

Григорович Э.Ш.

Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита и полиморфизм генов ключевых воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4

ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск

Grigorovich E.Sh.

The clinical course of chronic generalized periodontitis and polymorphisms of genes key inflammatory cytokines IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4

Резюме

На основании анализа анамнестических, клинических, рентгенологических (скорость и характер резорбции опорных костных структур) данных обследования 154 больных хроническим генерализованным пародонтитом выделены группы с «агрессивным» «умеренно прогрессирующим» и «медленно прогрессирующим» течением болезни. При анализе распределения полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов -511 T, +3953T гена IL-1 β , 2R (VNTR во 2 интроне) гена IL-1RN, -308A гена TNF α , 3R (VNTR в 3 интроне) гена IL-4 выявлены ассоциации «агрессивного» течения с носительством аллелей 2R (VNTR во 2 интроне) гена IL-1RN и -308A гена TNF α ; «умеренно прогрессирующего» течения с совместным носительством аллелей -511 T, +3953T гена IL-1 β .

Ключевые слова: хронический пародонтит, полиморфизм генов цитокинов, IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4

Summary

On the basis of analysis of medical history, clinical, radiological (speed and nature of the resorption of supporting bone structures) survey data of 154 patients with chronic generalized periodontitis isolated group "aggressive" "moderately progressive" and "progressing slowly" over the disease. In analyzing the distribution of polymorphic alleles of genes of inflammatory cytokines -511 T + 3953T gene IL-1 β , 2R (VNTR in intron 2) gene IL-1RN, gene -308A TNF α , 3R (VNTR in intron 3) IL-4 gene revealed the association "aggressive" flow with carriage alleles 2R (VNTR in intron 2) gene and the IL-1RN gene -308A TNF α ; "Moderately progressive" course of joint carriage of -511 alleles T, + 3953T gene IL-1 β .

Key words: chronic periodontitis, a polymorphism of cytokine genes, IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4

Введение

Пародонтопатогенные микроорганизмы, входящих в структуру зубной биопленки, вызывают разнообразный спектр клинических состояний, связанных с инфекцией – от практически бессимптомного медленного течения до развития выраженных клинических проявлений, быстрой потери опорных костных структур, сопровождающихся общей реакцией организма [2, 5].

Исследования зависимости развития пародонтита от генетических особенностей пациентов имеют неоднозначные результаты, а исследования зависимости течения болезни от полиморфизма различных генов немногочисленны [1, 14]

Полиморфизм генов, кодирующих воспалительные цитокины, по результатам ряда исследований, влияет на уровень иммунного и воспалительного ответов [9, 11].

Поэтому мы определили следующую цель исследования.

Цель исследования: выявить ассоциации между клиническими особенностями течения хронического генерализованного пародонтита и полиморфизмом генов ключевых воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 154 пациента от 18 до 62 лет, страдающие хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, на момент обследования и начала базового курса лечения в полости рта у пациентов было не менее 20 зубов. Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и лечение. Объектом для исследования явилась венозная кровь 150 больных. Обследование и

дальнейшее лечение больных проводилось в клинике кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «ОмГМА».

Клиническое обследование включало: выявление жалоб больного, сбор анамнеза, осмотр полости рта, рентгенологическое исследование зубов, опорных твердых тканей, челюстей. Определяли уровень гигиены полости рта (ИПР-У, Green-Vermilion, 1964), пародонтальный индекс Рассела (Russel, 1956), индекс ПМА (PMA в модификации Рагма, 1964), индекс кровоточивости ИК (Saxer-Muhlemann, 1971), подвижность зубов, глубину пародонтальных карманов, для оценки характера деструкции альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярных отростков верхних челюстей использовали КЛКТ, для оценки относительной утраты объема опорной кости рассчитывали костный показатель (Fuchs, 1946г.).

