

УДК 616.12-008.46-036.12

ББК 54.101,4

П 50

**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*

**Смольников И.В.**

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

**Татаркова Е.А.**

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

**Муженя Д.В.**

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

**Ашканова Т.М.**

*Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, Майкоп, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Кушу Л.Т.**

*Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, Майкоп, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Полиморфизмы генов основных про- и противовоспалительных цитокинов:  
IL-1 $\beta$  (T511C, RS16944), TNF- $\alpha$  (G308A, RS1800629),  
IL-4 (C589T, RS2243250) при коронарном атеросклерозе  
(Рецензирована)**

**Аннотация.** Исследована роль SNP генов цитокинов IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) и IL-4 (C589T, rs2243250) при коронарном атеросклерозе с исходом в ишемическую болезнь. У кардиологических больных (n=26) по сравнению с донорами (n=31) статистически значимо повышены частоты 511C аллеля и гетерозиготного C511T генотипа гена провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  (соответственно P=0,0004; OR=4,67 и P=0,0007; OR=7,09); «мутантной» 589T аллели (P=0,04; OR=2,45) и C589T генотипа (P=0,04; OR=4,09) противовоспалительного IL-4. Несмотря на высокую значимость SNP гена TNF- $\alpha$  в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний для некоторых регионов мира, связь G308A аллеля гена TNF- $\alpha$  с коронарным атеросклерозом (P>0,05) у жителей Республики Адыгея не подтверждена.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, гены IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; IL-4, SNP (single nucleotide polymorphism): T511C; G308A; C589, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, 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*

**Tatarkova E.A.**

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

**Ashkanova T.M.**

*Doctor of Higher Category of the Adyghe Republican Clinical Hospital, Maikop, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Kushu L.T.**

*Doctor of Higher Category of the Adyghe Republican Clinical Hospital, Maikop, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

### **Gene polymorphisms of the main pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1 $\beta$ (T511C, RS16944), TNF- $\alpha$ (G308A, RS1800629), IL-4 (C589T, RS2243250) in coronary atherosclerosis**

**Abstract.** *This study focuses on the role of SNP of cytokine genes IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) and IL-4 (C589T, rs2243250) in coronary atherosclerosis outcoming in an ischemic disease. Cardiologically sick people (n=26) in comparison with donors (n=31) show statistically significantly increased frequencies of 511C allele and heterozygotic C511T of a gene genotype of a pro-inflammatory cytokin IL-1 $\beta$  (respectively, P=0,0004; OR=4,67 and R=0,0007; OR=7,09); “mutant” 589T allele (P=0,04; OR=2,45) and C589T genotype (P=0,04; OR=4,09) of anti-inflammatory IL-4. Despite the high importance of SNP of TNF- $\alpha$  gene in pathogenesis of cardiovascular diseases for some regions of the world, relationship between G308A allele of TNF- $\alpha$  gene and coronary atherosclerosis (P>0,05) at inhabitants of the Adyghea Republic is not confirmed.*

**Keywords:** *coronary atherosclerosis, IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; IL-4, SNP (single nucleotide polymorphism): T511C; G308A; C589, an ischemic disease, chronic heart failure, myocardial infarction, cardiovascular diseases.*

Высокий уровень смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран в значительной степени обусловлен инфарктом миокарда (ИМ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН II-III степени) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), развивающимися преимущественно на фоне атеросклероза коронарных сосудов. Триггерным механизмом хронического воспаления, поражающего интиму сосудов при атерогенезе, может быть гиперэкспрессия медиаторов воспаления [1–4].

Единичные нуклеотидные замены или полиморфизмы (SNP) генов интерлейкинов (IL) влияют на продукцию медиаторов иммунной системы и регулируют базовую воспалительную реакцию, клеточно-опосредованные процессы, вовлеченные в патогенез коронарного атеросклероза (КА). Полиморфизмы промоторных регионов генов могут обуславливать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

В международных базах данных NSBI, PubMed, ALFRED, HuGeNET с развитием и тяжестью осложнений коронарного атеросклероза наиболее часто ассоциируют SNP генов основных провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ; T511C, rs16944), фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ; G308A, rs1800629) и противовоспалительного интерлейкина-4 (IL-4, C589T, rs2243250) [6–12].

