и методы

Распределение G197/197A аллельных вариантов гена IL-17A и Ala222/222Val полиморфизмов гена MTHFR исследовано SNP (single nucleotide polymorphism)-методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» в образцах ДНК, выделенных из стабилизированной ЭДТА венозной крови неродственных доноров ($n=54$) и больных ($n=73$) кардиологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы с диагнозами ишемической болезни (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и др., развившимися на фоне периферического, коронарного и мультифокального атеросклероза различных сосудистых бассейнов. Контрольная группа (доноры) без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации артериального давления и ЭКГ в условиях ЛПУ) подобрана эмпирически из этнических групп адыгов, русских и армян, проживающих в РА.

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

Результаты исследований

1. Распределение G197/197A полиморфизмов гена IL-17A в общей выборке доноров и больных с ССЗ

Для подтверждения литературных данных о роли полиморфного варианта G197A гена IL-17A в патогенезе ССЗ проведен сравнительный анализ распределения частот G197/197A аллелей гена IL-17A в общих группах доноров и больных с ССЗ (табл. 1), а также в зависимости от клинических проявлений коронарного (табл. 2) и периферического атеросклероза (табл. 3).

В общей группе доноров преобладают гетерозиготные генотипы (G197A – 44%) по 197 позиции гена IL-17A. Гомозиготные «нормальные» (G197G) и «мутантные» (A197A) генотипы составляют соответственно 32% и 24%, что обуславливает соотношение частот G197/197A аллелей 0,540:0,460, которые отличаются от результатов, представленных в базе данных ALFRED (2010 г.) по этническими группам адыгов и русских. У народов, проживающих в географически удаленных регионах мира (Афри-

ке, Азии, Европе, Америке), преобладает G197 полиморфный вариант: для африканцев по A и G аллелям характерно соотношение 0,270:0,730; у европейцев, в том числе адыгов и русских, – 0,240:0,760 [23-26].

У больных с ССЗ, независимо от их этнической принадлежности, чаще выявляются гомозиготные «нормальные» генотипы (G197G – 52,3%) по 197 позиции гена IL-17A. Гетерозиготные (G197A) и гомозиготные «мутантные» (A197A) генотипы составляют соответственно 34,1% и 13,6%, а соотношение частот G197/197A аллелей 0,693:0,307 (при $\chi^2=3,92$). Анализ распределения аллелей гена IL-17A выявил достоверные различия ($P<0,05$) между общей выборкой доноров и больных ССЗ и ассоциированность G197 аллели IL-17A с риском развития ССЗ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов и G197/197A аллелей гена IL-17A в общих выборках доноров и больных ССЗ

Аллели/генотипы	Частоты / % генотипов		
Генотипы IL-17A	Доноры (n=25)	Больные (n=44)	P*
G197G (GG)	0,320 / 32%	0,523 / 52,3%	P<0,05
G197A (GA)	0,440 / 44%	0,341 / 34,1%	
A197A (AA)	0,240 / 24%	0,136 / 13,6%	
Аллели	Частоты аллелей		P**
G197	0,540	0,693	P<0,05; $\chi^2=3,921$ OR (CL)=0,52; (0,25-1,06)***
197A	0,460	0,307	

Примечания: P* – уровень значимости для генотипов;

P** – уровень значимости для аллелей;

OR (CL)*** – отношение шансов

Полученные нами результаты по частотам G197/197A аллелей IL-17A для здоровых жителей РА практически не отличаются от данных Xiaolin Z. et. al. (2011) для этнических китайцев (0,546 и 0,454) [22].

По распределению частот аллельных вариантов G197/197A гена IL-17A между донорами (0,540:0,460) и группой лиц с ИБС (0,603:0,397) достоверных различий не установлено (табл. 2).

Таблица 2

Распределение генотипов и G197/197A аллелей гена IL-17A в общих выборках доноров и больных ИБС

Аллели/генотипы	Частоты / % генотипов		
Генотипы IL-17A	Доноры (n=25)	Больные (n=29)	
G197G (GG)	0,320 / 32%	0,379 / 37,9%	P*>0,05
G197A (GA)	0,440 / 44%	0,448 / 44,8%	
A197A (AA)	0,240 / 24%	0,172 / 17,2%	
Аллели	Частоты аллелей		
G197	0,540	0,603	P**>0,05
197A	0,460	0,397	

Примечания: P* – уровень значимости для генотипов;

P** – уровень значимости для аллелей

Распределение частот G197/197A аллелей гена IL-17A проанализировано в зависимости от локализации атеросклероза и клинических последствий коронарного (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) и периферического атеросклероза (инсульт, окклюзия, тромбоз глубоких вен и др.). В группе доноров РА чаще регистрируются гетерозиготные генотипы (G197A – 44%) гена IL-17A. Гомозиготные «нормальные» (G197G) и гомозиготные «мутантные» (A197A) генотипы составляют соответственно 32% и 24%, что обуславливает соотношение частот G197/197A аллелей (0,540:0,460).

