

УДК 616-005.4  
ББК 56.127.7,31  
П 50

**Смольков И.В.**

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

**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

**Кушу Л.Т.**

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы Майкоп, 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

**Татаркова Е.А.**

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

**Полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов,  
ассоциированные с ишемическим инсультом**

(Рецензирована)

**Аннотация.** Полиморфизмы генов цитокинов IL-17A (G197A, rs2275913), IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), IL-4 (C589T, rs2243250), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) исследованы в этнических группах адыгов (n=56) и русских (n=53) SNP-методом (single nucleotide polymorphism) в 109 образцах геномной ДНК доноров (n=55) и больных (n=54) с ишемическим инсультом головного мозга – осложнением периферического атеросклероза. С риском развития ишемического инсульта у жителей Республики Адыгея достоверно ( $P < 0,05$ ) ассоциированы аллельные варианты генов основных провоспалительных цитокинов IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C), TNF- $\alpha$  (G308A).

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; провоспалительные цитокины; полиморфизмы генов; IL-17A (G197A, rs2275913), IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), IL-4 (C589T, rs2243250), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629); сердечно-сосудистые заболевания.

**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

**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

**Kushu L.T.**

Doctor of Higher Category of the Adyghe Republican Clinical Hospital, Maikop, 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

**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

## Gene polymorphisms of proinflammatory cytokines associated with ischemic stroke

**Abstract.** Gene polymorphisms of IL-17A (G197A, rs2275913), IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), IL-4 (C589T, rs2243250), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629) cytokines are investigated in ethnic groups of the Adyghes (n=56) and Russians (n=53) by SNP method (single nucleotide polymorphism) in 109 samples of genomic DNA of donors (n=55) and sick (n=54) with an ischemic stroke of a brain – a complication of peripheral atherosclerosis. Allelic gene variants of the main pro-inflammatory IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C), TNF- $\alpha$  (G308A) cytokines are authentically ( $P < 0.05$ ) associated with risk of development of an ischemic stroke in inhabitants of the Republic of Adyghea.

**Keywords:** ischemic stroke; proinflammatory cytokines; gene polymorphisms; IL-17A (G197A, rs2275913), IL-1 $\beta$  (T511C, rs16944), IL-4 (C589T, rs2243250), TNF- $\alpha$  (G308A, rs1800629); cardiovascular diseases.

### Введение

Воспаление является ключевым фактором, тесно связанным с атеросклерозом сосудов разных бассейнов, включая цереброваскулярную систему. Генетические факторы вносят существенный вклад в трансформацию базовой воспалительной реакции, а SNP (single nucleotide polymorphism) генов медиаторов воспаления первой волны IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C), TNF (G308A) и противовоспалительного IL-4 (C589T) запускают триггерные механизмы, обуславливающие развитие ишемического инсульта (ИИ).

Полиморфизмы гена основного провоспалительного IL-17A, ассоциированные с нарушением регуляции артериального давления, водно-солевого обмена, могут инициировать атерогенез. Исследования по распределению и ассоциации G197A аллелей гена IL-17A с осложнениями периферического атеросклероза (ПА) в базах данных (БД) (“HuGENavigator”, “PubMed”, “NCBI”, “ALFRED”, “GeneCards”) представлены единичными работами. В китайской популяции, по данным Z. Xiaolin et al. (2011), выявлена ассоциация G197 полиморфизма гена IL-17A с периферическим атеросклерозом ( $P < 0,001$ ; OR 0,43; 95% CI, 0,33–0,58), но без уточнения локализации и клинического диагноза [1–5].

Ранее проведенные в Республике Адыгея (РА) исследования по ассоциации G197A полиморфизма гена IL-17A с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), развившимися на фоне атеросклеротических поражений сосудов разных бассейнов, не учитывают их роль в генезе ПА с исходом в ИИ, тромбозе глубоких вен, эмболии легких и болезни периферических артерий [6].