Участие основного провоспалительного IL-1 $\beta$  в развитии атеросклероза обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания крови, способностью индуцировать синтез других медиаторов воспаления и экспрессию адгезивных молекул, воздействовать на метаболизм липидов. В ряде работ показано, что концентрация IL-1 $\beta$  в системном кровотоке зависит от функционального класса стабильной и нестабильной стенокардии [13, 14].

Из известных SNP гена IL-1 $\beta$  с риском развития КА ассоциированы C511T полиморфизмы, что подтверждено в мета-анализе, включающем 1828 больных ИБС и 1818 здоровых доноров. В исследованиях Rai H. et al. (2016 г.) установлено статистически значимое повышение частоты 511C аллеля гена IL-1 $\beta$  у больных ИБС из обособленной группы североамериканских индейцев (OR=1,36; P=0,041). Генотип C511C является прогностически неблагоприятным и для афро-бразильцев (OR=2,3; P=0,019), однако у представителей кавказской расы (бразильцев) данный полиморфизм не ассоциирован с ИБС [14–17].

Кардиотоксический эффект TNF- $\alpha$  обусловлен усилением прокоагулянтной активности крови, секрецией простагландинов, белков острой фазы, экспрессией молекул адгезии и хемотаксического действия на макрофаги, нейтрофилы, которые связываются и вызывают повреждение эндотелия коронарных сосудов. Также TNF- $\alpha$  индуцирует гибель клеток путем апоптоза, действуя через поверхностные рецепторы, в частности, через рецептор «смерти»

TNFR1 (CD120a, p55) и TNFR2 (CD120b, p75), которые в разных количественных соотношениях обнаружены на всех ядродержащих клетках организма [5, 18–21].

SNP гена TNF- $\alpha$  с повышенной транскрипционной активностью и, соответственно, гиперпродукцией TNF- $\alpha$  (G308A) в большей степени вовлечены в патогенез КА и ИБС. G308 аллель гена TNF- $\alpha$  повышает риск развития ИБС, что подтверждено для жителей Пакистана ( $P=0,0035$ ), Италии ( $P=0,046$ ). Прогностически неблагоприятный G308G генотип у жителей Белоруссии ассоциирован с ИМ ( $P<0,0009$ ) [6, 22–25].

Патогенетическая роль противовоспалительного IL-4 при иммунном ответе связана с подавлением продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  макрофагами, образованием высокоактивных метаболитов кислорода, азота, индукцией пролиферации NK-клеток. Наиболее изучены C589T SNP гена IL-4, которые в значительной степени связаны с КА и ИБС (Cecilia P. et al., 2014 г., США) [10].

*Цель работы:* исследование ассоциаций полиморфизмов генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629), IL-4 (C589T, rs2243250) с риском развития коронарного атеросклероза ИБС на примере населения Республики Адыгея (РА).

### Материалы и методы

Распределение SNP генов: IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) и IL-4 (C589T, rs2243250) исследовано SNP-методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» в 57 образцах ДНК, выделенных из стабилизированной ЭДТА венозной крови неродственных доноров ( $n=31$ ) и больных ( $n=26$ ) кардиологического отделения АРКБ с верифицированным коронарным атеросклерозом. Клинические диагнозы ИБС, ИМ, ХСН II-III степени, развившиеся на фоне коронарного атеросклероза, подтверждены стандартными биохимическими показателями крови (дислипидемией), данными неинвазивных скрининговых и углубленных инструментальных исследований: ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб (велоэргометрии или Тредмил-теста), эхокардиографии (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-профилактических учреждений МЗ РА).

Образцы геномной ДНК выделены из периферической крови доноров и больных с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). Генетический анализ проведен SNP-методом с аллель-специфичными праймерами на коммерческих тест-системах НПФ «Литех», Москва.

Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов генов проводили с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность, расчетом отношения шансов (Odds-Ration или OR), 95% доверительного интервала (95% CI) и достоверности различий при  $P<0,05$ .

### Результаты исследований

При анализе распределения частот аллелей и генотипов анализируемых генов IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) и IL-4 (C589T, rs2243250) в исследуемых популяционных группах больных и доноров (табл. 1–3) отклонений от уравнения Харди-Вайнберга не обнаружено.

По основному провоспалительному IL-1 $\beta$  установлено статистически значимое повышение T511C генотипа ( $P=0,0007$ ) и 511C аллели ( $P=0,0004$ ) в группе больных в сравнении с донорами (табл. 1), при этом носительство гетерозиготного C511T генотипа и 511C полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  значительно повышает риск развития атеросклероза (соответственно OR=7,09 и OR=4,67). Следовательно, у жителей РА 511C аллель и СТ генотип в 511 позиции промоторного региона гена IL-1 $\beta$  являются факторами повышенного риска развития КА.

Таблица 1

Распределение T511C аллелей гена IL-1 $\beta$  в группах доноров и больных КА

Генотипы	Больные	Доноры	$\chi^2$	P	OR	
	n=26	n=31			знач.	95% CI
T511T	0,269	0,774	14,66	0,0007*	0,11	0,03 – 0,36
T511C	0,577	0,161			7,09	2,07 – 24,34
C511C	0,154	0,065			2,64	0,44 – 15,72
Аллели						
T511	0,558	0,855	12,37	0,0004*	0,21	0,09 – 0,52
511C	0,442	0,145			4,67	1,91 – 11,42

Примечание: n – количество обследованных; P – уровень значимости; OR – отношение шансов;  $\chi^2$  – хи-квадрат, \* – статистически значимые различия по  $\chi^2$

Полученные данные для жителей РА сравнимы с частотным распределением полиморфных вариантов T511/511C гена IL-1 $\beta$  среди североамериканских индейцев (323 больных / 400 здоровых доноров) (OR=1,36; P=0,041) и афро-бразильцев (OR=2,3; P=0,019), для которых данная мутация также является маркером ИБС [15, 16].

Таблица 2

Распределение G308/308A аллелей гена TNF- $\alpha$  в группах доноров и больных КА

Генотипы	Больные	Доноры	$\chi^2$	P	OR	
	n=26	n=31			знач.	95% CI
G308G	0,615	0,387	2,96	0,23	2,53	0,87 – 7,39
G308A	0,269	0,419			0,51	0,17 – 1,57
A308A	0,115	0,194			0,54	0,12 – 2,43
Аллели						
G308	0,750	0,597	2,99	0,08	2,03	0,90 – 4,54
308A	0,250	0,403			0,49	0,22 – 1,11

Примечание: n – количество обследованных; P – уровень значимости; OR – отношение шансов;  $\chi^2$  – хи-квадрат

Несмотря на высокую значимость SNP гена TNF- $\alpha$  для некоторых регионов мира (жители Пакистана (P=0,0035), Белоруссии (P<0,0009)), у жителей Республики Адыгея, здоровых лиц и больных КА, соотношение нормальных и мутантных аллелей гена TNF- $\alpha$  отличается незначительно, то есть не установлена ассоциация G308A SNP гена TNF- $\alpha$  с коронарным атеросклерозом (P>0,05).

Аналогичные данные получены Ghazouani et al., 2010 (Тунис), которые также не выявили статистически значимых различий в частотном распределении G308/308A аллелей гена TNF- $\alpha$  (P=0,73) на больших выборках больных (n=418) и доноров (n=406). Таким образом, G308/308A полиморфизм гена TNF- $\alpha$  не имеет прогностической значимости и не может быть использован в качестве предиктора КА и ИБС у жителей РА [22, 23].