ПЦР-метод. Метод использовали для исследования полиморфизма генов цитокинов IL-1 β -511 C>T и +3953 C>T, IL-1RN (VNTR во 2 интроне), IL-4 (VNTR в Зинтроне), TNF α -308 G>A в периферической крови ДНК-лаборатории на кафедре патологической анатомии ОмГМА1. Проводился забор венозной крови (4 - 5 мл.) с антикоагулянтом и последующим получением взвеси лейкоцитов, из которой выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с этанольным осаждением (Johns M., Paulus - Thomas J., 1989). Использовали олигонуклеотидные праймеры, синтезированные в институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия). Анализ рестриционных смесей проводили с помощью электрофореза в 1,5 и 3%-м агарозном геле с бромистым этидием.).

Статистические методы исследования. Методы описательной статистики: проверка нормальности распределения вероятности случайных величин в сравниваемых группах. При отличии средней арифметической (M) и медианы (Me) меньше, чем на 10%, в качестве основных характеристик описательной статистики использовались средняя (μ) и стандартное отклонение (δ), отражающие центральную тенденцию и вариабельность значений выборки. Методы вариационной статистики: для анализа достоверности различий между группами использовали непараметрические критерии: категориальные данные –

критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йейтса для таблицы сопряженности 2x2, числовые данные – U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок [4]. Распределение наблюдаемых частоты аллелей и генотипов генов IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4 в исследуемой и контрольной группах соответствовало теоретически ожидаемым по закону Харди - Вайнберга. Оценка соответствия распределению Харди - Вайнберга проводилась при помощи калькулятора, доступного по электронному адресу: [www.tufts.edu/~mcourt01 / Documents /Court % 20lab % 20 %20HW%20calculator.xls](http://www.tufts.edu/~mcourt01/Documents/Court%20lab%20%20HW%20calculator.xls).

Для расчетов и построения статистических графиков использован статистический пакет Microsoft Excel 2007 для операционной системы WindowsXP, а также статистические программные пакеты BIostat (PrimerofBiostatistics, version 4.03) и SPSS 11.5.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных и данных клинического обследования позволил выделить группы с различной степенью выраженности клинических признаков деструкции тканей пародонта у пациентов, не зависимо от степени тяжести заболевания. При сборе анамнестических данных и обследовании пациентов можно приблизительно рассчитать скорость резорбции опорной костной ткани за год, по отношению к давности заболевания. У ряда пациентов при небольшой длительности болезни степень утраты опорной кости соответствует средней и тяжелой степени пародонтита. Есть пациенты, у которых при длительности заболевания более 10 лет определяется равномерная утрата менее 30% опорной кости. Пародонтит как заболевание сопровождается прогрессивной утратой опорных костных структур, но данный признак у разных больных оказался выражен неодинаково (табл. 1).

При анализе данных рентгенологического исследования челюстей больных определяли характер деструкции костной ткани: уровень резорбции альвеолярной кости по отношению к эмалево-цементной границе, наличие угловых дефектов, наличие дефектов в области фуркаций многокорневых зубов, состояние замыкательных пластинок межзубных перегородок, равномерность деструкции в области одной челюсти или верхних и нижней челюстей. (табл. 2).

Таблица 1. Средняя скорость резорбции опорной кости за год у больных пародонтитом

Изучаемый признак	Признак выражен	Легкая степень (n=27)		Средняя степень (n=66)		Тяжелая степень (n=61)		Всего (n=154)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Средняя скорость резорбции опорной кости за год (по данным рентгенологического исследования и анамнестическим данным о давности заболевания)									
От 7% до 10% и более в год (быстрая)	сильно	-	-	12	18,2	11	18,0	23	14,9
От 4% до 6% в год (умеренная)	умеренно	16	59,3	26	39,4	37	60,7	79	51,3
От 1% до 3% в год (медленная)	слабо	11	40,7	28	42,4	13	21,3	52	33,8
$\chi^2=31,652; \nu=4; p=0,000$									

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий \square^2).