В развитии цереброваскулярной патологии важная роль принадлежит плеiotропному IL-1 $\beta$ , участвующему в повреждении головного мозга после ишемического инсульта. Есть сведения о гиперпродукции IL-1 $\beta$  в головном мозге на ранней и хронической стадии ИИ, однако данные по ассоциации T511C полиморфизма гена IL-1 $\beta$  с риском развития периферического атеросклероза весьма противоречивы. Так, в мета-анализе результатов 19 работ, включающих 5280 пациентов и 5699 доноров из Восточной Азии, не выявлено значимой связи T511C SNP гена IL-1 $\beta$  с ишемическим инсультом. В последующих исследованиях, выполненных на меньших выборках больных и доноров, проживающих в странах Восточной Азии, показана ассоциация T511C SNP гена IL-1 $\beta$  с развитием ИИ [7–15].

Противовоспалительный IL-4, продуцируемый активированными CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами (Th2), тучными клетками и эозинофилами, подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6. Данные об ассоциации C589T SNP гена IL4 с ПА в мировых популяциях единичны, требуют дальнейшего изучения их роли в генезе ИИ. Связь «мутантного» 589T аллеля гена IL4 с ИИ для жителей Китая и Греции подтверждена Tong Y.Q. et al. (2013) и Marousi S. et al. (2011), но в исследованиях Park H.J. et al., 2011 (Корея) ассоциация не выявлена ( $P > 0,05$ ) [16–19].

Избыточная продукция фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), продуцируемого моноцитами и макрофагами, вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), оказывает цитотоксический эффект и может способствовать развитию ишемического инсульта. В мировых базах данных (“HuGENavigator”, “PubMed”, “NCBI”, “ALFRED”, “GeneCards”) представлены проти-

воречивые результаты по ассоциации G308A полиморфизмов гена TNF- $\alpha$  с ИИ [20–22].

Согласно данным Kumar P. et al. (2016), Cui G. et al. (2012), Tong Y. et al. (2010), Kim O.J. et al. (2010), Pereira T.V. et al. (2007), патологическая 308A аллель может являться предиктором ИИ у некоторых популяций Китая, Кореи и Кавказа ( $P < 0,05$ ). Однако в исследованиях других авторов, Gu L. et al. (2016), Niu Y.M. et al. (2015), Wawrzyniak et al. (2014), Gu L. et al. (2013), проведенных для жителей этих же стран, ассоциация не установлена ( $P < 0,05$ ) [23–31].

Неоднозначность данных в мировых популяциях и отсутствие аналогичных исследований в России и Республике Адыгея требует дальнейшего изучения роли G308A полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в патогенезе периферического атеросклероза.

*Цель работы:* исследование ассоциаций полиморфизмов генов цитокинов (IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ ) при осложнениях периферического атеросклероза в этнических группах населения Республики Адыгея.

### Материалы и методы

Распределение G197A, T511C, C589T, G308A полиморфизмов генов IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  исследовано SNP-методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» в образцах ДНК, выделенных из стабилизированной ЭДТА венозной крови неродственных доноров ( $n=55$ ) и больных ( $n=54$ ) кардиологического и неврологического отделений АРКБ с диагнозами ишемический инсульт, хроническая форма недостаточности кровоснабжения мозга, периферический тромбоз сосудов нижних конечностей и др., нозологиями, развившимися на фоне периферического атеросклероза различных сосудистых бассейнов. Контрольная группа (доноры) без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ в условиях ЛПУ) подобрана эмпирически из этнических групп адыгов и русских, проживающих в Республике Адыгея.

**Статистический анализ.** Распределение частот генотипов и их соответствие популяционному равновесию Харди-Вайнберга проводилось отдельно в контрольной группе и в группе больных с ПА. Отклонений от уравнения Харди-Вайнберга в группе здоровых доноров и больных не обнаружено ( $P > 0,05$ ).

Достоверные различия ( $P < 0,05$ ) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера,  $\chi^2$  (хи-квадрат), расчетом отношения шансов (Odds-Ration или OR) и доверительного интервала (CI).

### Результаты исследований и их обсуждение

#### 1. Частоты G197A полиморфизмов гена IL-17A у доноров и больных ПА

G197/197A аллели гена основного провоспалительного IL-17A типированы в образцах ДНК 109 жителей РА двух этнических групп: адыгов ( $n=56$ ) и русских ( $n=53$ ). Контрольная группа представлена неродственными донорами без признаков и наследственной отягощенности ССЗ. У обследованных больных подтверждены диагнозы ишемии головного мозга (ИГМ) 1-ой стадии с исходом в ишемический инсульт ( $n=50$ ), окклюзии аорто-подвздошного сегмента (АПС,  $n=2$ ), ишемии нижних конечностей (ИНК) 3-4 стадии, развившимися на фоне ПА ( $n=3$ ).

