

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ BIOLOGICAL SCIENCES

УДК 616.13-004.6

ББК 54.102.1,4

Д 11

Шумилов Д.С.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания, зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Смольков И.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Кулова И.Г.

Студент лечебного факультета медицинского института Майкопского государственного технологического университета, Майкоп, e-mail: ira.kul.90@mail.ru

Муженя Д.В.

Кандидат биологических наук, инженер-генетик иммуногенетической лаборатории НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, e-mail: run666@mail.ru

Татаркова Е.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, Майкоп, e-mail: lab_genetic@mail.ru

G197A полиморфизмы гена провоспалительного цитокина IL-17A при коронарном атеросклерозе (Рецензирована)

Аннотация. G197A полиморфизмы гена основного провоспалительного цитокина IL-17A статистически значимо повышены при ССЗ, развивающихся на фоне коронарного атеросклероза. 197A аллель ассоциирована с ишемической болезнью сердца (1), артериальной гипертензией (2), хронической сердечной недостаточностью II типа (3) у русских мужчин (соответственно $P_1=0,05$, $OR_1=3,25$; $P_2=0,01$, $OR_2=3,84$; $P_3=0,02$, $OR_3=2,58$). В популяции адыгов (мужчин) при ишемической болезни сердца достоверно повышены частоты G197 аллели и G197G генотипа гена IL-17A ($P=0,03$, $OR=3,62$; $P=0,02$, $OR=1,82$).

Ключевые слова: атеросклероз, SNP, ген IL-17A, G197/197A полиморфизмы, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания.

Shumilov D.S.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.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) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Smolkov I.V.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Kulova I.G.

Student of Medical Faculty of Medical Institute of the Maykop State University of Technology, Maykop, e-mail: ira.kul.90@mail.ru

Muzhenya D.V.

Candidate of Biology, Engineer-Geneticist of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Tatarkova E.A.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyge State University, Maikop, ph. (8772) 593941, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of the Adyge Republican Clinical Hospital, Maikop, e-mail: lab_genetic@mail.ru

G197A gene polymorphisms of IL-17A proinflammatory cytokine at coronary atherosclerosis

Abstract. *G197A gene polymorphisms of the main proinflammatory cytokine IL-17A are statistically significantly higher than normal at cardiovascular diseases developing against the background of coronary atherosclerosis. The 197A allele is associated with ischemic heart disease (1), arterial hypertension (2), and chronic heart failure of the II type (3) at the Russian men (respectively $P_1=0,05$, $OR_1=3,25$; $P_2=0,01$, $OR_2=3,84$; $P_3=0,02$, $OR_3=2,58$). In Adyghes population (men), at ischemic heart disease frequencies of G197 allele and G197G of IL-17A gene genotype are authentically increased ($P=0,03$, $OR=3,62$; $P=0,02$, $OR=1,82$).*

Keywords: *atherosclerosis, SNP, IL-17A gene, G197/197A polymorphisms, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiovascular diseases.*

Введение

Высокий уровень смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран в значительной степени обусловлен ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН II-III степени) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), развивающимися на фоне атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Согласно современным представлениям, триггерными механизмами атерогенеза являются нарушение интимы сосуда, запуск воспалительного процесса и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция коронарных сосудов, которая в конечном итоге приводит к развитию атеросклероза и его грозных осложнений ИБС, ИМ, ХСН II-III степени [1–3].

Оверэкспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками при атеросклерозе усиливает связывание и приток участвующих в воспалении лейкоцитов (Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных клеток) в субэндотелиальное пространство [4]. Лейкоциты в свою очередь продуцируют провоспалительные цитокины, в результате чего в стенке артерии формируется очаг воспаления.

Атерогенные липопротеины (например, липопротеины низкой плотности) проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются сетью белков межклеточного матрикса, подвергаются ферментативной окислительной модификации, агрегируют и, наконец, поглощаются макрофагами, что ведет к образованию пенистых клеток [5–7]. По мере усугубления воспаления и ослабления способности фагоцитов убирать остатки апоптотических и некротических клеток формируется некротическое ядро бляшки [4].

Клиническим последствием усиления воспаления внутри бляшки является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Это повышает вероятность внезапного разрыва бляшки с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета. Таким образом, атеросклероз можно рассматривать как воспалительное заболевание [5–9].