Таблица 2. Выраженность и характер деструкции опорной костной ткани у больных пародонтитом

Деструкция опорной кости	Признак выражен	Легкая степень (n=27)		Средняя степень (n=66)		Тяжелая степень (n=61)		Всего (n=154)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Носит неравномерный характер, сочетание угловых и горизонтальных дефектов, дефекты фуркаций, есть зоны с нарушением замыкательных пластинок	сильно	-	-	18	27,3	20	32,8	38	24,7
Носит неравномерный характер, сочетание угловых и горизонтальных дефектов в отдельных зонах челюстей, дефекты отдельных фуркаций, замыкательные пластинки сохранены	умеренно	11	40,7	21	31,8	25	41,0	57	37,0
Носит равномерный характер, преимущественно горизонтальные дефекты, замыкательные пластинки сохранены	слабо	16	59,3	27	40,9	16	26,2	59	38,3

$\chi^2=45,321$; $\sqrt{4}$; $p=0,000$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2).

Таблица 3. Варианты течения пародонтита (по совокупности выраженности признаков воспаления, скорости и характера деструкции опорной кости)

«Агрессивное» (средний возраст 34,4±3,8)									
Выражены преимущественно умеренно клинические проявления в сочетании с быстрой неравномерной резорбцией опорной кости, и 2-я и более обострениями в году, которые сопровождаются изменением общего состояния организма	Легкая степень (n=27)		Средняя степень (n=66)		Тяжелая степень (n=61)		Всего (n=154)		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
	4	14,8	25	37,9	23	37,7	52	33,8	
«Умеренно прогрессирующее» (средний возраст 51,1±3,9)									
Выражены преимущественно сильно клинические проявления в сочетании с умеренной неравномерной резорбцией опорной кости, и 2-я и более обострениями в году, которые могут сопровождаться изменением общего состояния организма	Легкая степень (n=27)		Средняя степень (n=66)		Тяжелая степень (n=61)		Всего (n=154)		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
	7	25,9	11	16,7	32	52,5	50	32,4	
«Медленно прогрессирующее» (средний возраст 41,4±4,6)									
Выражены преимущественно слабо клинические проявления в сочетании с медленной равномерной резорбцией опорной кости, и 1 и менее обострением в году, без изменения общего состояния организма	Легкая степень (n=27)		Средняя степень (n=66)		Тяжелая степень (n=61)		Всего (n=154)		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
	16	59,3	30	45,4	6	9,8	52	33,8	

При совокупной оценке признаков, определены три варианта течения болезни (табл. 3).

При этом значения индексов, характеризующих уровень гигиены (ИГ), выраженность воспаления (индекс кровоточивости, ПМА) у больных с различным клиническим течением пародонтита почти не различались, кроме группы лиц с «медленно прогрессирующим» течением пародонтита, у которых числовое значение индекса ПМА было меньше, но при этом соответствовало выраженной

интенсивности и распространенности воспаления в изучаемых тканях. Статистически значимо ниже у пациентов с «медленно прогрессирующим» течением болезни были значения показателей, отражающих деструкцию тканей пародонта (табл. 4).

Далее нами было изучено распределение полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов в группах пациентов с разным характером течения пародонтита. Статистически значимо чаще аллель C-511 T* встречался

Таблица 4. Индексная оценка уровня гигиены полости рта и состояния тканей пародонта больных с различным клиническим течением пародонтита (M±s)

Изучаемый показатель	«Агрессивное» течение	«Умеренное» течение	«Медленное» течение
ИГ (баллы)	3,3±1,12	3,37 ± 1,11	3,24±0,84
Индекс кровоточивости (баллы)	2,86±0,82	2,84±0,61	2,79±0,79
Пародонтальный индекс Рассела (баллы)	5,21±1,19	5,51±0,84	4,91±0,99
КП (баллы)	58,61±7,2	56,13±10,33	71,39±9,65**^^
ПМА %	66,01±6,12	64,92±8,1	57,7±6,37*^
Глубина пародонтальных карманов, мм	4,5±1,12	4,35±1,16	3,61±0,92*^
Патологическая подвижность зубов (баллы)	1,82±0,4	1,38±0,5	1,1±0,2**^

Примечание. В таблице: * - различия статистически значимы в сравнении с группой (1) при $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**).
^ - различия статистически значимы в сравнении с группой (2) при $p < 0,05$ (^), $p < 0,01$ (^^). При сравнении между группами проверка статистических гипотез проводилась с использованием парного критерия Манна – Уитни для независимых выборок.