Таблица 3

## Распределение C589/589T аллелей гена IL-4 в группах доноров и больных КА

Генотипы	Больные	Доноры	$\chi^2$	P	OR	
	n=26	n=31			знач.	95% CI
C589C	0,308	0,645	6,44	0,04*	0,24	0,08 – 0,74
C589T	0,692	0,355			4,09	1,35 – 12,43
T589T	0,000	0,000			1,19	0,02 – 61,98
Аллели						
C589	0,654	0,823	4,25	0,04*	0,41	0,17 – 0,97
589T	0,346	0,177			2,45	1,03 – 5,84

Примечание: n – количество обследованных; P – уровень значимости; OR – отношение шансов;  $\chi^2$  – хи-квадрат, \* – статистически значимые различия по  $\chi^2$

При анализе распределения C589/589T аллельных вариантов гена противовоспалительного IL-4 в обследованных группах жителей РА установлено статистически значимое повышение «мутантной» 589T аллели ( $P=0,04$ ;  $OR=2,45$ ) и C589T гетерозиготного генотипа ( $P=0,04$ ;  $OR=4,09$ ) у больных КА. Патологический T589T вариант не типирован ни у одного из 57 обследуемых лиц (табл. 3).

Полученные экспериментальные данные подтверждают участие C589T полиморфизмов гена IL-4 в развитии коронарного атеросклероза и сопряженных с ним ИБС, ХСН II типа и др. ССЗ, что согласуется с выводами Cecilia P. et al. (2014 г., США) о значительной степени ассоциации C589/589T полиморфизма гена IL-4 с риском развития КА ( $P<0,05$ ) [10].

### Выводы

1. С риском развития КА у жителей Республики Адыгея достоверно ассоциирован C511T генотип и 511C аллель гена IL-1 $\beta$  (соответственно  $P=0,0007$ ;  $OR=7,09$  и  $P=0,0004$ ;  $OR=4,67$ ), а также 589T «мутантная» аллель основного противовоспалительного IL-4. Это позволяет рассматривать их в качестве независимых маркеров КА.

2. G308A полиморфизм гена TNF- $\alpha$  не связан с риском развития КА, ИБС и других ССЗ у жителей Республики Адыгея ( $P>0,05$ ).

### Примечания:

1. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Рахматиллаев Т.Б. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: II Междунар. науч. конф. М.: Молодой ученый: Буки-Веди, 2013. С. 51–54.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1. С. 48–56.
3. Копица Н.П., Гилева Я.В., Белая Н.В. Воспаление и атерогенез. Прогностическое значение маркера сосудистого воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы а2 при остром коронарном синдроме // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Сер. Медицина. 2012. № 23 (998). С. 65–70.
4. WHOGlobalInfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>
5. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение. 2016. № 1. С. 50–56.
6. Влияние полиморфизма генов TNF- $\beta$  (G308A) и IL-10 (G1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов / В.С. Голышко [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. № 3 (39). С. 39–50.
7. PubMed. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
9. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
10. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
11. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
12. NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // Тер арх. 2004. № 76 (1). С. 78–82.
14. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3, № 2. С. 67–71.
15. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed

### References:

1. Shamsiddinova A.S., Khuzhamberdiev M.A., Rakhmatillaev T.B. Markers of immune inflammation in acute coronary syndrome // Medicine: challenges of today: II Intern. scient. conf. M.: Young Scientist: Buki-Vedi, 2013. P. 51-54.
2. Aronov D.M., Lupanov V.P. Some Aspects of the Pathogenesis of Atherosclerosis // Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011. No. 1. P. 48–56.
3. Kopitsa N.P., Gileva Ya.V., Belaya N.V. Inflammation and atherogenesis. Prognostic value of the marker of vascular inflammation of lipoprotein-associated phospholipase a2 in acute coronary syndrome // Bulletin of Kharkov National University of V.N. Karazin. Ser. Medicine. 2012. No. 23 (998). P. 65–70.
4. WHOGlobalInfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>
5. Aymagambetova A.O. Atherogenesis and inflammation // Science and Healthcare. 2016. No. 1. P. 50–56.
6. Influence of polymorphism of TNF- $\beta$  (G308A) and IL-10 (G1082A) genes in myocardial infarction on the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines / V.S. Golyshko [et al.] // Journal of Grodno State Medical University. 2012. No. 3 (39). P. 39–50.
7. PubMed. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
9. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
10. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
11. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
12. NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. Rebrov A.P., Voskoboy I.V. The role of inflammatory and infectious factors in the development of atherosclerosis // Ter arch. 2004. No. 76 (1). P. 78–82.
14. Immuno-inflammatory reactions in ischemic heart disease / N.E. Zakirova [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2007. Vol. 3, No. 2. P. 67–71.
15. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed

- coronary artery disease in Brazilians / D.L.S. Rios [et al.] // *Cytokine*. 2010. Vol. 50, No. 3. P. 292–296.
16. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: separate evidences from the largest case-control study amongst North Indians and an updated meta-analysis / H. Rai [et al.] // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 4. P. e0153480.
17. Interleukin-1b and interleukin-1 receptor inhibitor gene cluster polymorphisms in patients with coronary artery disease after percutaneous angioplasty or coronary artery bypass grafting / T. Rechciński [et al.] // *Kardiologia Polska*. 2009. Vol. 67, No. 6. P. 601–610.
18. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis / L. Zhou [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 9. P. e45641.
19. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  -308G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis / W. Fan, W. Maoqing, C. Wangyang, H. Fulan, L. Dandan [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet*. 2011. No. 19 (4). P. 432–437.
20. Genetic variation and coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / C.P. Chung [et al.] // *Lupus*. 2014. P. 0961203314530019.
21. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease / I. Sbarsi [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007. Vol. 20, No. 1. P. 145–154.
22. Tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an updated meta-analysis / H.F. Zhang [et al.] // *Thrombosis Research*. 2011. Vol. 127, No. 5. P. 400–405.
23. Hussain S., Iqbal T., Javed Q. TNF- $\alpha$ -308G>A polymorphism and the risk of familial CAD in a Pakistani population // *Human Immunology*. 2015. Vol. 76, No. 1. P. 13–18.
24. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- $\alpha$  308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects / R.C. Sobti [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 360, No. 1-2. P. 1–7.
25. Tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an updated meta-analysis / H.F. Zhang [et al.] // *Thrombosis Research*. 2011. Vol. 127, No. 5. P. 400–405.
- coronary artery disease in Brazilians / D.L.S. Rios [et al.] // *Cytokine*. 2010. Vol. 50, No. 3. P. 292–296.
16. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: separate evidences from the largest case-control study amongst North Indians and an updated meta-analysis / H. Rai [et al.] // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 4. P. e0153480.
17. Interleukin-1b and interleukin-1 receptor inhibitor gene cluster polymorphisms in patients with coronary artery disease after percutaneous angioplasty or coronary artery bypass grafting / T. Rechciński [et al.] // *Kardiologia Polska*. 2009. Vol. 67, No. 6. P. 601–610.
18. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis / L. Zhou [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 9. P. e45641.
19. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  -308G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis / W. Fan, W. Maoqing, C. Wangyang, H. Fulan, L. Dandan [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet*. 2011. No. 19 (4). P. 432–437.
20. Genetic variation and coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / C.P. Chung [et al.] // *Lupus*. 2014. P. 0961203314530019.
21. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease / I. Sbarsi [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007. Vol. 20, No. 1. P. 145–154.
22. Tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an updated meta-analysis / H.F. Zhang [et al.] // *Thrombosis Research*. 2011. Vol. 127, No. 5. P. 400–405.
23. Hussain S., Iqbal T., Javed Q. TNF- $\alpha$ -308G>A polymorphism and the risk of familial CAD in a Pakistani population // *Human Immunology*. 2015. Vol. 76, No. 1. P. 13–18.
24. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- $\alpha$  308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects / R.C. Sobti [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 360, No. 1-2. P. 1–7.
25. Tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an updated meta-analysis / H.F. Zhang [et al.] // *Thrombosis Research*. 2011. Vol. 127, No. 5. P. 400–405.