В последние годы активно изучаются гены, отвечающие за выработку провоспалительных цитокинов, единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism – SNP) которых могут влиять на функциональную активность этих генов и регуляцию воспалительного процесса [10, 11].

Наиболее важным провоспалительным цитокином, запускающим базовые воспалительные реакции организма, является интерлейкин IL-17A с широким спектром биологических эффектов, участвующий в физиологических и патофизиологических процессах [5]. Несмотря на большое количество исследований, подтверждающих участие IL-17A в патогенезе атеросклероза, роль его SNP при коронарном атеросклерозе (КА) практически не изучена [10, 11].

Ген IL-17A локализован в 6-й хромосоме (6p12.2, www.genecards.org), состоит из трех

экзонов (с 5'UTR и 3'UTR нетранслируемыми и кодирующими областями) и двух интронов (рис. 1, 2) [12].



Рис. 1 Локализация гена IL-17A в 6-й хромосоме, стрелкой указано месторасположение гена (По данным GeneCards®)



Рис. 2 Схема строения гена IL-17A (По данным Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology)

Участие IL-17A в развитии системных заболеваний обусловлено локализацией его SNP в экзонах, интронах и в промоторных участках гена, которые регулируют интенсивность экспрессии и, соответственно, биологические эффекты основного провоспалительного медиатора IL-17A. Всего в гене IL-17A человека идентифицировано 74 SNP, 10 из которых наиболее изучены: 112G>A и 175T>C – в 5' некодирующем регионе, 1230G>A – во 2-ом экзоне; rs8193037 (121G>A), rs2275913 (197G>A), rs3819024 (444A>G), rs9791323 (525A>C), rs8193036 (737C>T), rs4711998 (877A>G) расположены в 5' кодирующем регионе; rs3819025 (45G>A) – в первом интроне. Из шести SNP гена IL-17A, ассоциированных с заболеваниями ревматизмом, ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, аллергическими заболеваниями, множественным склерозом, злокачественными новообразованиями желудка, молочной железы и др., в мировых популяциях исследованы преимущественно G197A (rs2275913) или 197G>A [11, 13–16].

Роль G197A полиморфизмов гена IL-17A (rs2275913) в развитии сердечно-сосудистой патологии мало изучена. Из 80 работ, опубликованных в международной базе данных «Human Genome Epidemiology Navigator (HuGene)» с 2010 по 2015 гг., только в двух статьях отмечена связь этих SNP с ССЗ [10, 11]. Крупномасштабные исследования X. Zhang (2010), проведенные ранее среди жителей Китая, больных ИБС ($n=1031$), и контрольной группы ($n=935$) с использованием современных ангиографических и генетических методов, установили, что G197 аллель гена IL-17A ассоциирована с повышенным риском развития атеросклероза и может быть рекомендована как «био-маркер» для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии. Однако G. Vargas-Alarcon et al. (2015), исследовав 900 человек с ИБС, проживающих на территории Мексики, показал, что данный полиморфизм (rs2275913, A197G) не коррелирует с болезнями сердечного континуума в обследованной популяции [10, 11].

Цель работы: исследование ассоциации G197G полиморфизма гена IL-17A с риском развития коронарного атеросклероза в этнических группах населения Республики Адыгея (РА).

Материалы и методы

Распределение G197/197A аллельных вариантов гена IL-17A исследовано SNP-методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» в образцах ДНК, выделенных из стабилизированной ЭДТА венозной крови неродственных доноров ($n=62$) и стационарных больных ($n=62$) кардиологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы с диагнозами ИБС, ИМ, ХСН II-III степени. Клинические диагнозы подтверждены стандартными биохимическими показателями крови (дислипидемия), данными неинвазивных скрининговых и углубленных инструментальных исследований: ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб (велозергометрии либо Трэдмил-теста), эхокардио-

графии (ЭХО-КС). Контрольная группа (доноры) подобрана эмпирически из этнических групп адыгов и русских без клинических проявлений ССЗ по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ в условиях лечебно-профилактического учреждения РА.