Таблица 5. Распределение аллелей полиморфного локуса C-511 T гена IL-1β у больных, в зависимости от характера течения пародонтита

Течение пародонтита	Аллель полиморфного локуса C-511 T гена IL-1β				Всего	
	-511 C		-511 T			
	п	%	п	%	п	%
«Агрессивное»	47	15,6	53	44,2	100	30,3
«Умеренно прогрессирующее»	53	17,7	47	39,1	100	30,3
«Медленно прогрессирующее»	80	26,7	20	16,7	100	30,3
Всего	180	60,0	120	40,0	300	100

$\chi^2=14,479$; $p=0,000$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий $\square 2$).

Таблица 6. Распределение аллелей полиморфного локуса C+3953 T гена IL-1β у больных, в зависимости от характера течения пародонтита

Течение пародонтита	Аллель полиморфного локуса C+3953 T гена IL-1β				Всего	
	+3953 C		+3953 T			
	п	%	п	%	п	%
«Агрессивное»	65	21,6	35	11,7	100	30,3
«Умеренно прогрессирующее»	48	16,0	52	17,3	100	30,3
«Медленно прогрессирующее»	89	29,7	11	3,7	100	30,3
Всего	202	67,3	98	32,7	300	100

$\chi^2=12,189$; $p=0,002$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий $\square 2$).

Таблица 7. Распределение аллелей полиморфного локуса гена IL-1RN (VNTR интрон 2) у больных, в зависимости от характера течения пародонтита

Течение пародонтита	Аллель полиморфного локуса IL-1RN (VNTR в интроне 2)				Всего	
	4R		2R			
	п	%	п	%	п	%
«Агрессивное»	53	17,7	47	15,7	100	30,3
«Умеренно прогрессирующее»	72	24,0	28	9,3	100	30,3
«Медленно прогрессирующее»	91	30,3	9	3,0	100	30,3
Всего	216	72,0	84	28,0	300	100

$\chi^2=11,988$; $p=0,002$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий χ^2).

Таблица 8. Распределение аллелей полиморфного локуса G -308 A гена TNF α у больных, в зависимости от характера течения пародонтита

Течение пародонтита	Аллель полиморфного локуса G -308 A гена TNF α				Всего	
	-308 G		-308 A			
	п	%	п	%	п	%
«Агрессивное»	62	20,7	38	12,6	100	30,3
«Умеренно прогрессирующее»	80	26,7	20	6,7	100	30,3
«Медленно прогрессирующее»	82	27,3	18	6,0	100	30,3
Всего	224	74,7	76	25,3	300	100

$\chi^2=12,069$; $p=0,002$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий χ^2).

Таблица 9. Распределение аллелей 2R и 3R полиморфного локуса гена IL-4 (VNTR в интроне 3) у больных хроническим генерализованным пародонтитом, в зависимости от характера течения пародонтита

Течение пародонтита	Аллель полиморфного локуса гена IL-4 (VNTR в интроне 3)				Всего	
	2R		3R			
	п	%	п	%	п	%
«Агрессивное»	12	4,0	88	29,3	100	30,3
«Умеренно прогрессирующее»	15	5,0	85	28,3	100	30,3
«Медленно прогрессирующее»	35	11,7	65	21,7	100	30,3
Всего	62	20,7	238	79,3	300	100

$\chi^2=6,436$; $p=0,04$

Примечание. - различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий χ^2).

у лиц с «умеренно прогрессирующим» и «агрессивным» течением пародонтита (табл.5).

Для распределения аллелей полиморфного локуса С+3953 Т гена IL-1 β у больных пародонтитом, отмечена следующая закономерность: в группе больных с «умеренно прогрессирующим» течением встречалось максимальное, а у лиц с «медленно прогрессирующим» течением - минимальное количество носителей данного аллеля (табл. 6).