При анализе распределения частот G197/197A аллелей и генотипов полиморфизма G197A гена основного провоспалительного IL-17A в общих группах больных и доноров выявлены достоверные различия, подтверждающие ассоциацию триггерного IL-17A с ишемией головного мозга (табл. 1).

В группе больных по сравнению с донорами установлено статистически значимое повышение G197G генотипа IL-17A (0,618;  $P=0,000001$ ). При этом риск развития периферического атеросклероза цереброваскулярных сосудов у носителей G197G вариантов возрастает в два раза (OR=2,18). Исходя из полученных данных, можно с большой долей вероятности утверждать, что G197G генотипы IL-17A являются факторами повышенного риска развития ПА.

Таблица 1

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

Генотипы	Больные	Доноры	$\chi^2$	P	OR	
	n=55	n=54			знач.	95% CI
G197G	0,618	0,426	18,73	0,000001	2,18	1,01 – 4,69
G197A	0,073	0,426			0,11	0,03 – 0,33
A197A	0,309	0,148			2,52	1,00 – 6,61
Аллели						
G197	0,655	0,630	0,06	0,081	1,07	0,61 – 1,87
197A	0,345	0,361			0,93	0,54 – 1,63

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

Данные, полученные для жителей РА, сопоставимы с результатами частотного распределения полиморфных вариантов G197/197A (rs2275913) гена IL-17A среди населения стран Европы (Италия – 0,770:0,230) и Океании (0,580:0,420), но отличаются от стран Восточной Азии (0,480:0,520), Африки (0,880:0,120) и Северной Америки (0,800:0,200). В базе данных “NuGE Navigator” приводятся сведения о том, что G197 полиморфизм является маркером ПА для жителей Китая ( $P < 0,001$ ; OR 0,43; 95% CI, 0,33–0,58). Это подтверждено и в наших исследованиях [5, 6].

Этногенетические особенности в распределении полиморфных вариантов гена IL-17A и возможные ассоциации с ПА проанализированы в этнических группах адыгов и русских (табл. 2).

Таблица 2

Этногенетический анализ частот G197/197A SNP гена IL-17A в норме и при ПА

Ген, SNP	Генотипы / аллели	Частоты генотипов и аллелей		$\chi^2$	P	OR		
		больные	доноры			знач.	95% CI	
IL-17A G197/197A	<b>Русские</b>				5,76	0,06	знач.	95% CI
	Генотип	n=23	n=30					
	G197G	0,609	0,400					
	G197A	0,217	0,533					
	A197A	0,174	0,067	0,31	0,58	1,21	0,55 – 2,93	
	Аллель							
	G197	0,717	0,667	0,31	0,58	0,79	0,34 – 1,82	
	A197	0,283	0,333					
	<b>Адыги</b>				8,97	0,01		
	Генотип	n=32	n=24					
	G197G	0,625	0,458					
	G197A	0,375	0,292					
	A197A	0,000	0,250	5,95	0,01	2,84	1,21 – 6,67	
	Аллель							
G197	0,813	0,604	5,95	0,01	0,35	0,15 – 0,83		
A197	0,188	0,396						

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

Носительство G197G «нормального» гомозиготного генотипа (табл. 2) в популяции адыгов является прогностически неблагоприятным фактором риска развития ПА (OR=2,84;  $P=0,01$ ). В этнической группе русских у доноров и больных с ПА (табл. 2) статистически значимых различий по частотам G197/197A аллельных вариантов и генотипов IL-17A не выявлено ( $P > 0,05$ ). Таким образом, G197 аллель и G197G генотип гена IL-17A имеют прогностическую значимость и могут быть использованы в качестве маркера риска развития ПА у

адыгов. Следует отметить, что распределение G197/197A аллелей гена IL-17A у жителей РА отличаются от данных для здоровых этнических адыгов и русских, проживающих в Европе (соответственно 0,740:0,260;  $P \leq 0,05$  и 0,740:0,260;  $P \leq 0,05$ ) [2].