Выделение геномной ДНК. Образцы ДНК выделены из периферической крови доноров и больных, предварительно отобранной в пластиковые пробирки (стабилизированной ЭДТА в вакуумных пробирках «VACCUETTE», Австрия), с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). В соответствии с инструкцией, отбирали 1000 мкл цельной крови в пластиковые пробирки на 1,5 мл типа «эппендорф» с замком («PCR@TUBES», Axugen, США), затем центрифугировали в режиме 3000 об/мин при комнатной температуре (+18 ... +25°C) в течение 5 мин для разделения крови, удаляли плазму, а форменные элементы замораживали при -20°C. Через 1 час, после размораживания при комнатной температуре, в образцы добавляли равные объемы реактива «ДНК-экспресс-кровь» с последующим перемешиванием (10 с) на вортексе и термостатированием в течение 15 мин в предварительно прогретом до 98°C термостате. Затем пробирки охлаждены до 70°C, отцентрифугированы при 8000–14000 об/мин в течение 15 с (+18 ... +25°C). Полученный супернатан отобран в пластиковые пробирки и использован в качестве исследуемого образца ДНК с режимом хранения -30°C до 6 месяцев.

Генетический анализ проведен SNP-методом с аллель-специфичными праймерами на коммерческих тест-системах НПФ «Литех», Москва. Ген IL-17A, SNP/мутация – G197A, reference sequence (rs) – 2275913. Праймеры гена, использованные в эксперименте: 5'- **ttccatttctcctcagaag [A/G] agagattctctatgacctc** - 3'.

Статистический анализ. Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов гена IL-17A проводили с использованием критерия χ^2 (кси-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ratio или OR), 95% доверительного интервала (95% CI). Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследований

Распределение G197/197A полиморфизмов гена IL-17A у доноров и больных с ССЗ. В общих выборках обследованных групп неродственных доноров и пациентов с заболеваниями, развившимися на фоне коронарного атеросклероза, статистически значимых различий в частотных распределениях G197/197A аллельных вариантов и GG/GA/AA генотипов гена IL-17A не выявлено ($P > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

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

Генотипы	Больные <i>n</i> =62	Доноры <i>n</i> =62	χ^2	<i>P</i>	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,371	0,516	2,67	0,26	0,55	0,27–1,13
G197A	0,387	0,306			1,43	0,68–3,01
A197A	0,242	0,177			1,48	0,62–3,54
Аллели						
G197	0,565	0,669	2,88	0,09	0,64	0,38–1,07
197A	0,435	0,331			1,56	0,93–2,62

Примечание: *n* – количество обследованных; *P* – уровень значимости; OR – отношение шансов

При анализе распределения исследованных SNP у жителей других регионов мира по международной базе данных «Human Genome Epidemiology Navigator» (HuGene), 2010–2015 гг., были отмечены некоторые особенности, не зависящие от географической удаленности территорий и происхождения обследованных этнических групп. Частоты G197/197A полиморфизмов гена IL-17A у жителей РА и населения таких стран, как Италия (тоскани в г. Тоскана – 0,646:0,354), США (гуджарати – индейцы в г. Хьюстоне, штат Техас – 0,618:0,382) и Япония (японцы в г. Токио, Япония – 0,604:0,396) (HarMap, 2010), практиче-

ски не отличаются. У представителей негроидной расы, проживающих в Африке (Кения) и юго-западной части США, а также у жителей Китая (провинции Хань) превалирует G197 «нормальная» аллель (0,95:0,05 и 0,942:0,058 соответственно) гена IL-17A. Есть данные, подтверждающие, что G197 аллель гена IL-17A в гомозиготном и гетерозиготном состоянии (GG+AG) повышает риск кардиоваскулярной патологии ($P<0,001$) [11].

С учетом этногенетических особенностей в распределении однонуклеотидных замен в генах цитокинов и их участия в развитии ССЗ проанализированы частоты G197A аллельных вариантов гена основного провоспалительного медиатора IL-17A среди русских и адыгов, проживающих в РА (табл. 2).

Таблица 2

Частоты SNP гена IL-17A в обследованных популяциях (здоровых и больных ССЗ)

Русские						
Генотипы	Больные <i>n</i> =27	Доноры <i>n</i> =38	χ^2	<i>P</i>	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,259	0,526	6,65	0,04*	0,32	0,11–0,92
G197A	0,370	0,342			1,13	0,40–3,17
A197A	0,370	0,132			3,88	1,14–13,19
Аллели						
G197	0,444	0,697	8,36	0,004*	0,35	0,17–0,72
197A	0,556	0,303			2,88	1,39–5,96
Адыги						
Генотипы	Больные <i>n</i> =35	Доноры <i>n</i> =24	χ^2	<i>P</i>	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,486	0,500	1,53	0,46	0,94	0,33–2,67
G197A	0,371	0,250			1,77	0,56–5,60
A197A	0,143	0,250			0,50	0,13–1,88
Аллели						
G197	0,671	0,625	0,27	0,6	1,23	0,57–2,64
197A	0,329	0,375			0,82	0,38–1,76