У пациентов с «агрессивным» течением пародонтита чаще других встречался аллель 2R гена IL-1RN (VNTR в интроне 2) (табл. 7).

При изучении распределения аллелей полиморфного локуса G -308 A гена TNF α , отмечено статистически значимо более частое носительство аллеля -308* A у больных с «агрессивным» течением пародонтита (табл. 8).

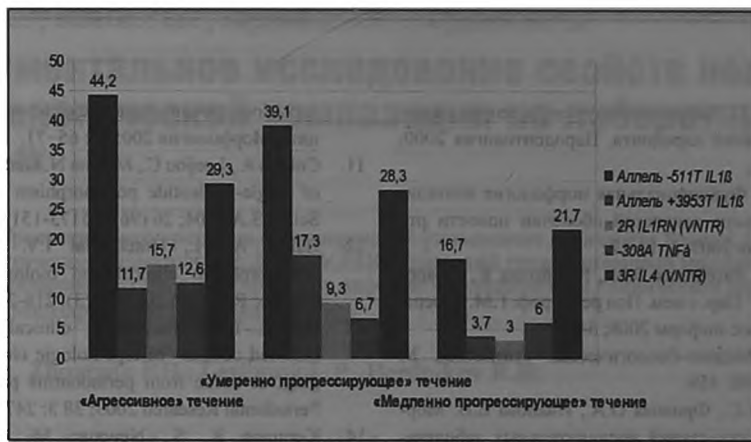


Рисунок 1. Распределение полиморфных аллелей (в %) генов IL-1 β , IL-1RN, TNF α , IL-4 у пациентов с различным характером течения пародонтита.

При изучении распределения аллелей 2R и 3R полиморфного локуса гена IL-4 (VNTR в интроне 3), получены следующие данные: аллель 3R чаще встречался у больных с «агрессивным» и «умеренно прогрессирующим» течением пародонтита (табл. 9).

Заключение

Таким образом, из представленных данных видно, что имеются некоторые особенности в распределении полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов среди больных с различным течением пародонтита. У пациентов с «агрессивным» течением болезни статистически значимо чаще, по сравнению с остальными пациентами, встречались полиморфные аллели 2R гена IL1RN (VNTR интрон 2) и -308A гена TNF α . В группе лиц с «умеренно прогрессирующим» течением пародонтита чаще, чем у остальных пациентов определялся аллель +3953 T гена IL-1 β и чаще отмечалось совместное носительство аллелей +3953 T с -511T гена IL-1 β . Полиморфный аллель 2R гена IL1RN (VNTR интрон 2) встречался в данной группе значимо реже, чем у больных с «агрессивным» течением, при этом значимо чаще, чем у пациентов с «медленно прогрессирующим» течением болезни. У пациентов с «медленно прогрессирующим» течением пародонтита статистически значимо реже определялись 4 (-511T и +3953T гена IL-1 β ; 2R гена IL1RN (VNTR интрон 2) и 3R гена IL-4 (VNTR интрон 3)) из 5 изучаемых полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов (рис. 1).

Из литературных данных известно, что носительство полиморфных аллелей, чаще сопровождается повышенной выработкой цитокинов в момент реализации воспаления [3, 8, 14]. Важнейшими свойствами IL-1 является стимуляция пролиферации зрелых Т-лимфоцитов, увеличение продукции IL-2, IL-4, TNF α , стимуляция фагоцитоза. Моноциты/макрофаги, Т- и В- лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты – основные продуценты IL-1, TNF α , IL-4. Имеются исследования, свидетельствующие, что