Таблица 3

Распределение генотипов и G197/197A аллелей гена IL-17A в общих выборках доноров и больных с периферическим атеросклерозом

Аллели/генотипы	Частоты / % генотипов		
Генотипы IL-17A	Доноры (n=25)	Больные (n=11)	P*
G197G (GG)	0,320 / 32%	0,818 / 81,8%	P<0,05
G197A (GA)	0,440 / 44%	0,091 / 9,1%	
A197A (AA)	0,240 / 24%	0,091 / 9,1%	
Аллели	Частоты аллелей		P**
G197	0,540	0,864	P<0,05; $\chi^2=7,158$ OR (CL)=0,52; (1,41-20,58)***
197A	0,460	0,136	

Примечания: P* – уровень значимости для генотипов;

P** – уровень значимости для аллелей;

OR (CL)*** – отношение шансов

У больных адыгов и русских преобладают «нормальные» гомозиготы (G197G – 81,8%), а гетерозиготы (G197A) и гомозиготные «мутантные» (A197A) генотипы практически не различаются (по 9,1%). В соотношении частот G197/197A аллелей преобладает G197 аллель (0,864:0,136; $\chi^2=7,16$), ассоциированная с ПА.

Для установления возможных межэтнических различий, обсуждаемых в популяционной генетике, распределение полиморфных вариантов основного провоспалительного цитокина IL-17A проанализировано у доноров и больных с ПА трех этнических групп: русских, адыгов и армян (табл. 4, 5).

Таблица 4

Сравнительный межэтнический анализ частот G197/197A аллелей и GG, GA, AA генотипов гена IL-17A в этнических группах доноров

Этнические группы доноров	Генотипы			Аллели		P		
	GG	GA	AA	G	A	OR(95% CI)		
Русские (n=6)	16,7	83,3	0	0,583	0,417	P ¹ >0,05	P ² >0,05	P ³ >0,05
Адыги (n=12)	50	16,7	33,3	0,583	0,417			
Армяне (n=7)	14,3	57,1	28,6	0,429	0,571			

Примечания: P – достоверность статистически значимых различий:

между русскими и адыгами (P¹), русскими и армянами (P²),

армянами и адыгами (P³)

Таблица 5

Сравнительный анализ частот G197/197A аллелей и GG, GA, AA генотипов гена IL-17A в этнических группах больных ПА

Этнические группы доноров	Генотипы			Аллели		P		
	GG	GA	AA	G	A	OR(95% CI)		
Русские (n=8)	37,5	37,5	25	0,563	0,463	P ¹ >0,05	P ² >0,05	P ³ >0,05
Адыги (n=18)	44,4	44,4	11,1	0,666	0,334			
Армяне (n=3)	0	66,7	33,3	0,334	0,666			

Примечания: P – достоверность статистически значимых различий:

между русскими и адыгами (P¹), русскими и армянами (P²),

армянами и адыгами (P³)

Достоверных межэтнических различий по частотам генотипов и аллелей гена IL-17A у доноров не выявлено (табл. 4).

В группе адыгов с ПА повышена частота G197 аллели гена IL-17A, однако достоверных различий в сравнении с представителями этнических групп русских и армян не установлено (табл. 5).

2. Распределение Ala222/222Val полиморфизмов гена MTHFR в общей выборке доноров и больных с ССЗ

Распределение частот Ala222/222Val аллелей гена MTHFR проанализировано в общих группах доноров и больных с ССЗ (табл. 6), а также в зависимости от клинических проявлений коронарного (табл. 7) и периферического атеросклероза (рис. 1).

Таблица 6

Распределение генотипов и Ala222/222Val аллелей гена MTHFR в общих выборках доноров и больных ССЗ

Аллели/генотипы	Частоты / % генотипов		
Генотипы MTHFR	Доноры (n=29)	Больные (n=29)	P*
Ala222 Ala	0,414 / 41,4%	0,414 / 41,4%	P>0,05
Ala222Val	0,686 / 68,6%	0,414 / 41,4%	
Val222 Val	0	0,172 / 17,2%	
Аллели	Частоты аллелей		P**
Ala222	0,707	0,621	P>0,05
Val222	0,293	0,379	

Примечания: P* – уровень значимости для генотипов;
P** – уровень значимости для аллелей

Таблица 7

Распределение генотипов и Ala222/222Val аллелей гена MTHFR в общих выборках доноров и больных ИБС

Аллели/генотипы	Частоты / % генотипов		
Генотипы MTHFR	доноры (n=29)	больные с ИБС(n=13)	P*
Ala222 Ala	0,414 / 41,4%	0,385 / 38,5%	P>0,05
Ala222Val	0,686 / 68,6%	0,462 / 46,2%	
Val222 Val	0	0,154 / 15,4%	
Аллели	Частоты аллелей		P**
Ala222	0,707	0,615	P>0,05
Val222	0,293	0,385	