Примечание: *n* – количество обследованных; *P** – уровень значимости; OR – отношение шансов

При сравнении распределения частот G197A SNP гена IL-17A в популяциях русских и адыгов установлено достоверное повышение «мутантной» 197A аллели и «мутантного» A197A генотипа (соответственно $P=0,004$, $OR=2,88$ и $P=0,04$, $OR=3,88$) в этнической группе русских – здоровых и больных ССЗ. Риск развития заболеваний ИМ, ИБС, ХСН II-III функционального класса на фоне КА у носителей 197A полиморфного варианта возрастает практически в три раза ($OR=2,88$) (табл. 2). Частоты SNP гена IL-17A в группах этнических русских не отличаются от данных, полученных ранее для жителей РА (А.Р. Тугуз и др., 2012 г.), но не согласуются с результатами G. Vargas-Alarcun et al., 2015 г., которые не установили ассоциацию rs2275913 гена IL-17A с ИБС [3, 5].

В отличие от русских у этнических адыгов между донорами и больными ИБС, ИМ, ХСН и др. заболеваниями, развившимися на фоне коронарного атеросклероза, соотношение нормальных и мутантных аллелей гена IL-17A отличается незначительно, то есть не установлена ассоциация G197A SNP гена IL-17A с коронарным атеросклерозом ($P>0,05$), что расходится с данными, полученными ранее сотрудниками нашей лаборатории на общей группе больных с ССЗ последствиями коронарного и периферического атеросклероза [17].

Однонуклеотидные замены и обусловленные ими ассоциации с заболеваниями могут отличаться для разных групп населения вследствие генетических вариаций, включая различия в частотах аллелей и неравновесия по сцеплению структур. Более того, по данным Zhang и др., (2011), показано, что G аллель гена IL-17A значительно повышает риск ИБС только у субъектов мужского пола ($P=0,001$; $OR=0,63$; 95% ДИ=0,47–0,83) [11]. Поэтому представляется целесообразным гендерный анализ распределения SNP в обследуемых группах населения (табл. 3–5).

При сравнении распределения исследованных G197A аллельных вариантов гена IL-17A в общих группах мужчин и женщин были подтверждены статистически значимые гендерные различия, но в отличие от Zhang и др., (2011) [11], ассоциация G197A полиморфных вариантов с ССЗ отмечена у женщин. Носительство 197A аллеля гена IL-17A практически в три раза повышает риск развития кардиоваскулярной патологии ($P=0,008$; $OR=2,86$) (табл. 3).

Таблица 3

Гендерный анализ распределения частот SNP гена IL-17A
в общих группах доноров и больных

Мужчины						
Генотипы	Больные $n=44$	Доноры $n=16$	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,432	0,500	1,86	0,4	0,76	0,24–2,39
G197A	0,364	0,188			2,48	0,61–10,02
A197A	0,205	0,313			0,57	0,16–2,05
Аллели						
G197	0,614	0,594	0,04	0,84	1,09	0,48–2,48
197A	0,386	0,406			0,92	0,40–2,10
Женщины						
Генотипы	Больные $n=18$	Доноры $n=46$	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,222	0,522	5,82	0,05*	0,26	0,07–0,92
G197A	0,444	0,348			1,50	0,49–4,55
A197A	0,333	0,130			3,33	0,91–12,26
Аллели						
G197	0,444	0,696	6,97	0,008*	0,35	0,16–0,77
197A	0,556	0,304			2,86	1,29–6,32

Примечание: n – количество обследованных; P^* – уровень значимости; OR – отношение шансов

G197/197A аллели гена IL-17A у русских женщин обнаруживается практически с одинаковой частотой и не имеют статистически значимых различий ($P>0,05$) (табл. 4). Однако у мужчин наблюдается статистически достоверное повышение 197A аллеля в группе больных ($P=0,05$; $OR=3,25$).