## 2. Частоты T511C полиморфизмов гена IL-1 $\beta$ у доноров и больных ПА

T511C SNP гена IL-1 $\beta$ , участвующего в повреждении головного мозга после ишемического инсульта, исследованы преимущественно для заболеваний, развивающихся на фоне ПА. Поэтому в соответствии с поставленной целью, проанализировано распределение T511/511C аллелей гена IL-1 $\beta$  в 61 образцах геномной ДНК больных с исходом ПА в ИИ ( $n=30$ ) и практически здоровых доноров ( $n=31$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение T511/511C аллелей гена IL-1 $\beta$  в общих выборках доноров и больных ПА

Генотипы	Больные $n=30$	Доноры $n=31$	$\chi^2$	$P$	OR	
					знач.	95% CI
T511T	0,200	0,774	20,39	4,0E-5	0,07	0,02 – 0,25
T511C	0,467	0,161			4,55	1,38 – 15,05
C511C	0,333	0,065			7,25	1,43 – 36,69
Аллели						
T511	0,433	0,855	23,74	1,0E-6	0,13	0,05 – 0,31
511C	0,567	0,145			7,70	3,22 – 18,41

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

В обследованных группах доноров и больных ПА выявлены достоверные различия ( $P < 0,05$ ) в распределении аллельных вариантов и генотипов по 511 позиции гена IL-1 $\beta$  (табл. 3). Мутантная 511C аллель ( $P < 0,00001$ ; OR=7,70; 95% CI=3,22–18,41) и гомозиготный C511C генотип ( $P < 0,00001$ ; OR=7,25; 95% CI=1,43–36,69) ассоциированы у обследованных больных с ПА независимо от их этнической принадлежности. Следует отметить, что в странах Азии, в частности в Китае, T511C полиморфизм гена IL-1 $\beta$  является маркером ишемии цереброваскулярных сосудов (OR=1,80; 95% CI=1,16–2,80,  $P < 0,05$ ), что подтверждается и в настоящем исследовании [32].

## 3. Частоты C589T полиморфизмов гена IL-4 у доноров и больных ПА

C589/589T аллелей гена основного противовоспалительного IL-4 типированы в 61 образцах ДНК доноров ( $n=31$ ) и больных ПА ( $n=30$ ) с тяжелыми осложнениями: окклюзиями аорто-подвздошного сегмента (АПС), ишемией нижних конечностей (ИНК) 3-4 ст., ишемией головного мозга I-стадии (ИГМ) с исходом в ИИ (табл. 4).

Таблица 4

Частоты C589T полиморфизмов гена IL-4 в общей выборке доноров и больных ПА

Генотипы	Больные $n=30$	Доноры $n=31$	$\chi^2$	$P$	OR	
					знач.	95% CI
C589C	0,767	0,645	4,44	0,11	1,81	0,59 – 5,55
C589T	0,167	0,355			0,36	0,11 – 1,22
T589T	0,067	0,000			5,53	0,25 – 120,05
Аллели						
C589	0,850	0,823	0,17	0,68	1,22	0,47 – 3,20
589T	0,150	0,177			0,82	0,31 – 2,14

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

По исследованным C589T (rs2243250) SNP гена IL-4, оказывающего противовоспалительный эффект (C589/589T аллелей, C589C, C589T, T589T генотипов), в обследованных группах доноров и больных с осложнениями ПА не выявлено достоверных различий ( $P > 0,05$ ).

#### 4. Частоты G308A полиморфизмов гена TNF- $\alpha$ у доноров и больных ПА

Исследование полиморфизмов гена TNF- $\alpha$  в патогенезе ПА с исходом в ИИ обусловлено его важной ролью в липидном метаболизме, коагуляции, устойчивости к инсулину, функционировании эндотелия, стимуляции продукции IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, активации лейкоцитов. Избыточная продукция TNF- $\alpha$  снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров. Нами исследован наиболее распространенный полиморфизм гена TNF- $\alpha$  – G308A с заменой гуанина (G) в позиции 308 на аденина (A).