Примечания: P* – уровень значимости для генотипов;
P** – уровень значимости для аллелей

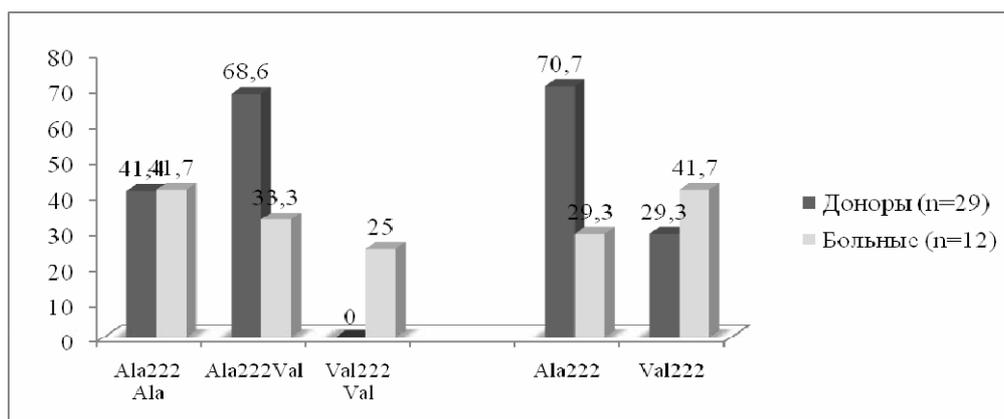


Рис. 1. Распределение генотипов и Ala222/222Val аллелей гена MTHFR в общих выборках доноров и больных с осложнениями ПА

У здоровых жителей РА преобладают гетерозиготные генотипы (Ala222Val – 68,6%) по 222 позиции гена MTHFR. Гомозиготные «мутантные» (Val 222Val) генотипы отсутствуют, гомозиготные «нормальные» (Ala222Ala) генотипы составляют соответственно 41,4%, что обуславливает соотношение частот Ala222/222Val аллелей (0,707:0,293), которые сравнимы с результатами, представленными в базе данных

ALFRED (2010 г.) для адыгов и русских. Следует отметить, что частоты этих полиморфизмов у разных народов, проживающих в определенных регионах мира (Африке, Азии, Европе, Америке), незначительно различаются между собой [23-26]. Для африканцев характерно соотношение частот T и C (677T/C677) аллелей с повышением частоты T-полиморфизма. У европейцев, в том числе адыгов и русских, в соотношении частот T и C (677T/C677) аллелей преобладает T-полиморфизм (0,730:0,270) [23-26].

В общей группе больных ССЗ гомозиготные «нормальные» (Ala222Ala) и гетерозиготные (Ala222Val) генотипы гена MTHFR составляют соответственно по 41,4%, а гомозиготные «мутантные» (Val 222Val) – 17,2%, частоты Ala222/222Val аллелей MTHFR соотносятся как 0,621:0,379. По распределению Ala222/222Val аллельных вариантов и генотипов гена MTHFR между донорами (0,707:0,293) и больными с ССЗ (0,621:0,379) достоверных различий не установлено ($\chi^2=1,01$) (табл. 6).

Распределение SNP гена MTHFR исследовано при наиболее распространенном проявлении коронарного атеросклероза – ишемической болезни сердца (табл. 7).

Между донорами (0,707:0,293) и больными с ИБС (0,615:0,385) достоверных различий по частотам Ala222/222Val SNP гена MTHFR также не установлено ($P>0,05$) (табл. 7).

Частоты Ala222/222Val SNP гена MTHFR у здоровых жителей РА и обследованных лиц с ПА (0,707:0,293) и его осложнениями (инсульт, окклюзия и тромбоз глубоких вен и др.) статистически значимо не отличаются (рис. 1).

Для установления возможных межэтнических различий распределение полиморфных вариантов гена MTHFR проанализировано в этнических группах доноров и больных с ПА (табл. 8, 9).

Таблица 8

Сравнительный анализ частот Ala222/222Val аллелей и AA, AV, VV генотипов гена MTHFR в этнических группах доноров

Этнические группы доноров	Генотипы			Аллели		P OR(95% CI)
	AA	AV	VV	A	V	
Русские (n=19)	47,4	52,6	0	0,737	0,263	P ¹ >0,05
Адыги (n=10)	30	70	0	0,650	0,350	

Примечания: P – достоверность статистически значимых различий: между русскими и адыгами (P¹)

В группе доноров достоверных межэтнических различий по частотам генотипов и аллелей гена MTHFR у адыгов и русских не выявлено (табл. 8).