уровень IL-1 β коррелирует с плотностью клеток в воспалительных инфильтратах [6, 7, 10, 13, 18]. Также было показано, что носители аллеля 2R гена IL-1RN (VNTR интрон 2) имели более длительное и выраженное воспаление слизистой оболочки желудка, при наличии гаплотипа – 511T гена IL-1 β / 2R гена IL-1RN (VNTR интрон 2) определялось раннее начало и длительное выраженное течение болезни [15, 16, 17, 18]. Можно предположить, что при реализации воспаления в тканях пародонта у лиц с разными генетическими характеристиками реализации воспаления на структурном уровне, имеет особенности, проявляющиеся неодинаковой клинической картиной. Есть данные, что экспрессия IL-1 β коррелирует с экспрессией прорезорбтивных цитокинов и протеиназ (MMP-1, -2 и -9 и RANKL) при прогрессировании пародонтита и в период активной потери альвеолярной кости, а повышенную экспрессию TNF α обнаруживали в пораженных тканях пародонта, в десневой жидкости на участках, где произошла потеря прикрепления десны и костной ткани экспрессия TNF α значительно повышалась [3, 12].

Такой повышенной выработкой воспалительных цитокинов, прямо и косвенно способствующих повышению активности остеокластов, следовательно, и резорбции костной ткани, можно объяснить неодинаковое течение хронического пародонтита. Определение у больных, особенно, при начальных проявлениях болезни, полиморфных аллелей воспалительных цитокинов и их совместного носительства представляется перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения. ■

Григорович Эльмира Шадиловна, кандидат медицинских наук, доцент. Заведующая кафедрой стоматологии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск; Адрес для переписки - 09061966@inbox.ru, 89059222127, 8(3812) 243471

Литература:

1. Безрукова А.П. Эмбриогенетическая теория развития заболеваний пародонта. Пародонтология 2000; 4(18): 16–18.
2. Быков В. А. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. Стоматология 2003; 3: 12–17.
3. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К., Пародонтология: ' Пер. с нем. Под ред. проф. Г.М. Барера. М.: МЕДпресс-информ 2008; 548 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика М Практика 1998; 459.
5. Григорьян А.С., Фролова О.А., Иванова Е.В. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология 2002; 1: 19–25.
6. Перова М.Д., Шубич М.Г., Козлов В.А. Новый взгляд на развитие и репарацию повреждения тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Часть 1. Механизмы рецепции патогенов и передачи сигналов о функциональном состоянии тканей. Стоматология 2007; (86) 3: 76–80.
7. Перова М.Д., Шубич М.Г., Козлов В.А. Новый взгляд на развитие и репарацию повреждений тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Часть II. Особенности иммунопатогенеза пародонтита и репарации тканей пародонта. Стоматология 2007; 5: 79–81.
8. Маянский А.Н. Хроническое воспаление: М. 1991. 270 с.
9. Почтаренко В. А., Янушевич О.О., Приор К. Генетический статус человека как фактор развития воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология 2005; 4: 8–11.
10. Шубич М.Г., Ерошенко Б.Г., Перов Ю.М., Дорофеева И.В. Щелевые соединения – основные структуры, обеспечивающие межклеточную коммуникацию. Морфология 2005; 1: 65–71.
11. Collins A., Lonjou C., Morton N. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphism Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A 2004; 26 (96): 15173-15177.
12. Hajeer A. H., Hutchinson I.V. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications Microsc Res Tech 2008;50 (3): 216–28.
13. Hou L.-T. Interleukin-1 β , clinical parameters and matched cellular- histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients Journal of Periodontal Research 2003; 38 3: 247–254.
14. Komman K. S., Newman M. G. Clinical and microbiological patterns patients with adult and refractory periodontitis. J. Periodontol. -1991. -Vol. 62, № 5. - P. 634-642.
15. Machado J. C. Interleukin -1b and interleukin -1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma Gastroenterology 2001; 121 4: 823-829.
16. Mizutani H. Lipopolysaccharide of Aggregatibacter actinomycetemcomitans up-regulates inflammatory cytokines, prostaglandin E2 synthesis and osteoclast formation in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice Journal of Periodontal Research 2013; 48 6: 748-756.
17. Nicklin M. J., Weith A., Duff G. W. A physical map of the region encompassing the human interleukin – 1 alpha, interleukin – 1 beta, and interleukin – 1 receptor antagonist genes Genomics 1994;19: 382-384.
18. Santtila S., Savinainen K., Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro Scan. J Immunol 1998; 47: 195-199.