Таблица 4

Гендерный анализ распределения частот SNP гена IL-17A
в популяции русских

Мужчины						
Генотипы	Больные $n=18$	Доноры $n=9$	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,222	0,556	3,32	0,19	0,23	0,04–1,28
G197A	0,444	0,333			1,60	0,30–8,49
A197A	0,333	0,111			4,00	0,40–39,83
Аллели						
G197	0,444	0,722	3,72	0,05*	0,31	0,09–1,05
197A	0,556	0,278			3,25	0,96–11,04
Женщины						
Генотипы	Больные $n=9$	Доноры $n=29$	χ^2	P	OR	
					знач.	95% CI
G197G	0,333	0,517	3,88	0,14	0,47	0,10–2,23
G197A	0,222	0,345			0,54	0,09–3,12
A197A	0,444	0,138			5,00	0,93–26,99
Аллели						
G197	0,444	0,690	3,55	0,06	0,36	0,12–1,06
197A	0,556	0,310			2,78	0,94–8,21

Примечание: n – количество обследованных; P^* – уровень значимости; OR – отношение шансов

Наиболее часто регистрируемый у этнических адыгов, у лиц мужского пола, «дикий» G197 аллельный вариант гена IL-17A достоверно ассоциирован с последствиями коронарного атеросклероза ($P=0,03$; $OR=3,62$) (табл. 5).

Таблица 5

Гендерный анализ распределения частот SNP гена IL-17A
в норме и при КА у адыгов

Мужчины						
Генотипы	Больные	Доноры	χ^2	P	OR	
	n=26	n=7			знач.	95% CI
G197G	0,577	0,429	7,78	0,02*	1,82	0,34–9,82
G197A	0,308	0,000			6,89	0,35–135,11
A197A	0,115	0,571			0,10	0,01–0,67
Аллели						
G197	0,731	0,429	4,53	0,03*	3,62	1,07–12,30
197A	0,269	0,571			0,28	0,08–0,94
Женщины						
Генотипы	Больные	Доноры	χ^2	P	OR	
	n=9	n=17			знач.	95% CI
G197G	0,222	0,529	2,30	0,32	0,25	0,04–1,60
G197A	0,556	0,353			2,29	0,44–11,92
A197A	0,222	0,118			2,14	0,25–18,50
Аллели						
G197	0,500	0,706	2,15	0,14	0,42	0,13–1,36
197A	0,500	0,294			2,40	0,74–7,83

Примечание: n – количество обследованных; P* – уровень значимости; OR – отношение шансов

Статистически значимых гендерных и этнических различий в частотах G197/197A полиморфизмов гена IL-17A у обследованных групп не выявлено также и в зависимости от таких осложнений коронарного атеросклероза, как ИМ и ХСН-I типа ($P>0,05$). Однако у больных артериальной гипертензией (АГ) и ХСН-II типа, этнических русских, достоверно чаще типизируется «мутантная» 197A аллель (соответственно: $P=0,01$, $OR=3,84$; $P=0,02$, $OR=2,58$).

Резюме. Полученные экспериментальные данные подтверждают участие G197A полиморфизмов гена IL-17A и, следовательно, базовой воспалительной реакции в развитии коронарного атеросклероза и сопряженных с ним ИБС, АГ и ХСН-II типа преимущественно у лиц мужского пола.

Выводы

1. У русских мужчин с последствиями коронарного атеросклероза (ИБС, АГ, ХСН-II) ассоциирована 197A аллель гена триггерного провоспалительного цитокина IL-17A (соответственно $P=0,05$, $OR=3,25$; $P=0,01$, $OR=3,84$; $P=0,02$, $OR=2,58$).
2. Носительство G197 полиморфного варианта гена IL-17A повышает риск развития ИБС преимущественно у этнических адыгов ($P=0,03$, $OR=3,62$).
3. G197A полиморфизмы гена IL-17A у женщин не ассоциированы с ССЗ, развивающимися на фоне коронарного атеросклероза.

Примечания:

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1. С. 48–56.
2. Копица Н.П., Гилева Я.В., Белая Н.В. Воспаление и атерогенез. Прогностическое значение маркера сосудистого воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы a2 при остром коронарном синдроме // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Сер. Медицина. 2012. № 23 (998). С. 65–70.

References:

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis // Atherosclerosis and dyslipidemias. 2011. No. 1. P. 48–56.
2. Kopitsa N.P., Gileva Ya.V., Belaya N.V. Inflammation and atherogenesis. Prognostic meaning of vascular inflammation marker of lipoprotein-associated phospholipase a2 at acute coronary syndrome // Bulletin of Kharkov National University of V.N. Karazin. Ser. Medicine. 2012. No. 23 (998). P. 65–70.

3. WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>
4. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда // Кардиологический вестник. 2010. № 2. С. 76–83.
5. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / E. Smith, K.M. Prasad, M. Butcher [et al.]. 2010. *Circulation* 121: 1746–1755.
6. Interleukin-17 and interferon- γ are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid, D.A. Rao, J. Zhou [et al.]. 2009. *Circulation* 119: 1424–1432.
7. IL-17A is proatherogenic in high-fat diet-induced and chlamydia pneumoniae infection- accelerated atherosclerosis in mice / S. Chen, K. Shimada, W. Zhang [et al.] // *J. Immunol.* 2010. No. 185. P. 5619–5627.
8. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE^{-/-} mice / J.J. Xie, J. Wang, T.T. Tang [et al.] // *Cytokine.* 2010. No. 49. P. 185–193.
9. Chang S.H., Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation // *Cel Signal.* 2011. No. 23. P. 1069–1075.
10. Interleukin-17A gene haplotypes are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study / G.Vargas-Alarcyn [et al.] // *Plos One.* 2015. Vol. 10, No. 1. e0114943.
11. Interleukin-17A gene variants and risk of coronary artery disease: a large angiography-based study / X. Zhang [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* 2011. Vol. 412, No. 3. P. 327–331.
12. Interleukin 17A. URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL17/>
13. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata [et al.] // *Hum. Immunol.* 2009. No. 70 (7). P. 547–551.
14. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer / X. Wu [et al.] // *International Journal of Cancer.* 2010. No. 127. P. 86–92.
15. Влияние полиморфизмов IL-10 G1082A, IL-17A G197A и TLR4 A896G на риск развития колоректального рака / А.Г. Кутихин [и др.] // *Медицинский альманах.* 2012. № 3 (22). С. 166–169.
16. Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer / L. Wang [et al.]. URL: www.plosone.org 2012. P. 1–7.
17. G197 и 197A полиморфизмы гена провоспалительного IL-17A при сердечно-сосудистых заболеваниях и злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов у жителей Республики Адыгея / А.Р. Тугуз, Д.В. Муженя, Е.Н. Анохина [и др.] // *Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. Естественно-математические и технические науки.* 2012. Вып. 1 (98). С. 120–129. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
3. WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>
4. Sergienko V.B., Ansheles A.A. Molecular images in the evaluation of atherosclerosis and myocardial perfusion // *Cardiology Bulletin.* 2010. No. 2. P. 76–83.
5. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / E. Smith, K.M. Prasad, M. Butcher [et al.]. 2010. *Circulation* 121: 1746–1755.
6. Interleukin-17 and interferon- γ are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid, D.A. Rao, J. Zhou [et al.]. 2009. *Circulation* 119: 1424–1432.
7. IL-17A is proatherogenic in high-fat diet-induced and chlamydia pneumoniae infection- accelerated atherosclerosis in mice / S. Chen, K. Shimada, W. Zhang [et al.] // *J. Immunol.* 2010. No. 185. P. 5619–5627.
8. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE^{-/-} mice / J.J. Xie, J. Wang, T.T. Tang [et al.] // *Cytokine.* 2010. No. 49. P. 185–193.
9. Chang S.H., Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation // *Cel Signal.* 2011. No. 23. P. 1069–1075.
10. Interleukin-17A gene haplotypes are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study / G.Vargas-Alarcyn [et al.] // *Plos One.* 2015. Vol. 10, No. 1. e0114943.
11. Interleukin-17A gene variants and risk of coronary artery disease: a large angiography-based study / X. Zhang [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* 2011. Vol. 412, No. 3. P. 327–331.
12. Interleukin 17A. URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL17/>
13. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata [et al.] // *Hum. Immunol.* 2009. No. 70 (7). P. 547–551.
14. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer / X. Wu [et al.] // *International Journal of Cancer.* 2010. No. 127. P. 86–92.
15. Influence of IL-10 G1082A, IL-17A G197A and TLR4 A896G polymorphisms on the risk of colorectal cancer development / A.G. Kutikhin [et al.] // *Medical Almanac.* 2012. No. 3 (22). P. 166–169.
16. Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer / L. Wang [et al.]. URL: www.plosone.org 2012. P. 1–7.
17. 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 Adyghea / A.R. Tuguz, D.V. Muzhenya, E.N. Anokhina [at al.] // *The Bulletin of the Adyghe State University. Ser. Natural-Mathematical and Technical Sciences.* 2012. Iss. 1 (98). P. 120–129. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>