Таблица 9

Частоты Ala222/222Val аллелей и AA, AV, VV генотипов гена MTHFR в этнических группах больных ПА

Этнические группы доноров	Генотипы			Аллели		P OR(95% CI)
	AA	AV	VV	A	V	
Русские (n=16)	37,5	50	12,5	0,625	0,375	P ¹ >0,05
Адыги (n=13)	46,2	30,8	21,3	0,616	0,384	

Примечания: P – достоверность статистически значимых различий: между русскими и адыгами (P¹)

Соотношение генотипов и аллелей гена MTHFR у больных с ПА в зависимости от их этнической принадлежности достоверно не различается (табл. 9).

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

Выводы

1. У жителей Республики Адыгея выявлены статистически значимые ($P < 0,05$) различия по распределению «нормального» G197 аллеля гена провоспалительного IL-17A, ассоциированного с ССЗ.

2. G197 аллель IL-17A является одним из факторов риска развития периферического атеросклероза ($\chi^2 = 7,158$; $P < 0,05$), что дает возможность использовать его в качестве маркера в скрининговых исследованиях.

3. По распределению Ala222Val полиморфизмов гена MTHFR у населения Республики Адыгея не выявлено статистически значимых межэтнических различий ($P > 0,05$) и не установлено ассоциации с ССЗ.

Примечания:

1. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 11-15.
2. Абрамян М.В. Возможности липафереза в комплексном лечении атеросклероза // Креативная кардиология. 2007. № 1-2. С. 208-219.
3. Арабидзе Г.Г., Теблов К.И. Атеросклероз и факторы риска. Клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС. СПб.: Литтерра, 2008. 242 с.
4. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 411 с.
5. Аронов Д.М. Социальные аспекты атеросклероза и методы его лечения // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 7. С. 45-56.
6. Аронов Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х, 2009. 248 с.
7. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца // Тромбоз, гемостаз, реология. 2003. № 3. С. 33-36.
8. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных // Фарматека. 2007. № 15. С. 10-14.
9. Горбась И.М., Митреченко Е.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их роль в развитии атеросклероза. Киев: Морин, 2008. 310 с.
10. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга // Неврологический журнал. 2004. № 3. С. 12-17.
11. Капустин С.И., Блинов М.Н., Папаян Л.П. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза // Терапевтический архив. 2003. № 10. С. 19-24.
12. Кардис А.И. Ангиопластика и стентирование в лечении артериальных окклюзионно-стенотических поражений бедренной локализации // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2011. № 24. С. 25-30.
13. IL-17 expression by breast-cancer-associated ma-

References:

1. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Sandomirskaya A.P. Endothelium dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities // The Russian Journal of Medicine. 2002. No. 1. P. 11-15.
2. Abramyan M.V. The capabilities of lipapheresis in complex treatment of atherosclerosis // Creative cardiology. 2007. No. 1-2. P. 208-219.
3. Arabidze G.G., Tebloev K.I. Atherosclerosis and risk factors. The clinical significance of apolipoproteins in the development of CHD. SPb.: Litterra, 2008. 242 pp.
4. Aronov D.M. Treatment and prevention of atherosclerosis. M.: Triada-X, 2000. 411 pp.
5. Aronov D.M. Social aspects of atherosclerosis and methods of its treatment // The Russian Journal of Medicine. 2000. Vol. 8, No. 7. P. 45-56.
6. Aronov D.M. Atherosclerosis and coronary heart disease. M.: Triada-X, 2009. 248 pp.
7. Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I., Kostyuchenko L.A. Hyperhomocysteinemia: frequency, age characteristics, methods of correction of patients having coronary heart disease // Thrombosis, hemostasis, rheology. 2003. No. 3. P. 33-36.
8. Vertkin A.L., Topolyanskiy A.V. The problem of hyperhomocysteinemia of cardiologic patients // Farmateka. 2007. No. 15. P. 10-14.
9. Gorbas I.M., Mitrechenko E.I. Risk factors of cardiovascular diseases and their role in the development of atherosclerosis. Kiev: Morion, 2008. 310 pp.
10. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustyuzhanina M.K. Hyperhomocysteinemia and cerebral affection // Neurology Journal. 2004. No. 3. P. 12-17.
11. Kapustin S.I., Blinov M.N., Papayan L.P. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in the pathogenesis of venous thrombosis // Therapeutic Archives. 2003. No. 10. P. 19-24.
12. Kardis A.I. Angioplasty and stenting in the treatment of arterial occlusive-stenotic lesions of the femoral localization // International Journal of interventional cardiology. 2011. No. 24. P. 25-30.
13. IL-17 expression by breast-cancer-associated ma-

- crophages: 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. 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.
23. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
24. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
25. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
26. PubMed.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- crophages: 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 [etal.] // *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. 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.
23. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
24. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
25. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
26. PubMed.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>