Так как данные по G308A SNP в патогенезе ПА немногочисленны и весьма противоречивы, а для жителей РА ранее не исследованы, нами тестированы G308A полиморфизмы гена TNF- $\alpha$  в общих группах доноров и больных с осложнениями ПА (табл. 5) [23–31, 33].

Таблица 5

Анализ распределения частот G308A SNP гена TNF- $\alpha$  в норме и при ПА

Генотипы	Больные <i>n</i> =30	Доноры <i>n</i> =31	$\chi^2$	<i>P</i>	OR	
					знач.	95% CI
G308G	0,733	0,387	10,12	0,006	4,35	1,47 – 12,89
G308A	0,267	0,419			0,50	0,17 – 1,48
A308A	0,000	0,194			0,06	0,00 – 1,20
Аллели						
G308	0,867	0,597	11,26	0,0008	4,39	1,78 – 10,81
308A	0,133	0,403			0,23	0,09 – 0,56

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

По исследованным SNP гена TNF- $\alpha$  в обследованных группах установлено статистически значимое различие в распределении G308A генотипов и G308/308A аллелей: у больных повышена частота гомозиготного «нормального» G308G генотипа ( $P=0,006$ ; OR=4,35; 95% CI=1,47–12,89) и G308 аллели ( $P=0,0008$ ; OR=4,39; 95% CI=1,78–10,81). У жителей РА носительство нормального G308 аллеля и G308G гомозиготного генотипа повышает риск развития ПА. В зарубежных работах установлена ассоциация G308A полиморфизма гена TNF- $\alpha$  с ИИ для корейской популяции ( $P<0,05$ ) [27, 29].

**Заключение.** Результаты экспериментальных исследований, проведенных на примере жителей Республики Адыгея, подтверждают роль воспаления в развитии периферического атеросклероза с последующим ишемическим инсультом головного мозга. Ключевыми факторами трансформации базовой воспалительной реакции являются полиморфизмы генов медиаторов воспаления «первой волны» IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C), TNF (G308A).

#### Выводы

1. С риском развития ишемического инсульта у жителей Республики Адыгея достоверно ( $P<<0,05$ ) ассоциированы аллельные варианты генов трех основных провоспалительных цитокинов IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C), TNF- $\alpha$  (G308A), что подтверждает роль воспалительной реакции в генезе периферического атеросклероза и таких грозных осложнений, как ишемический инсульт головного мозга.

2. SNP генов IL-17A (G197A), IL-1 $\beta$  (T511C) TNF- $\alpha$  (G308A) могут быть использованы в качестве наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов периферического атеросклероза и ишемического инсульта.

3. Для G197A полиморфизма гена триггерного провоспалительного IL-17A установлены этногенетические различия: у адыгов с ишемическим инсультом статистически значимо ( $P=0,05$ ) повышены частоты G197 аллеля.

#### Примечания:

1. 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.

#### References:

1. 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.

2. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
3. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
4. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
5. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
6. Ассоциация G197/197A аллелей гена провоспалительного цитокина IL-17A с низкодифференцированной аденокарциномой при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов в этнических группах населения Республики Адыгея / А.Р. Тугуз [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. Естественно-математические и технические науки. 2012. Вып. 3 (106). С. 123–130. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
7. Association of interleukin-1 alpha gene polymorphism with cerebral infarction / J.Y. Um [et al.] // Molecular Brain Research. 2003. Vol. 115, No. 1. P. 50–54.
8. The association between three promoter polymorphisms of IL-1 and stroke: a meta-analysis / L. Zou [et al.] // Gene. 2015. Vol. 567, No. 1. P. 36–44.
9. Rezk N.A., Mohamad H.S. Influence of interleukin-1 gene cluster polymorphisms on the susceptibility and outcomes of acute stroke in egyptian patients // Cell Biochemistry and Biophysics. 2015. Vol. 71, No. 2. P. 637–647.
10. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and in vitro / B. Yang [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015. Vol. 8, No. 11. P. 13806.
11. Role of inflammatory parameters in the susceptibility of cerebral thrombosis / X.F. Qi [et al.] // Genet. Mol. Res. 2014. Vol. 13. P. 6350–6355.
12. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta-analysis / F. Ye [et al.] // Gene. 2012. Vol. 499, No. 1. P. 61–69.
13. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease / T. Dziedzic [et al.] // Cerebrovascular Diseases. 2005. Vol. 20, No. 5. P. 299–303.
14. Polymorphisms of the interleukin-1 $\beta$  gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro / L. Iacoviello [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2005. Vol. 25, No. 1. P. 222–227.
15. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in cerebral infarction / J.Y. Um [et al.] // Cytokine. 2003. Vol. 23, No. 1. P. 41–46.
16. Association of variable number of tandem repeat polymorphism in the IL-4 gene with ischemic stroke in the Chinese Uyghur population / Y.Q. Tong [et al.] // Genet. Mol. Res. 2013. Vol. 12, No. 3. P. 2423–2431.
17. Association between interleukin-4 gene polymorphisms and intracerebral haemorrhage in Korean population / H.J. Park [et al.] // International Journal of Immunogenetics. 2011. Vol. 38, No. 4. P. 321–325.
18. Functional polymorphisms of interleukin 4 and interleukin 10 may predict evolution and functional outcome of an ischaemic stroke / S. Marousi [et al.] // European Journal of Neurology. 2011. Vol. 18, No. 4. P. 637–643.
19. Uniprot. URL:
2. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
3. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
4. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
5. HuGENavigator. URL: <http://hugenavigator.net>
6. Gene allele association G197/197A of pro-inflammatory cytokine IL-17A with the low-differentiated adenocarcinoma at malignant new growths of the female reproductive organs in ethnic groups of the population of the Adyghea Republic / A.R. Tuguz [et al.] // The Bulletin of the Adyghe State University. Ser. Natural-Mathematical and Technical Sciences. 2012. Iss. 3 (106). P. 123–130. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
7. Association of interleukin-1 alpha gene polymorphism with cerebral infarction / J.Y. Um [et al.] // Molecular Brain Research. 2003. Vol. 115, No. 1. P. 50–54.
8. The association between three promoter polymorphisms of IL-1 and stroke: a meta-analysis / L. Zou [et al.] // Gene. 2015. Vol. 567, No. 1. P. 36–44.
9. Rezk N.A., Mohamad H.S. Influence of interleukin-1 gene cluster polymorphisms on the susceptibility and outcomes of acute stroke in egyptian patients // Cell Biochemistry and Biophysics. 2015. Vol. 71, No. 2. P. 637–647.
10. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and in vitro / B. Yang [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015. Vol. 8, No. 11. P. 13806.
11. Role of inflammatory parameters in the susceptibility of cerebral thrombosis / X.F. Qi [et al.] // Genet. Mol. Res. 2014. Vol. 13. P. 6350–6355.
12. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta-analysis / F. Ye [et al.] // Gene. 2012. Vol. 499, No. 1. P. 61–69.
13. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease / T. Dziedzic [et al.] // Cerebrovascular Diseases. 2005. Vol. 20, No. 5. P. 299–303.
14. Polymorphisms of the interleukin-1 $\beta$  gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro / L. Iacoviello [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2005. Vol. 25, No. 1. P. 222–227.
15. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in cerebral infarction / J.Y. Um [et al.] // Cytokine. 2003. Vol. 23, No. 1. P. 41–46.
16. Association of variable number of tandem repeat polymorphism in the IL-4 gene with ischemic stroke in the Chinese Uyghur population / Y.Q. Tong [et al.] // Genet. Mol. Res. 2013. Vol. 12, No. 3. P. 2423–2431.
17. Association between interleukin-4 gene polymorphisms and intracerebral haemorrhage in Korean population / H.J. Park [et al.] // International Journal of Immunogenetics. 2011. Vol. 38, No. 4. P. 321–325.
18. Functional polymorphisms of interleukin 4 and interleukin 10 may predict evolution and functional outcome of an ischaemic stroke / S. Marousi [et al.] // European Journal of Neurology. 2011. Vol. 18, No. 4. P. 637–643.
19. Uniprot. URL:

- <http://www.uniprot.org/uniprot/P05112>
20. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell*. 2001. Vol. 104, No. 4. P. 487–501.
  21. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease / W. Swardfager [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 68, No. 10. P. 930–941.
  22. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 5. P. 446–457.
  23. Association between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (-238G/A and -308G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / P. Kumar [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2016. Vol. 9, No. 10. P. 12712.
  24. Systematic review by multivariate meta-analyses on the possible role of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in association with ischemic stroke / Y.M. Niu [et al.] // *Neuromolecular Medicine*. 2015. Vol. 17, No. 4. P. 373–384.
  25. TNF- $\alpha$  (-238G/A and -308G/A) gene polymorphisms may not contribute to the risk of ischemic stroke / L. Gu [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2016. Vol. 7, No. 8. P. 9731.
  26. TNF $\alpha$  gene G-308A polymorphism and the risk of ischemic stroke / A. Wawrzynek [et al.] // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014. Vol. 48, No. 6. P. 387–390.
  27. The role of TNF- $\alpha$  308G>A polymorphism in the risk for ischemic stroke / L. Gu [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013. Vol. 345, No. 3. P. C. 227–233.
  28. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene promoter, circulating TNF- $\alpha$  level and cardiovascular risk factor for ischemic stroke / G. Cui [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. 2012. Vol. 9, No. 1. P. 1.
  29. The role of functional polymorphisms of the TNF- $\alpha$  gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case-control studies / Y. Tong [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, No. 17. P. 1291–1295.
  30. Association between Tumor Necrosis Factor-Alpha (-308G $\rightarrow$ A and -238G $\rightarrow$ A) Polymorphisms and Homocysteine Levels in Patients with Ischemic Strokes and Silent Brain Infarctions / O.J. Kim [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. 2010. Vol. 30, No. 5. P. 483–490.
  31. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor  $\alpha$  gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis / T.V. Pereira [et al.] // *American Heart Journal*. 2007. Vol. 153, No. 5. P. 821–830.
  32. Role of inflammatory parameters in the susceptibility of cerebral thrombosis / X.F. Qi [et al.] // *Genet. Mol. Res*. 2014. Vol. 13. P. 6350–6355.
  33. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 5. P. 446–457
- <http://www.uniprot.org/uniprot/P05112>
20. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell*. 2001. Vol. 104, No. 4. P. 487–501.
  21. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease / W. Swardfager [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 68, No. 10. P. 930–941.
  22. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 5. P. 446–457.
  23. Association between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (-238G/A and -308G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / P. Kumar [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2016. Vol. 9, No. 10. P. 12712.
  24. Systematic review by multivariate meta-analyses on the possible role of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in association with ischemic stroke / Y.M. Niu [et al.] // *Neuromolecular Medicine*. 2015. Vol. 17, No. 4. P. 373–384.
  25. TNF- $\alpha$  (-238G/A and -308G/A) gene polymorphisms may not contribute to the risk of ischemic stroke / L. Gu [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2016. Vol. 7, No. 8. P. 9731.
  26. TNF $\alpha$  gene G-308A polymorphism and the risk of ischemic stroke / A. Wawrzynek [et al.] // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014. Vol. 48, No. 6. P. 387–390.
  27. The role of TNF- $\alpha$  308G>A polymorphism in the risk for ischemic stroke / L. Gu [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013. Vol. 345, No. 3. P. C. 227–233.
  28. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene promoter, circulating TNF- $\alpha$  level and cardiovascular risk factor for ischemic stroke / G. Cui [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. 2012. Vol. 9, No. 1. P. 1.
  29. The role of functional polymorphisms of the TNF- $\alpha$  gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case-control studies / Y. Tong [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, No. 17. P. 1291–1295.
  30. Association between Tumor Necrosis Factor-Alpha (-308G $\rightarrow$ A and -238G $\rightarrow$ A) Polymorphisms and Homocysteine Levels in Patients with Ischemic Strokes and Silent Brain Infarctions / O.J. Kim [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. 2010. Vol. 30, No. 5. P. 483–490.
  31. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor  $\alpha$  gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis / T.V. Pereira [et al.] // *American Heart Journal*. 2007. Vol. 153, No. 5. P. 821–830.
  32. Role of inflammatory parameters in the susceptibility of cerebral thrombosis / X.F. Qi [et al.] // *Genet. Mol. Res*. 2014. Vol. 13. P. 6350–6355.
  33. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 5. P. 446–457